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

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

(11) **1-0029403**

(51)[7] **C07D 211/94**; C07D 407/12; A61P 1/00; A61P 35/00; A61P 43/00; C07D 213/64; C07D 213/65; C07D 213/69; C07D 217/24; C07D 221/00; C07D 221/04; C07D 239/22; C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 403/04; C07D 403/12; C07D 405/04; C07D 405/12; A61K 31/4412; A61K 31/4427

(13) **B**

(21) 1-2017-01313
(22) 10/09/2015
(86) PCT/CN2015/089332 10/09/2015
(87) WO 2016/037578 A1 17/03/2016
(30) PCT/CN2014/000834 10/09/2014 CN
(45) 25/09/2021 402
(43) 25/08/2017 353A
(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
(72) CHEUNG, Mui (US); DEMARTINO, Michael P. (US); EIDAM, Hilary Schenck (US); GUAN, Huiping Amy (CN); QIN, Donghui (US); WU, Chengde (US); GONG, Zhen (CN); YANG, Haiying (CN); YU, Haiyu (CN); ZHANG, Zhiliu (CN).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA ĐƯỢC SẮP XẾP LẠI TRONG QUÁ TRÌNH CHUYỂN NẠP (RET) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mà là chất ức chế kinaza được sắp xếp lại trong quá trình chuyển nạp (RET) và dược phẩm chứa nó để sử dụng trong liệu pháp, riêng lẻ hoặc kết hợp, để bình thường hóa độ nhạy cảm của dạ dày-ruột, sự vận động và/hoặc sự bài tiết và/hoặc các rối loạn hoặc các bệnh ở bụng và/hoặc trong việc điều trị liên quan đến các bệnh liên quan đến rối loạn chức năng RET hoặc trong đó việc điều biến hoạt tính RET có thể có lợi ích trị liệu, bao gồm nhưng không giới hạn ở tất cả các loại hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm mẫu phân tiêu chảy chiếm ưu thế, táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, các rối loạn chức năng thực quản, các rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, các bệnh tăng sinh như ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể tủy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, các u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, các u răn, bệnh ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và các khối u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật, ung thư tuyến, và bất kỳ u ác tính nào có tăng hoạt tính RET kinaza.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới mà là chất ức chế kinaza được sắp xếp lại trong quá trình chuyển nạp (RET) và các dược phẩm chứa chúng để sử dụng trong liệu pháp, riêng lẻ hoặc kết hợp, để bình thường hóa độ nhạy cảm của dạ dày-ruột, sự vận động và/hoặc sự bài tiết và/hoặc các rối loạn hoặc các bệnh ở bụng và/hoặc trong việc điều trị liên quan đến các bệnh liên quan đến rối loạn chức năng RET hoặc trong đó việc điều biến hoạt tính RET có thể có tác dụng chữa bệnh, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tất cả các loại của hội chứng ruột kích thích (IBS), bao gồm mẫu phân tiêu chảy chiếm ưu thế, táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, các rối loạn chức năng thực quản, các rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, các bệnh tăng sinh như ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể tủy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, các u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, các u rắn, bệnh ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và các khối u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật và ung thư tuyến, và bất kỳ u ác tính nào có tăng hoạt tính RET kinaza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hội chứng ruột kích thích (IBS) là bệnh phổ biến ảnh hưởng đến 10, 1, hoặc 20% dân số ở các nước phát triển và được biểu hiện bởi thói quen đại tiện bất thường, chướng bụng và tình trạng nhạy cảm quá mức của các cơ quan nội tạng (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367:1626-1635). Trong khi chưa biết rõ nguyên nhân bệnh IBS, hội chứng này được cho là hậu quả của rối loạn giữa não và đường tiêu hóa, sự rối loạn vi khuẩn trong dạ dày-ruột hoặc tình trạng viêm gia tăng. Các thay đổi gây ra trong dạ dày-ruột tác động đến sự vận chuyển bình thường trong ruột dẫn đến tiêu chảy hoặc táo

bón. Ngoài ra, ở phần lớn bệnh nhân IBS sự nhạy cảm của hệ thần kinh ngoại vi gây ra tình trạng nhạy cảm quá mức của các cơ quan nội tạng hoặc dị hợp khuẩn (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16:1444-1454).

Trong khi IBS không trực tiếp làm thay đổi tuổi thọ, nó có ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Ngoài ra, mất chi phí tài chính đáng kể cho việc chăm sóc sức khỏe liên quan đến IBS và mất năng suất vì nhân công vắng mặt (Nellesen, D., et al., J. Manag. Care Pharm., 2013, 19:755-764). Một trong số những triệu chứng quan trọng nhất mà ảnh hưởng lớn đến cuộc sống của bệnh nhân IBS là chứng đau nội tạng (Spiegel, B., et al., Am. J. Gastroenterol., 2008, 103:2536-2543). Các chiến lược phân tử mà kìm hãm chứng đau nội tạng liên quan đến IBS sẽ tác động lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân IBS và giảm các chi phí liên quan.

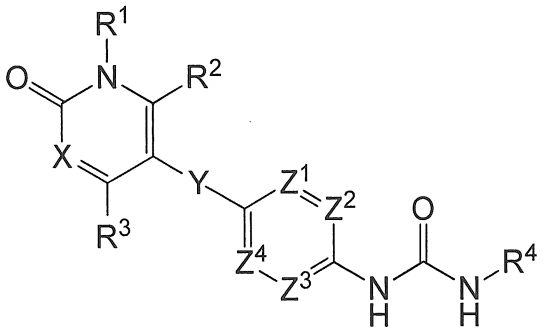
Kinaza được sắp xếp lại trong quá trình chuyển nạp (RET) là thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh tyroxin kinaza mà được kích hoạt khi gắn kết một trong bốn yếu tố dinh dưỡng thần kinh: yếu tố dinh dưỡng thần kinh bắt nguồn từ tế bào thần kinh đệm (GDNF), neurturin, artemin và persephin kết hợp với lần lượt đồng thụ thể GDNF họ thụ thể alpha-1, 2, 3, và 4 (Plaza-Menacho, I., et al., Trends Genet., 2006, 22:627-636). RET được biết là đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và tồn tại của các cơ quan nhận cảm đau ở da và ruột. Chuột đã loại bỏ RET kinaza thiếu các tế bào thần kinh ở ruột và có các dị tật hệ thần kinh khác cho thấy cần phải có sản phẩm chức năng RET kinaza protein trong quá trình phát triển (Taraviras, S. et al., Development, 1999, 126:2785-2797). Ngoài ra, các nghiên cứu dân số về bệnh nhân bị bệnh Hirschsprung có biểu hiện tắc nghẽn do tắc ruột vì thiếu sự suy yếu đại tràng bình thường có tỷ lệ mất đột biến RET chức năng cả do di truyền lẫn ngẫu nhiên (Butler Tjaden N., et al., Transl. Res., 2013, 162:1-15).

Tương tự, hoạt tính RET kinaza bất thường có liên quan đến u tân sinh đa tuyến nội tiết (MEN 2A và 2B), ung thư tuyến giáp thể tủy gia đình (FMTC), ung thư tuyến giáp thể nhú (PTC) và bệnh Hirschsprung (HSCR) (Borello, M., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17:403-419). MEN 2A là hội chứng ung thư do đột biến ở vùng giàu xystein ngoại bào của RET dẫn đến sự nhị trùng hóa qua liên kết disulfua mà gây ra sự hoạt hóa chủ yếu hoạt tính tyroxin kinaza (Wells Jr, S., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, 98:3149-3164). Người có đột biến này có thể phát triển ung thư tuyến giáp thể tủy (MTC), tăng sản tuyến cận giáp, và u tế bào hồng cầu. MEN 2B được gây

ra bởi đột biến Met918Thr ở RET mà làm thay đổi đặc tính của tyroxin kinaza. MEN 2B giống MEN 2A, nhưng không có tăng sản tuyến cận giáp và cũng dẫn đến sự phát triển nhiều loại hạch trong niêm mạc ở môi, lưỡi và đường ruột. Sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên kết gen khởi động và các vùng có đầu chặn mạch NH2 hoặc (các) gen không liên quan với đầu chặn mạch COOH của RET kinaza gây ra các dạng khảm được hoạt hóa chủ yếu của thụ thể (RET/PTC) được cho là các sự kiện khởi phát khối u trong PTC (Viglietto, G. et al., Oncogene, 1995, 11:1207-1210). Các khối u ở PTC bao gồm khoảng 80% tất cả các loại ung thư tuyến giáp. Những dữ liệu này cho thấy rằng RET có thể là chiến lược chữa bệnh thích hợp để điều trị chứng đau liên quan đến IBS và các rối loạn dạ dày-ruột khác và điều trị các loại ung thư có hoạt tính RET kinaza chủ yếu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc các muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó:

X là N hoặc CR^5;

Y là liên kết hoặc -O-;

mỗi Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6;

R^1 là hydro, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, hoặc (C_3-C_6)xycloalkyl;

mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_6)xycloalkoxy, amino, ((C_1-C_6)alkyl)amino-, và ((C_1-C_6)alkyl)((C_1-C_6)alkyl)amino-; trong đó C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy;

R^4 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, xyano, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, và $-SO_2NR^8R^9$; trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $-NR^8R^9$ hoặc $-CONR^8R^9$; và trong đó phần tử thế heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R^5 là hydro, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1\text{-}C_6)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1\text{-}C_6)$alkyl)$((C_1\text{-}C_6)$alkyl)amino-; trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkoxy nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkoxy;

hoặc R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý chứa một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1\text{-}C_4)$alkyl)amino-, và $((C_1\text{-}C_4)$alkyl)$((C_1\text{-}C_4)$alkyl)amino-;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, xyano, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1\text{-}C_6)$alkyl)amino-, và $((C_1\text{-}C_6)$alkyl)$((C_1\text{-}C_6)$alkyl)amino-;

R^7 là $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, hoặc $-NR^8R^9$; và trong đó $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hydroxyl, hydroxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, và halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy; và trong đó heteroxycloalkyl nêu trên có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $(C_1\text{-}C_4)$alkyl và halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, amino$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, $((C_1\text{-}C_4)$alkyl)amino$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-, và $((C_1\text{-}C_4)$alkyl)$((C_1\text{-}C_4)$alkyl)amino$(C_1\text{-}C_4)$alkyl-;

hoặc R^8 và R^9 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý còn chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc hydroxy(C_1-C_4)alkyl;

với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(4-(5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-phenylure, 1-(5-(*tert*-butyl)isoxazol-3-yl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-etylphenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(*p*-tolyl)ure, 1-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure, hoặc 1-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tá dược dược dụng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) dùng để chữa bệnh. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó để điều trị hội chứng ruột kích thích. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó để điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc điều trị các bệnh qua trung gian RET. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong việc sản xuất thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong việc sản xuất thuốc điều trị bệnh ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 2 thể hiện quang phổ Raman của hydrat 1 của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 3 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 4 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 5 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 6 thể hiện quang phổ Raman của hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 7 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 8 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 9 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 10 thể hiện quang phổ Raman của hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 11 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 12 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 13 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 14 thể hiện quang phổ Raman của hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 15 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 16 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 17 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 18 thể hiện quang phổ Raman của hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 19 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 20 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 21 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 22 thể hiện quang phổ Raman của hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 23 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 24 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A.

Hình 25 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của anhydrat của hydroclorua của hợp chất A.

Hình 26 thể hiện quang phổ Raman của anhydrat của hydroclorua của hợp chất A.

Hình 27 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của anhydrat của hydroclorua của hợp chất A.

Hình 28 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của anhydrat của hydroclorua của hợp chất A.

Hình 29 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hydrat của hydroclorua của hợp chất A.

Hình 30 thể hiện quang phổ Raman của hydrat của hydroclorua của hợp chất A.

Hình 31 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của hydrat của hydroclorua của hợp chất A.

Hình 32 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của hydrat của hydroclorua của hợp chất A.

Hình 33 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của esylat của hợp chất A.

Hình 34 thể hiện quang phổ Raman của esylat của hợp chất A.

Hình 35 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của esylat của hợp chất A.

Hình 36 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của esylat của hợp chất A.

Hình 37 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của sulfat của hợp chất A.

Hình 38 thể hiện quang phổ Raman của sulfat của hợp chất A.

Hình 39 thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của sulfat của hợp chất A.

Hình 40 thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của sulfat của hợp chất A.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó như được định nghĩa trên đây. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó trong đó:

X là N hoặc CR^5;

Y là liên kết hoặc -O-;

mỗi Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6;

R^1 là hydro, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, hoặc (C_3-C_6)xycloalkyl;

mỗi R^2 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_6)xycloalkoxy, amino, $((C_1-C_6)$alkyl)amino-, và $((C_1-C_6)$alkyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino-; trong đó (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy;

R^4 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, và $-SO_2NR^8R^9$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, $-NR^8R^9$ hoặc $-CONR^8R^9$; và trong đó phần tử thế heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

R^5 là hydro, halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_6)xycloalkoxy, amino, $((C_1-C_6)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1-C_6)$alkyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino-; trong đó (C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy;

hoặc R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý chứa một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, (C_3-C_6)xycloalkoxy, amino, $((C_1-C_4)$alkyl)amino-, và $((C_1-C_4)$alkyl)$((C_1-C_4)$alkyl)amino-;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, hydroxyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_6)xycloalkoxy, amino, $((C_1-C_6)$alkyl)amino-, và $((C_1-C_6)$alkyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino-;

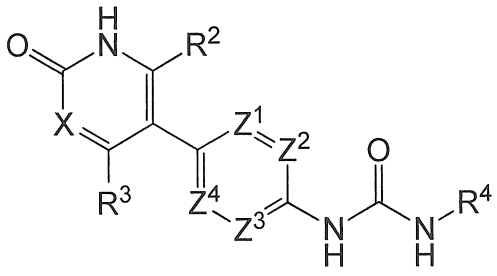
R^7 là (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, hoặc $-NR^8R^9$; và trong đó (C_3-C_6)xycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, hydroxyl, hydroxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, và halo(C_1-C_4)alkoxy; và trong đó heteroxycloalkyl nêu trên có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và halo(C_1-C_4)alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_4)alkyl, và halo(C_1-C_4)alkyl;

hoặc R^8 và R^9 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý còn chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(4-(5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-phenylure, 1-(5-(*tert*-butyl)isoxazol-3-yl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-etylphenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(*p*-tolyl)ure, 1-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure, hoặc 1-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure.

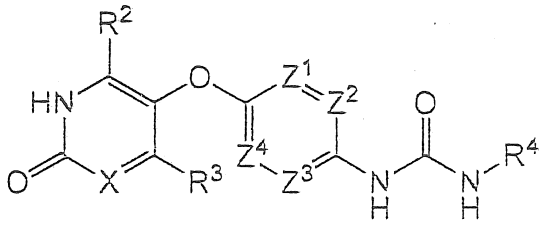
Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (II):



(II)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó X, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^2, R^3, và R^4 được định nghĩa theo công thức (I), với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(4-(5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-phenylure.

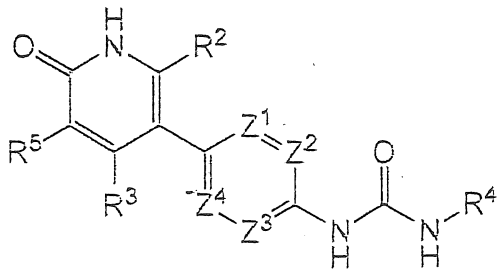
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (III):



(III)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó X, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^2, R^3, và R^4 được định nghĩa theo công thức (I), với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(5-(*tert*-butyl)isoxazol-3-yl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-etylphenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure, 1-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(*p*-tolyl)ure, 1-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure, hoặc 1-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-3-(4-((6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)ure.

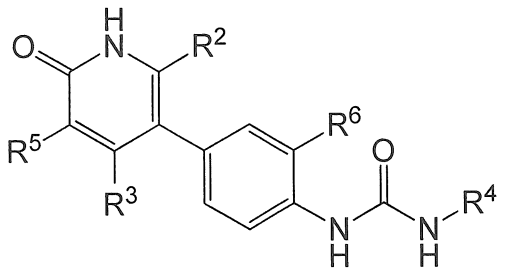
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (IV):



(IV)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^2, R^3, R^4, và R^5 được định nghĩa theo công thức (I), với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(4-(5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-phenylure.

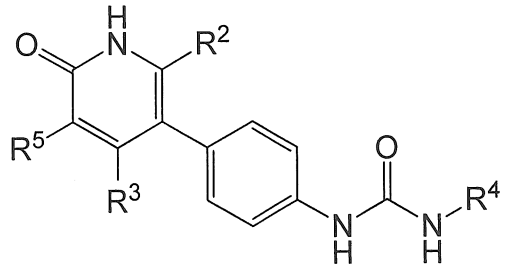
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (V):



(V)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I).

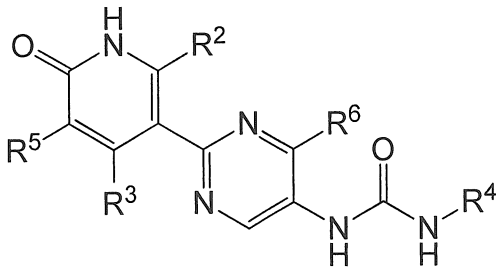
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (VI):



(VI)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, và R^5 được định nghĩa theo công thức (I), với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(4-(5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-phenylure.

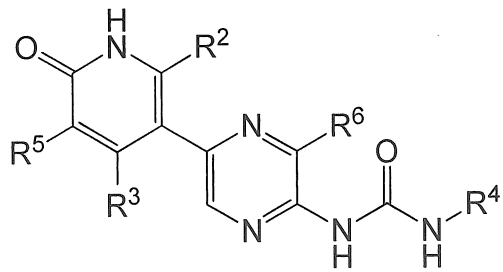
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (VII):



(VII)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I).

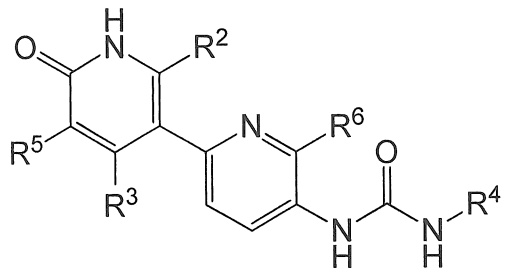
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (VIII):



(VIII)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I).

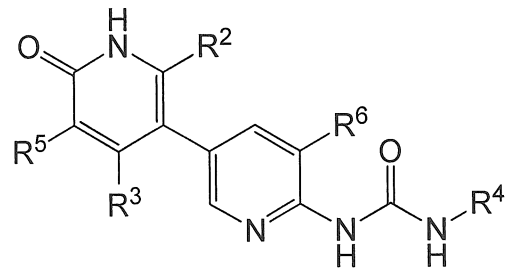
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (IX):



(IX)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I).

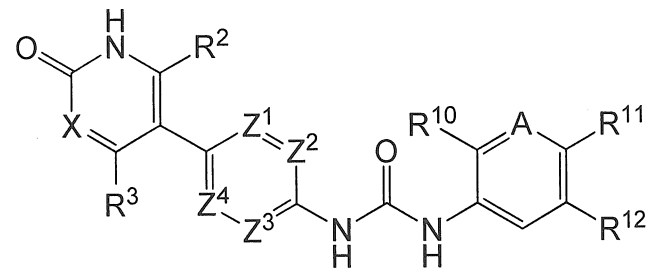
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (X):



(X)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I).

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XI):



(XI)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó X, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^2, và R^3 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro, halogen, hoặc (C_1-C_4)alkoxy;

R^{11} là hydro, halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, -OR^7, hoặc -$CONR^8R^9$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, hoặc -NR^8R^9; và trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

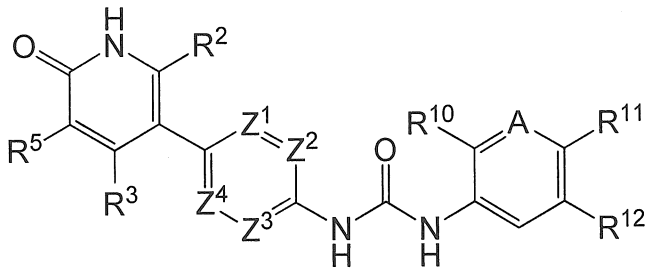
R^{12} là hydro, halogen, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(4-(5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-phenylure;

và với điều kiện là nếu A là CR^{13} thì ít nhất một trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, và R^{13} là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XII):



(XII)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^2, R^3, và R^5 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro, halogen, hoặc (C_1-C_4)alkoxy;

R^{11} là hydro, halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, -OR^7, hoặc -$CONR^8R^9$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, hoặc -NR^8R^9; và trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

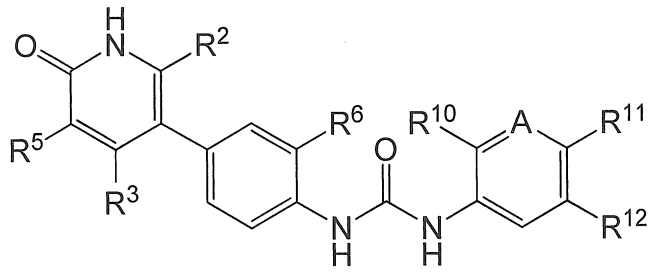
R^{12} là hydro, halogen, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(4-(5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-phenylure;

và với điều kiện là nếu A là CR^{13} ít nhất một trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, và R^{13} là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XIII):



(XIII)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro, halogen, hoặc (C_1-C_4)alkoxy;

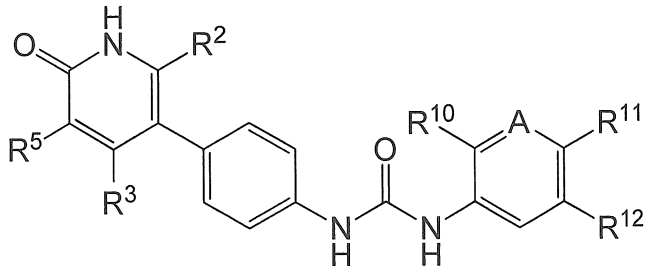
R^{11} là hydro, halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, -OR^7, hoặc -$CONR^8R^9$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, hoặc -NR^8R^9; và trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

R^{12} là hydro, halogen, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

miễn là nếu A là CR^{13} thì ít nhất một trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, và R^{13} là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XIV):



(XIV)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro, halogen, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

R^{11} là hydro, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, xyano, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, hoặc $-CONR^8R^9$; trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, hoặc $-NR^8R^9$; và trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

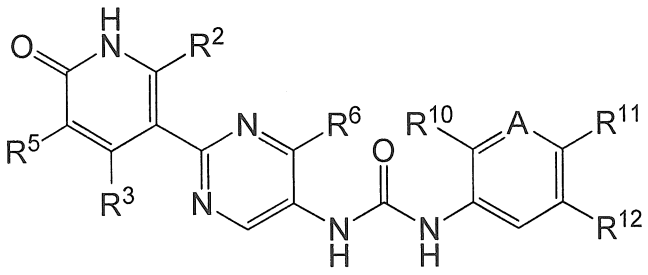
R^{12} là hydro, halogen, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

với điều kiện hợp chất này không phải là 1-(4-(5-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-phenylure;

và với điều kiện là nếu A là CR^{13} thì ít nhất một trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, và R^{13} là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XV):



(XV)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro, halogen, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

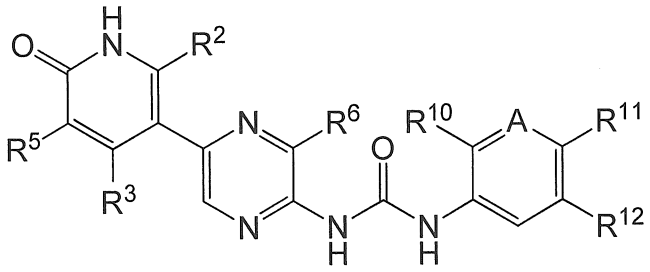
R^{11} là hydro, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, xyano, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, hoặc $-CONR^8R^9$; trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, hoặc $-NR^8R^9$; và trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R^{12} là hydro, halogen, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

miễn là nếu A là CR^{13} thì ít nhất một trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, và R^{13} là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XVI):



(XVI)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro, halogen, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

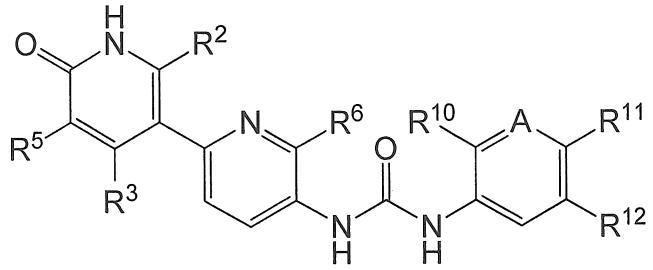
R^{11} là hydro, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, xyano, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, hoặc $-CONR^8R^9$; trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, hoặc $-NR^8R^9$; và trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R^{12} là hydro, halogen, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

miễn là nếu A là CR^{13} thì ít nhất một trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, và R^{13} là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XVII):



(XVII)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro, halogen, hoặc (C_1-C_4)alkoxy;

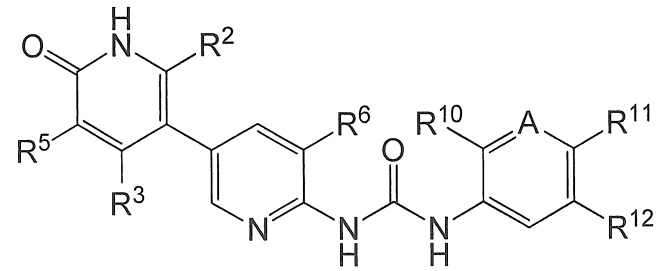
R^{11} là hydro, halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, -OR^7, hoặc -$CONR^8R^9$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, hoặc -NR^8R^9; và trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

R^{12} là hydro, halogen, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl;

miễn là nếu A là CR^{13} thì ít nhất một trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, và R^{13} là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XVIII):



(XVIII)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó R^2, R^3, R^4, R^5, và R^6 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro, halogen, hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy;

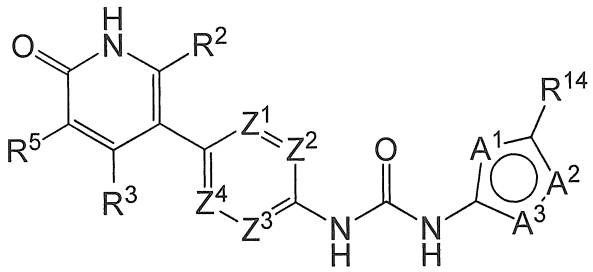
R^{11} là hydro, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, xyano, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, hoặc $-CONR^8R^9$; trong đó $(C_1\text{-}C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, hoặc $-NR^8R^9$; và trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

R^{12} là hydro, halogen, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1\text{-}C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1\text{-}C_4)$alkyl;

miễn là nếu A là CR^{13} thì ít nhất một trong số R^{10}, R^{11}, R^{12}, và R^{13} là hydro.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (XIX):



(XIX)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^2, R^3, và R^5 được định nghĩa theo công thức (I) và trong đó:

một trong số A^1, A^2, và A^3 được chọn từ O, S, và NR^{15} và hai nhóm còn lại độc lập được chọn từ N và CH;

R^{14} là hydro, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, xyano, hydroxyl, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, và $-SO_2NR^8R^9$; trong đó nêu trên $(C_1\text{-}C_6)$alkyl tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, halo$(C_1\text{-}C_4)$alkoxy, hoặc $-NR^8R^9$; và

R^{15} là hydro, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl, halo$(C_1\text{-}C_6)$alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$xycloalkyl, hoặc phenyl.

Theo một phương án khác, X là CR^5. Theo một phương án cụ thể, X là N.

Theo một phương án cụ thể, Y là liên kết. Theo một phương án cụ thể khác, Y là -O-.

Theo một phương án khác, Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6, trong đó 0, 1, 2, hoặc 3 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và 0, 1, 2, hoặc 3 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là CR^6. Theo một phương án khác, Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6, trong đó 0, 1, H hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là CR^6. Theo một phương án khác, Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là CH hoặc CR^6. Theo một phương án cụ thể, Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là CH. Theo một phương án khác, một trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là CR^6 và ba nhóm còn lại độc lập là CH. Theo một phương án khác, Z^2 là CR^6 và Z^1, Z^3, và Z^4 độc lập là CH. Theo một phương án khác, Z^1 là CR^6 và Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là CH. Theo một phương án khác, hai trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là CR^6 và hai hợp chất còn lại độc lập là CH. Theo một phương án khác, Z^1 và Z^2 độc lập là CR^6 và Z^3 và Z^4 độc lập là CH. Theo một phương án khác, Z^2 và Z^3 độc lập là CR^6 và Z^1 và Z^4 độc lập là CH.

Theo một phương án khác, một trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và ba nhóm còn lại độc lập là CH hoặc CR^6. Theo một phương án cụ thể, một trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và ba nhóm còn lại độc lập là CH. Theo một phương án khác, Z^1 là N và Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là CH hoặc CR^6. Theo một phương án khác, Z^1 là N, Z^2 là CR^6, và Z^3 và Z^4 độc lập là CH. Theo một phương án khác, Z^2 là N và Z^1, Z^3, và Z^4 độc lập là CH hoặc CR^6. Theo một phương án khác, Z^2 là N, Z^1 là CR^6, và Z^3 và Z^4 độc lập là CH. Theo một phương án khác, hai trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và hai hợp chất còn lại độc lập là CH hoặc CR^6. Theo một phương án khác, hai trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và hai hợp chất còn lại độc lập là CH. Theo một phương án khác, Z^1 và Z^4 là N và Z^2 và Z^3 độc lập là CH hoặc CR^6. Theo một phương án khác, Z^1 và Z^4 là N và Z^2 và Z^3 độc lập là CR^6. Theo một phương án khác, Z^1 và Z^4 là N, Z^2 là CR^6, và Z^3 là CH. Theo một phương án khác, Z^1 và Z^3 là N và Z^2 và Z^4 độc lập là CH hoặc CR^6. Theo một phương án khác, Z^1 và Z^3 là N và Z^2 và Z^4 độc lập là CR^6. Theo một phương án khác, Z^1 và Z^3 là N, Z^2 là CR^6, và Z^4 là CH.

Theo một phương án khác, R^1 là hydro hoặc $(C_1\text{-}C_4)$alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^1 là hydro, metyl, hoặc etyl. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^1 là hydro.

Theo một phương án khác, R^2 là hydro, flo, clo, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, (C_3-C_6)xycloalkoxy, amino, $((C_1-C_6)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1-C_6)$alkyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino-. Theo một phương án khác, R^2 là hydro, (C_1-C_4)alkyl, hoặc (C_1-C_4)alkoxy. Theo một phương án cụ thể, R^2 là hydro, metyl, etyl, metoxy, hoặc etoxy. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^2 là hydro.

Theo một phương án khác, R^3 là hydro, flo, clo, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, (C_3-C_6)xycloalkoxy, amino, $((C_1-C_6)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1-C_6)$alkyl)$((C_1-C_6)$alkyl)amino-. Theo một phương án khác, R^3 là hydro, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy. Theo một phương án cụ thể, R^3 là hydro, flo, metyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy, etoxy, *n*-propyloxy, isopropyloxy, 3-flopropyloxy, xyclopropyloxy, hoặc metylamino-. Theo một phương án khác, R^3 là hydro hoặc (C_1-C_4)alkoxy. Theo một phương án cụ thể khác, R^3 là hydro hoặc etoxy. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^3 là etoxy. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^3 là hydro.

Theo một phương án khác, R^4 là phenyl mà tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, và $-SO_2NR^8R^9$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, $-NR^8R^9$ hoặc $-CONR^8R^9$; và trong đó phần tử thế heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl. Theo một phương án khác, R^4 là phenyl mà tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, xyano, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxy(C_2-C_4)alkoxy-, (C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkoxy-, amino(C_2-C_4)alkoxy-, $((C_1-C_4)$alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, $((C_1-C_4)$alkyl)$((C_1-C_4)$alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, (3-metyloxetan-3-yl)oxy-, và $-CONH_2$; trong đó nêu trên (C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, $((C_1-C_4)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1-C_4)$alkyl)$((C_1-C_4)$alkyl)amino-. Theo một phương án khác, R^4 là phenyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, và (3-metyloxetan-3-yl)oxy-; trong đó nêu trên (C_1-C_4)alkyl tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, hoặc dimetylamino-. Theo một

phương án khác, R^4 là phenyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và halo(C_1-C_4)alkyl; trong đó nêu trên (C_1-C_4)alkyl tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, hoặc dimetylamino-.

Theo một phương án khác, R^4 là furanyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, và $-SO_2NR^8R^9$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, $-NR^8R^9$ hoặc $-CONR^8R^9$; và trong đó phần tử thế heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl. Theo một phương án khác, R^4 là furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, xyano, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxy(C_2-C_4)alkoxy-, (C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkoxy-, amino(C_2-C_4)alkoxy-, $((C_1-C_4)$alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, $((C_1-C_4)$alkyl$)((C_1-C_4)$alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, và $-CONH_2$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, $((C_1-C_4)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1-C_4)$alkyl$)((C_1-C_4)$alkyl)amino-.

Theo một phương án khác, R^4 là pyridinyl mà tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, xyano, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxy(C_2-C_4)alkoxy-, (C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkoxy-, amino(C_2-C_4)alkoxy-, $((C_1-C_4)$alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, $((C_1-C_4)$alkyl$)((C_1-C_4)$alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, và $-CONH_2$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, $((C_1-C_4)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1-C_4)$alkyl$)((C_1-C_4)$alkyl)amino-. Theo một phương án khác, R^4 là pyridinyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và halo(C_1-C_4)alkyl; trong đó (C_1-C_4)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, hoặc dimetylamino-.

Theo một phương án khác, R^4 là furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl và halo$(C_1$-$C_4)$alkyl. Theo một phương án khác, R^4 là isoxazolyl mà tùy ý được thế bằng $(C_1$-$C_4)$alkyl hoặc halo$(C_1$-$C_4)$alkyl.

Theo một phương án khác, R^5 là hydro, flo, clo, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1$-$C_6)$alkyl)$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-. Theo một phương án khác, R^5 là hydro, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy. Theo một phương án cụ thể, R^5 là hydro, flo, metyl, hydroxyl, metoxy, diflometoxy, etoxy, *n*-propyloxy, isopropyloxy, 3-flopropyloxy, xyclopropyloxy, hoặc metylamino-. Theo một phương án khác, R^5 là hydro hoặc $(C_1$-$C_4)$alkoxy. Theo một phương án cụ thể khác, R^5 là hydro hoặc etoxy. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^5 là etoxy. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^5 là hydro.

Theo một phương án khác, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý chứa một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_4)$alkyl)amino-, và $((C_1$-$C_4)$alkyl)$((C_1$-$C_4)$alkyl)amino-. Theo một phương án khác, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng phenyl mà tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_4)$alkyl)amino-, và $((C_1$-$C_4)$alkyl)$((C_1$-$C_4)$alkyl)amino-. Theo một phương án cụ thể, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng phenyl.

Theo một phương án khác, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào thể hiện pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy,

amino, ($(C_1$-$C_4)$alkyl)amino-, hoặc ($(C_1$-$C_4)$alkyl)($(C_1$-$C_4)$alkyl)amino-. Theo một phương án cụ thể, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào thể hiện pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào thể hiện pyridinyl.

Theo một phương án khác, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào thể hiện furanyl, dihydrofuranyl, thienyl, pyrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl, trong đó furanyl, dihydrofuranyl, thienyl, pyrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, hoặc isothiazolyl nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, ($(C_1$-$C_4)$alkyl)amino-, hoặc ($(C_1$-$C_4)$alkyl)($(C_1$-$C_4)$alkyl)amino-. Theo một phương án cụ thể, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào thể hiện furanyl, dihydrofuranyl, thienyl, pyrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, imidazolinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào thể hiện furanyl, dihydrofuranyl, hoặc pyrazolyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào thể hiện xyclopentenyl.

Theo một phương án khác, mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, xyano, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, ($(C_1$-$C_4)$alkyl)amino-, và ($(C_1$-$C_4)$alkyl)($(C_1$-$C_6)$alkyl)amino-. Theo một phương án cụ thể, mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, metyl, etyl, diflometyl, xyclopropyl, metoxy, isopropoxy, và dimetylamino-. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^6 là flo. Theo một phương án đặc biệt khác nữa, R^6 là metyl.

Theo một phương án khác, R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, ($(C_1$-$C_4)$alkyl)amino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, và ($(C_1$-$C_4)$alkyl)($(C_1$-$C_4)$alkyl)amino$(C_1$-$C_4)$alkyl-. Theo một phương án khác, R^8 và R^9 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý còn chứa

nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc hydroxy(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_4)alkyl, và halo(C_1-C_4)alkyl; hoặc R^8 và R^9 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý còn chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl. Theo một phương án khác, R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_4)alkyl, và halo(C_1-C_4)alkyl. Theo một phương án khác, R^8 và R^9 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý còn chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, A là CR^{13} và R^{13} là hydro, halogen, halo(C_1-C_4)alkyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, trong đó nêu trên furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl. Theo một phương án khác, A là CR^{13} và R^{13} là hydro, flo, clo, hoặc triflometyl. Theo một phương án cụ thể, A là CH. Theo một phương án cụ thể khác, A là N.

Theo một phương án khác, R^{10} là hydro hoặc halogen. Theo một phương án cụ thể, R^{10} là hydro hoặc flo. Theo một phương án đặc biệt hơn, R^{10} là hydro.

Theo một phương án khác, R^{11} là hydro, flo, clo, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, xyano, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxy(C_2-C_4)alkoxy-, (C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkoxy-, amino(C_2-C_4)alkoxy-, ((C_1-C_4)alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, (3-metyloxetan-3-yl)oxy-, hoặc -$CONH_2$; trong đó nêu trên (C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, ((C_1-C_4)alkyl)amino-, hoặc ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino-. Theo một phương án khác, R^{11} là hydro, (C_1-C_4)alkoxy, hoặc (C_1-C_6)alkyl; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, ((C_1-C_4)alkyl)amino-, hoặc ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino-. Theo một phương án

khác, R^{11} là (C_1-C_4)alkyl mà tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, ((C_1-C_4)alkyl)amino-, hoặc ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino-.

Theo một phương án khác, R^{12} là halo(C_1-C_4)alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^{12} là triflometyl.

Theo một phương án khác, A^1 là CH, A^2 là O, và A^3 là N; hoặc A^1 là CH, A^2 là N, và A^3 là O; hoặc A^1 là CH, A^2 là N, và A^3 là NR^{15}. Theo một phương án khác, A^1 là CH, A^2 là O, và A^3 là N. Theo một phương án khác, A^1 là CH, A^2 là N, và A^3 là O. Theo một phương án khác, A^1 là CH, A^2 là N, và A^3 là NR^{15}.

Theo một phương án khác, R^{14} là hydro, halogen, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc (C_3-C_6)xycloalkyl. Theo một phương án khác, R^{14} là (C_1-C_4)alkyl hoặc halo(C_1-C_4)alkyl. Theo một phương án khác, R^{14} là halo(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án khác, R^{15} là hydro, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hoặc phenyl. Theo một phương án cụ thể, R^{15} là hydro, metyl, etyl, hoặc phenyl.

Theo một phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó trong đó:

X là CR^5;

Y là liên kết;

mỗi Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6, trong đó 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là CR^6;

R^1 là hydro;

R^2 là hydro, (C_1-C_4)alkyl, hoặc (C_1-C_4)alkoxy;

R^3 là hydro, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy;

R^4 là phenyl mà tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, xyano, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxy(C_2-C_4)alkoxy-, (C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkoxy-, amino(C_2-C_4)alkoxy-, ((C_1-C_4)alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, (3-metyloxetan-3-yl)oxy-, và -$CONH_2$; trong đó nêu trên (C_1-C_6)alkyl tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, ((C_1-C_4)alkyl)amino-, hoặc ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino-;

R^5 là hydro, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy; và

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, metyl, etyl, diflometyl, xyclopropyl, metoxy, isopropoxy, và dimetylamino-.

Theo một phương án nhất định khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) hoặc các muối dược dụng của nó trong đó:

X là CR^5;

Y là liên kết;

Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6, trong đó 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là CR^6;

R^1 là hydro;

R^2 là hydro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$alkoxy;

R^3 là hydro, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy;

R^4 là furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl và halo$(C_1$-$C_4)$alkyl;

R^5 là hydro, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy; và

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, metyl, etyl, diflometyl, xyclopropyl, metoxy, isopropoxy, và dimetylamino-.

Theo một phương án nhất định khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (XII) hoặc các muối dược dụng của nó trong đó:

mỗi Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6, trong đó 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là CR^6;

R^2 là hydro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, hoặc $(C_1$-$C_4)$alkoxy;

R^3 là hydro, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy;

R^5 là hydro, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy;

A là N hoặc CR^{13};

R^{10} là hydro hoặc halogen;

R^{11} là hydro, flo, clo, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, xyano, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, hydroxy$(C_2$-$C_4)$alkoxy-, $(C_1$-$C_4)$alkoxy$(C_2$-$C_4)$alkoxy-, amino$(C_2$-$C_4)$alkoxy-, $((C_1$-$C_4)$alkyl)amino$(C_2$-$C_4)$alkoxy-, $((C_1$-$C_4)$alkyl)$((C_1$-$C_4)$alkyl)amino$(C_2$-$C_4)$alkoxy-, (3-metyloxetan-3-yl)oxy-, hoặc -$CONH_2$; trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế

bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, ((C_1-C_4)alkyl)amino-, hoặc ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino-;

R^{12} là halo(C_1-C_4)alkyl; và

R^{13} là hydro, halogen, halo(C_1-C_4)alkyl, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, trong đó furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, hoặc halo(C_1-C_4)alkyl.

Theo một phương án nhất định khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (XIX) hoặc các muối dược dụng của nó trong đó:

mỗiZ^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6, trong đó 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là CR^6;

R^2 là hydro, (C_1-C_4)alkyl, hoặc (C_1-C_4)alkoxy;

R^3 là hydro, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy;

R^5 là hydro, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy;

A^1 là CH, A^2 là O, và A^3 là N; hoặc A^1 là CH, A^2 là N, và A^3 là O; hoặc A^1 là CH, A^2 là N, và A^3 là NR^{15};

R^{14} là (C_1-C_4)alkyl hoặc halo(C_1-C_4)alkyl; và

R^{15} là hydro, metyl, etyl, hoặc phenyl.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất mà được minh họa trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Các hợp chất cụ thể của sáng chế bao gồm:

1-(2-flo-4-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(1-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1*H*-xyclopenta[*c*]pyridin-4-yl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-isopropoxyphenyl)-3-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)ure;

1-(2-flo-4-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-2-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-5-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-xyclopropoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-metoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(2-(diflometyl)-4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(4-etoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(4-metyl-2-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-flo-4-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(morpholinometyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

2-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit;

1-(5'-etoxy-4-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(*tert*-butyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-flo-4-(1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-4-yl)phenyl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(*tert*-butoxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(2-xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((2-xyanopropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-1-metylxyclobutoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-isopropyl-3-metylpyrrolidin-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-clo-5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,6-diflophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(6-isopropoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-(metylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-4-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]pyridin-7-yl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(2-morpholinoetoxy)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-metoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)pyridin-3-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-6-etyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-5-flo-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-xyclopropyl-5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-5-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(5-(3-flopropoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(5'-etoxy-6-metoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-(dimetylamino)-5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)ure;

1-(5'-etoxy-6-isopropoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((1,3-dimetylazetidin-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-diflophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-(3-flopropoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-hydroxypropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(2,2-diflo-3-hydroxypropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(4-(diflometoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-5-propoxy-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(hydroxymetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclobutoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-isopropoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-metyl-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(6-oxo-5-propoxy-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-flo-2-metylpropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(2-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(2-hydroxyetoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((1,3-dimetylpyrrolidin-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(2-hydroxypropoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(6-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-metylxyclobutoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(etoxymetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(2-etoxy-4-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

(*S*)-1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-isopropoxyphenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-flophenyl)ure;

1-(4-(3,3-difloxyclobutoxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

4-(3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ureido)-2-(triflometyl)benzamit;

1-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-(5-(diflometoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(2-hydroxyetoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(2-flo-4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyltetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(3,4-diclophenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzensulfonamit;

1-(4-(1-aminoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(1-(dimetylamino)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)-phenyl)-3-(2-(5-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(2-amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(2-amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-pyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure; và

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

hoặc các muối dược dụng của nó.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thừa nhận rằng các hợp chất của sáng chế có thể có các tên khác nếu phần mềm đặt tên khác được sử dụng.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc bất kỳ hợp chất được minh họa nào, hoặc các muối dược dụng của nó, dùng để điều trị bệnh, cụ thể là, dùng để điều trị bệnh trong đó vật chủ là con người. Cụ thể, để dùng trong điều trị các bệnh qua trung gian RET: hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm mẫu phân tiêu chảy chiếm ưu thế, táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, các rối loạn chức năng thực quản,

các rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, các bệnh tăng sinh như ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể tủy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, các u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, các u rắn, bệnh ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và các khối u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật và ung thư tuyến. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc bất kỳ hợp chất được minh họa nào, hoặc các muối dược dụng của nó, để dùng trong điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm mẫu phân tiêu chảy chiếm ưu thế, táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, các rối loạn chức năng thực quản, các rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể tủy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, các u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, các u rắn, bệnh ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và các khối u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật và ung thư tuyến.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc bất kỳ hợp chất được minh họa nào, hoặc các muối dược dụng của nó, được dùng làm thuốc. Sáng chế mô tả việc sử dụng các hợp chất của sáng chế trong sản xuất thuốc điều trị các bệnh qua trung gian RET. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc bất kỳ hợp chất được minh họa nào, hoặc các muối dược dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc bất kỳ hợp chất được minh họa nào, hoặc các muối dược dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc bất kỳ hợp chất được minh họa nào trong điều trị bệnh. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất của sáng chế làm hoạt chất chữa bệnh, cụ thể trong việc điều trị

các bệnh qua trung gian RET. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc bất kỳ hợp chất được minh họa nào để điều trị hội chứng ruột kích thích. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc bất kỳ hợp chất được minh họa nào để điều trị bệnh ung thư.

Vì các lợi ích tiềm tàng trong y tế, các muối của các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) tốt hơn là dược dụng. Các muối dược dụng thích hợp bao gồm các muối được mô tả bởi Berge, Bighley, và Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66, pp 1-19. Các muối được bao hàm trong thuật ngữ "các muối dược dụng" đề cập đến các muối không độc của các hợp chất của sáng chế. Các muối của các hợp chất được bộc lộ chứa amin bazơ hoặc nhóm bazơ chức năng khác có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm việc xử lý bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự, hoặc bằng axit hữu cơ, như axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit sucxinic, axit mandelic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit xitric hoặc axit tactaric, axit amino, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic hoặc tương tự. Các ví dụ về các muối dược dụng bao gồm các sulfat, các pyrosulfat, các bisulfat, các sulfit, các bisulfit, các phosphat, các clorua, các bromua, các iodua, các axetat, các propionat, các decanoat, các caprylat, các acrylat, các format, các isobutyrat, các caproat, các heptanoat, các propiolat, các oxalat, các malonat sucxinat, các suberat, các sebacat, các fumarat, các maleat, các butyn1,4dioat, các hexyn-1,6-dioat, các benzoat, các clobenzoat, các metylbenzoat, các dinitrobenzoat, các hydroxybenzoat, các metoxybenzoat, các phthalat, các phenylaxetat, các phenylpropionat, các phenylbutrat, các xitrat, các lactat, các γ-hydroxybutyrat, các glycolat, các tartrat mandelat, và các sulfonat như các xylensulfonat, các metansulfonat, các propansulfonat, các naphtalen1-sulfonat và các naphtalen-2-sulfonat.

Các muối của các hợp chất được công bố chứa axit carboxylic hoặc nhóm axit chức năng khác có thể được điều chế bằng cách phản ứng với bazơ thích hợp. Muối dược dụng này có thể được tạo ra từ bazơ để thu được cation dược dụng, mà bao gồm các muối kim loại kiềm (đặc biệt là natri và kali), các muối kim loại kiềm thổ (đặc biệt

là canxi và magie), các muối nhôm và các muối amoni, cũng như các muối được tạo ra từ các bazơ hữu cơ khả dụng sinh lý như trimetylamin, trietylamin, morpholin, pyridin, piperidin, picolin, dixyclohexylamin, *N*,*N*'-dibenzyletylenediamin, 2-hydroxyetylamin, bis-(2-hydroxyetyl)amin, tri-(2-hydroxyetyl)amin, procain, dibenzylpiperidin, dehydroabietylamin, *N*,*N*'-bisdehydroabietylamin, glucamin, *N*-metylglucamin, colidin, colin, quinin, quinolin, và axit bazơ amino như lysin và arginin.

Các muối khác, mà không dược dụng, có thể hữu ích trong điều chế các hợp chất của sáng chế và chúng nên được xem xét để tạo nên một phương án khác của sáng chế. Các muối này, như trifloaxetat, trong khi tự chúng không dược dụng, có thể hữu ích trong điều chế các muối có ích làm các chất trung gian trong việc thu được các hợp chất của sáng chế và các muối dược dụng của chúng.

Nếu hợp chất của sáng chế chứa amin bazơ hoặc nhóm chức bazơ khác được tách ở dạng muối, thì dạng bazơ tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm việc cho muối đó phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, thích hợp nếu là bazơ vô cơ hoặc hữu cơ có pK_a cao hơn dạng bazơ tự do của hợp chất đó. Tương tự, nếu hợp chất của sáng chế chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác được tách ở dạng muối, thì dạng axit tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm việc cho muối đó phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ, thích hợp nếu là axit vô cơ hoặc hữu cơ có pK_a thấp hơn dạng axit tự do của hợp chất đó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX)" hoặc "hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX)" đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất theo bất kỳ một công thức từ (I) đến (XIX). Hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) có thể tồn tại ở dạng lỏng hoặc rắn. Ở dạng rắn, nó có thể tồn tại ở dạng tinh thể hoặc phi tinh thể, hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các solvat dược dụng có thể được tạo thành các hợp chất kết tinh hoặc phi tinh thể. Ở các solvat tinh thể, các phân tử của dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể trong suốt quá trình kết tinh. Các solvat có thể bao gồm các dung môi khan như, nhưng không giới hạn ở, etanol, isopropanol, DMSO, axit axetic, etanolamin, hoặc etyl axetat, hoặc chúng có thể bao gồm nước làm dung môi mà được kết hợp vào mạng tinh thể. Các solvat trong đó nước là dung môi được kết hợp vào mạng tinh thể

thường được gọi là "các hydrat." Các hydrat bao gồm các hydrat theo hệ số tỉ lượng cũng như các hợp chất chứa các lượng nước khác nhau. Sáng chế bao gồm tất cả các solvat này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng cần phải hiểu rằng các hợp chất nhất định của sáng chế mà tồn tại ở dạng tinh thể, bao gồm nhiều solvat của chúng, có thể có nhiều hình thái (tức là, khả năng xảy ra trong nhiều cấu trúc tinh thể khác nhau). Các dạng tinh thể khác nhau này thường được gọi là "chất đa hình." Sáng chế bao gồm tất cả các chất đa hình này. Các chất đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau về độ cô kết, bố trí hình học, và các tính chất vật lý khác của chất rắn kết tinh. Bởi vậy, các chất đa hình có thể có những tính chất vật lý khác nhau như hình dạng, mật độ, độ cứng, độ biến dạng, độ ổn định, và độ hòa tan. Các chất đa hình thường có điểm nóng chảy, phổ hồng ngoại, và nhiễu xạ bột tia X khác nhau mà có thể được dùng để nhận dạng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các chất đa hình khác nhau có thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh điều kiện phản ứng hoặc các tác nhân được sử dụng để tạo ra hợp chất đó. Ví dụ, các thay đổi về nhiệt độ, áp suất, hoặc dung môi có thể tạo ra các chất đa hình. Ngoài ra, một chất đa hình có thể tự chuyển hóa thành một chất đa hình khác trong các điều kiện nhất định.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng tinh thể nhất định của bazơ tự do và các muối khác nhau của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure. Các dạng muối cụ thể bao gồm muối của axit clohydric, muối của axit etansulfonic, và muối của axit sulfuric.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của bazơ tự do khan của 1-(2-(4-Etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (anhyrat của bazơ tự do của hợp chất A) được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất chín góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ đồng Kα, được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 2,2; 4,9; 5,5; 5,7; 11,8; 11,9; 12,8; 12,9; 13,1; 14,3; 16,1; 16,6; 17,1; 17,2; 21,2; 21,3; 21,9; 22,0; 22,7; 22,8; 23,1; 25,3; và 25,4 độ 2θ. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất tám góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bảy góc nhiễu xạ hoặc ít nhất sáu góc nhiễu xạ hoặc ít nhất năm góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bốn góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ đồng

11,8; 11,9; 12,8; 12,9; 13,1; 14,3; 16,1; 16,6; 17,1; 17,2; 21,2; 21,3; 21,9; 22,0; 22,7; 22,8; 23,1; 25,3; và 25,4 độ 2θ.

Vẫn theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ đồng Kα, ở khoảng 5,7; 11,9; 12,9; 14,3; 16,1; và 23,1 độ 2θ. Nhưng theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Hình 1.

Theo các phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất chín đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1}. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất tám đỉnh hoặc ít nhất bảy đỉnh hoặc ít nhất sáu đỉnh hoặc ít nhất năm đỉnh hoặc ít nhất bốn ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1}. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 409, 442, 467, 585, 708, 743, 773, 790, 851, 904, 950, 1005, 1247, 1314, 1330, 1397, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1}.

Vẫn theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 1247, 1314, 1330, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1}. Nhưng theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Hình 2.

Theo các phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Hình 3 và/hoặc vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Hình 4.

Vẫn theo các phương án khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi sự kết hợp bất kỳ của dữ liệu phân tích đặc trưng của các phương án nêu trên. Ví dụ, theo một phương án, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ

bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Hình 1 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Hình 2 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Hình 3 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Hình 4. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Hình 1 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Hình 2. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Hình 1 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Hình 3. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Hình 1 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Hình 4. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ đồng Kα, ở khoảng 5,7; 11,9; 12,9; 14,3; 16,1; và 23,1 độ 2θ, và quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 1247, 1314, 1330, 1435, 1469, 1492, 1530, 1577, 1623, 1653, 1710, 2940 cm^{-1}. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ đồng Kα, ở khoảng 5,7; 11,9; 12,9; 14,3; 16,1; và 23,1 độ 2θ, và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Hình 3. Theo một phương án khác, anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ đồng Kα, ở khoảng 5,7; 11,9; 12,9; 14,3; 16,1; và 23,1 độ 2θ, và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Hình 4.

Mẫu XRPD được hiểu là bao gồm góc nhiễu xạ (thể hiện bằng độ 2θ) ở "khoảng" giá trị được cụ thể hóa ở đây khi mẫu XRPD này chứa góc nhiễu xạ trong vòng ± 0,3 độ 2θ của giá trị cụ thể đó. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết và hiểu rằng dụng cụ sử dụng, độ ẩm, nhiệt độ, hướng của các tinh thể bột, và các tham số khác tham gia vào việc thu mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có thể dẫn đến một vài sai số về hình dạng, cường độ, và các vị trí của các đường trong mẫu nhiễu xạ. Mẫu nhiễu xạ bột tia X mà "về cơ bản phù hợp" với mẫu ở hình 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, hoặc 37 được đề cập ở đây là mẫu XRPD mà có thể được xem xét bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là thể hiện hợp chất có cùng dạng tinh thể ở dạng hợp chất mà tạo ra mẫu XRPD ở hình 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, hoặc 37. Tức là, mẫu XRPD này có thể giống hệt mẫu ở hình 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, hoặc 37,

hoặc nhiều khả năng là nó có thể khác một chút. Mẫu XRPD này có thể không nhất thiết thể hiện mọi đường của một mẫu nhiễu xạ bất kỳ trong số các mẫu được thể hiện ở đây, và/hoặc có thể thể hiện thay đổi nhỏ về hình dạng, cường độ, hoặc sự dịch chuyển vị trí của các đường nêu trên do sự khác biệt về các điều kiện liên quan đến việc thu dữ liệu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng xác định rằng liệu mẫu hợp chất kết tinh có cùng dạng với, hoặc khác dạng với, dạng được bộc lộ ở đây hay không bằng phép so sánh các mẫu XRPD của chúng. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xếp chồng mẫu XRPD của mẫu của bazơ tự do của 1-(2-(4-Etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure, với hình 1 và, dùng kiến thức và chuyên môn trong lĩnh vực này, dễ dàng xác định liệu mẫu XRPD của mẫu về cơ bản có phù hợp với mẫu XRPD của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được bộc lộ ở đây hay không. Nếu mẫu XRPD về cơ bản phù hợp với hình 1, thì dạng mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác vì có cùng dạng với anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được bộc lộ ở đây.

Quang phổ Raman được hiểu là bao gồm đỉnh (thể hiện bằng cm^{-1}) ở "khoảng" giá trị được cụ thể hóa ở đây khi quang phổ Raman này chứa đỉnh cực đại trong vòng ± 5,0 cm^{-1} của giá trị cụ thể đó. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng biết và hiểu rằng dụng cụ sử dụng, độ ẩm, nhiệt độ, hướng của các tinh thể bột, và các tham số khác liên quan đến việc thu quang phổ Raman có thể tạo ra một vài sai số về hình dạng, cường độ, và các vị trí của các đỉnh trong quang phổ. Quang phổ Raman mà "về cơ bản phù hợp" với mẫu ở hình 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, hoặc 38 được đề cập ở đây là quang phổ Raman mà có thể được xem xét bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là thể hiện hợp chất có dạng tinh thể tương tự như dạng hợp chất mà tạo ra quang phổ Raman của hình 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, hoặc 38. Tức là, quang phổ Raman có thể giống mẫu ở hình 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, hoặc 38, hoặc nhiều khả năng nó có thể khác một chút. Quang phổ Raman có thể không nhất thiết thể hiện mọi đỉnh của phổ bất kỳ trong số các phổ được thể hiện ở đây, và/hoặc có thể thể hiện thay đổi nhỏ về hình dạng, cường độ, hoặc sự dịch chuyển vị trí của các đỉnh nêu trên bởi sự khác biệt về các điều kiện liên quan đến việc thu dữ liệu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng xác định liệu mẫu hợp chất kết tinh có cùng dạng với, hoặc khác dạng với, dạng được bộc lộ ở đây hay không bằng cách so

sánh phổ Raman của chúng. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xếp chồng quang phổ Raman của mẫu của bazơ tự do của 1-(2-(4-Etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure, với hình 2 và, dùng kiến thức và chuyên môn trong lĩnh vực này, dễ dàng xác định liệu quang phổ Raman của mẫu về cơ bản có phù hợp với quang phổ Raman của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được bộc lộ ở đây hay không.

Các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc các muối của nó có thể tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể (ví dụ, nó chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng). Các chất đồng phân lập thể riêng rẽ (các chất đồng phân đối quang và các chất đồng phân phi đối quang) và các hỗn hợp của các chất này là được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Phạm vi của sáng chế bao gồm các hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể cũng như các chất đồng phân đối quang tinh khiết hoặc các hỗn hợp giàu đồng phân đối quang/đồng phân phi đối quang.

Tương tự, hợp chất hoặc muối có công thức từ (I) đến (XIX) được hiểu là có thể tồn tại ở các dạng hỗ biến ngoài dạng được thể hiện trong công thức và các dạng này cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, trong khi các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) được mô tả là chứa gốc pyridin-2-on, chất hỗ biến 2-hydroxypyridin tương ứng cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các sự kết hợp và các tập con của các nhóm cụ thể như được định nghĩa trên đây.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ được hiểu rằng các dẫn xuất bảo vệ nhất định của các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX), mà có thể được tạo ra trước hoặc sau giai đoạn khử bảo vệ cuối cùng, có thể không có hoạt tính dược lý như vậy, nhưng có thể, trong một vài trường hợp nhất định, được dùng theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể để hình thành các hợp chất của sáng chế mà có hoạt tính dược lý. Bởi vậy, các dẫn xuất đó có thể được mô tả là các "tiền dược chất". Ngoài ra, các hợp chất nhất định của sáng chế có thể hoạt động như các tiền dược chất của các hợp chất khác của sáng chế. Tất cả các dẫn xuất được bảo vệ và các tiền dược chất của các hợp chất của sáng chế được bao gồm trong quy mô của sáng chế.

Các ví dụ về các tiền dược chất thích hợp của các hợp chất của sáng chế được mô tả trong Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499 - 538 và trong Topics

in Chemistry, chương 31, pp 306 - 316 và trong "Design of Prodrugs" của H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, một số gốc nhất định được biết là các "tiền gốc" đối với người trong ngành, ví dụ như được mô tả bởi H. Bundgaard trong "Design of Prodrugs" có thể được đưa vào các nhóm chức thích hợp khi các nhóm chức này có mặt trong các hợp chất của sáng chế. Các "tiền gốc" mong muốn của các hợp chất của sáng chế bao gồm: este, este carbonat, hemi-este, este phosphat, este nitro, este sulfat, sulfoxit, amit, carbamat, azo-, phosphamit, glycosit, ete, axetal, và các dẫn xuất ketal của các hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX).

Việc sử dụng hợp chất của sáng chế ở dạng tiền dược chất có thể cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thực hiện một hoặc nhiều trong số: (a) thay đổi sự xâm nhập của hợp chất in vivo; (b) thay đổi thời gian tác dụng của hợp chất in vivo; (c) thay đổi sự vận chuyển hoặc phân phối hợp chất in vivo; (d) thay đổi độ tan của hợp chất in vivo; và (e) khắc phục hoặc khắc phục tác dụng phụ hoặc bất lợi khác gặp phải với hợp chất đó.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị, mà giống với các hợp chất được đề cập trong công thức từ (I) đến (XIX), nhưng trên thực tế một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị mà có thể kết hợp được với các hợp chất của sáng chế và các muối dược dụng của nó bao gồm các đồng vị của hydro, carbon, nitơ, oxy, photpho, lưu huỳnh, flo, iot, và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, và ^{125}I.

Các hợp chất của sáng chế và các muối dược dụng của các hợp chất này mà chứa các đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị của sáng chế, ví dụ các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C được kết hợp vào, là hữu ích trong các thử nghiệm về phân phối mô của thuốc và/hoặc chất nền. Các đồng vị được đánh dấu bằng triti, ví dụ, ^{3}H, và cacbon-14, ví dụ, ^{14}C, là được đặc biệt ưu tiên bởi sự dễ dàng điều chế và phát hiện. Các đồng vị ^{11}C và ^{18}F là đặc biệt hữu ích trong PET (chụp xạ hình cắt lớp Positron), và các đồng vị ^{125}I là đặc biệt hữu ích trong SPECT (chụp cắt lớp vi tính xạ hình photon đơn), tất cả đều hữu ích trong việc chụp não. Ngoài ra, sự thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơtori, ví dụ, ^{2}H, có thể mang lại những lợi ích điều

trị nhất định do sự trao đổi chất ổn định hơn, ví dụ sự gia tăng thời gian bán thải in vivo hoặc giảm yêu cầu về liều dùng và, vì thế, có thể tốt hơn trong một vài trường hợp. Nói chung, các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I) và các công thức tiếp theo của sáng chế có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được mô tả trong các sơ đồ và/hoặc ví dụ dưới đây, bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị có bán sẵn cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị

Các định nghĩa

Các thuật ngữ được sử dụng với các nghĩa đã được thừa nhận của chúng. Các định nghĩa sau đây nhằm làm rõ, nhưng không nhằm giới hạn, các thuật ngữ được giải thích.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" là gốc hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ "(C_1-C_6)alkyl" dùng để chỉ gốc alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl, pentyl, và hexyl.

Khi thuật ngữ "alkyl" được sử dụng kết hợp với các nhóm phần tử thế khác, như "halo(C_1-C_4)alkyl" hoặc "hydroxy(C_1-C_4)alkyl", thì thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó vị trí liên kết là qua gốc alkyl. Thuật ngữ "halo(C_1-C_4)alkyl" được dùng để chỉ gốc có một hoặc nhiều halogen các nguyên tử, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, tại một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của gốc alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, mà là gốc cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ về các nhóm "halo(C_1-C_4)alkyl" hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -CHF_2 (diflometyl), -CF_3 (triflometyl), -CCl_3 (triclometyl), 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, và hexafloisopropyl. Các ví dụ về các nhóm "hydroxy(C_1-C_4)alkyl" hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxymetyl, hydroxyetyl, và hydroxyisopropyl.

"Alkoxy" đề cập đến nhóm chứa gốc alkyl, được định nghĩa ở trên, được liên kết thông qua nguyên tử liên kết oxy. Thuật ngữ "(C_1-C_4)alkoxy" đề cập đến gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất 1 và nhiều nhất 4 nguyên tử cacbon được liên kết thông qua nguyên tử liên kết oxy. Các nhóm "(C_1-C_4)alkoxy" hữu dụng theo sáng chế ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, isobutoxy, và *t*-butoxy.

Khi thuật ngữ "alkoxy" được sử dụng kết hợp với các nhóm phần tử thế khác, như "halo(C_1-C_6)alkoxy", "hydroxy(C_2-C_4)alkoxy", hoặc "(C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkoxy", thì thuật ngữ "alkoxy" được dùng để chỉ nhóm hydrocarbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó điểm gắn kết là vào nhóm alkyl thông qua nguyên tử liên kết oxy. Thuật ngữ "halo(C_1-C_6)alkoxy" đề cập đến gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có ít nhất 1 và nhiều nhất 6 nguyên tử cacbon với một hoặc nhiều nguyên tử halogen, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, được liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon, gốc này được liên kết thông qua nguyên tử liên kết oxy. Các nhóm "halo(C_1-C_6)alkoxy" hữu dụng theo sáng chế ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, -$OCHF_2$ (diflometoxy), -OCF_3 (triflometoxy), và -$OCH(CF_3)_2$ (hexafloisopropoxy). Các ví dụ về các nhóm "hydroxy(C_2-C_4)alkoxy" hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-hydroxyetoxy và 2-hydroxyisopropoxy. Các ví dụ về các nhóm "(C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkoxy" hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 2-metoxyetoxy, 2-etoxyetoxy, 2-isopropoxyetoxy, 2-metoxyisopropoxy, và 2-etoxyisopropoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyl" đề cập đến vòng xyclo hydrocacbon không thơm, no, chứa số nguyên tử cacbon cụ thể. Thuật ngữ "(C_3-C_6)xycloalkyl" đề cập đến vòng xyclo hydrocacbon không thơm có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon tạo vòng. Các nhóm "(C_3-C_6)xycloalkyl" hữu dụng theo sáng chế ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyloxy-" đề cập đến nhóm chứa gốc xycloalkyl, được định nghĩa ở trên, được liên kết thông qua nguyên tử liên kết oxy. Các nhóm "(C_3-C_8)xycloalkyloxy-" hữu dụng theo sáng chế ví dụ bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy, và xyclooctyloxy.

Như được sử dụng ở đây, " heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh" là nhóm hoặc gốc chứa gốc đơn vòng không thơm, hóa trị một, mà là no hoặc không no một phần, chứa 4, 5, hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, mà bao gồm một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ. Các ví dụ minh họa về các nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở azetidinyl, oxetanyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, oxazolinyl, thiazolinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, tetrahydropyranyl,

dihydropyranyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, 1,4-oxathiolanyl, 1,4-oxathianyl, và 1,4-dithianyl.

Như được sử dụng ở đây, "heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh" là nhóm hoặc gốc chứa gốc thơm đơn vòng hóa trị một, chứa 5 hoặc 6 nguyên tử tạo vòng, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các nhóm heteroaryl có 5 cạnh chứa một nguyên tử tạo vòng là nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và tùy ý chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử nitơ tạo vòng bổ sung. Các nhóm heteroaryl có 6 cạnh được chọn chứa 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại trong vòng là nitơ. Các ví dụ minh họa về heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh các nhóm hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và triazinyl.

Các thuật ngữ "halogen" và "halo" là các phần tử thế clo, flo, bromo, hoặc iôt. "Hydroxy" hoặc “hydroxyl” được dùng để chỉ gốc -OH. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “xyano” đề cập đến nhóm -CN.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tùy ý được thế” chỉ nhóm, như alkyl, xycloalkyl, phenyl, hoặc heteroaryl, có thể không được thế, hoặc nhóm có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa. Trong trường hợp nếu các nhóm có thể được chọn từ nhiều nhóm khác nhau thì các nhóm được chọn có thể là giống nhau hoặc khác nhau.

Thuật ngữ “độc lập” có nghĩa là nếu nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ các phần tử thế thích hợp, thì các phần tử thế này có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Các định nghĩa thay thế cho các nhóm và phần tử thế của các nhóm có công thức từ (I) đến (XIX) được đưa ra trong toàn bộ bản mô tả được dùng để mô tả cụ thể mỗi loại hợp chất được bộc lộ ở đây, một cách riêng rẽ, cũng như các nhóm gồm một hoặc nhiều loại hợp chất. Phạm vi của sáng chế bao gồm tổ hợp bất kỳ của các định nghĩa về nhóm và nhóm phần tử thế này.

"Dược dụng" đề cập đến các hợp chất, các chất, các chế phẩm, và các dạng liều lượng mà là, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây ra độc tố, kích ứng hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác quá mức, căn cứ vào tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "các muối dược dụng" đề cập đến các muối mà duy trì hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất mục tiêu và có các tác dụng gây độc không mong muốn tối thiểu. Các muối dược dụng này có thể được điều chế tại chỗ trong bước tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất, hoặc bằng cách cho phản ứng riêng rẽ hợp chất đã được tinh chế ở dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của nó với bazơ hoặc axit thích hợp, tương ứng.

Các dược phẩm

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm (còn được gọi là chế phẩm dược) chứa hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược (còn được gọi là chất mang và/hoặc chất pha loãng trong lĩnh vực dược). Các tá dược là dược dụng với nghĩa là thích ứng với các thành phần khác của chế phẩm và không độc đối với đối tượng nhận nó (tức là người bệnh).

Các tá dược dược dụng bao gồm các loại tá dược sau: các chất pha loãng, chất độn, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất làm trượt, chất tạo hạt, chất phủ, chất tạo ẩm, dung môi, đồng dung môi, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất dấu mùi, chất tạo màu, chất chống đóng bánh, chất tạo ẩm, chất chelat hóa, chất làm dẻo, chất làm tăng độ nhớt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các tá dược dược dụng có thể đóng nhiều hơn một vai trò và có thể đóng vai trò thay thế tùy thuộc vào việc có bao nhiêu tá dược có mặt trong chế phẩm và có các thành phần nào khác có mặt trong chế phẩm.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có kiến thức và kỹ năng để cho phép họ lựa chọn các tá dược dược dụng với lượng thích hợp để sử dụng theo sáng chế. Ngoài ra, có nhiều nguồn sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà mô tả các tá dược dược dụng và có thể là hữu dụng để lựa chọn các tá dược dược dụng. Các ví dụ bao gồm tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), và The Handbook of Pharmaceutical Excipents (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Các dược phẩm theo sáng chế được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật và các phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Một số trong số các phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này được

mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm bao gồm việc trộn (ngào trộn) hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc muối dược dụng của nó, với ít nhất một tá dược.

Các dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị chứa lượng định trước của hoạt chất trên mỗi liều đơn vị. Liều đơn vị như vậy có thể chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc muối dược dụng của nó, hoặc phần của liều có hiệu quả điều trị mà dạng liều lượng đa đơn vị có thể được sử dụng ở thời điểm cho trước để đạt được liều có hiệu quả điều trị. Các chế phẩm liều đơn vị là các chế phẩm chứa hoạt chất với liều hoặc phân liều hằng ngày, như được đề cập ở trên, hoặc phần thích hợp của nó. Ngoài ra, các dược phẩm như vậy có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực dược.

Các dược phẩm có thể được làm thích ứng để sử dụng theo đường bất kỳ, ví dụ, theo đường miệng (kể cả trong má hoặc dưới lưỡi), qua trực tràng, trong mũi, khu trú (bao gồm trong má, dưới lưỡi hoặc dưới da), trong âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các chế phẩm như vậy có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược, ví dụ bằng cách kết hợp hoạt chất với (các) tá dược.

Khi được làm thích ứng để sử dụng qua đường miệng, các dược phẩm có thể ở dạng đơn vị riêng rẽ như các viên nén hoặc viên nang, bột hoặc hạt, dung dịch hoặc huyền phù trong các chất lỏng hệ nước hoặc không phải hệ nước, các bọt hoặc bọt xốp ăn được, các nhũ tương lỏng hệ dầu trong nước hoặc các nhũ tương lỏng hệ nước trong dầu. Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế hoặc dược phẩm theo sáng chế còn có thể được bào chế thành dạng kẹo, bánh xốp và/hoặc chế phẩm đặt lưỡi để sử dụng ở dạng thuốc "tan nhanh".

Ví dụ, để sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần dược chất hoạt tính có thể được kết hợp với tá dược trơ dược dụng không độc dùng đường miệng như etanol, glyxero, nước và tương tự. Bột hoặc hạt được bào chế bằng cách nghiền nhỏ hợp chất đến cỡ mịn thích hợp và trộn với chất mang dược dụng đã được nghiền nhỏ tương tự như carbohydrat ăn được, như, ví dụ tinh bột hoặc manitol. Các chất tạo hương, chất bảo quản, chất phân tán và các chất tạo màu cũng có thể có mặt.

Viên nang được bào chế bằng cách tạo ra hỗn hợp bột, như được mô tả ở trên, và nạp vào các vỏ gelatin hoặc không phải gelatin đã được tạo trước. Các chất làm trượt và các chất làm trơn như silic oxit dạng keo, bột talc, magie stearat, canxi stearat, polyetylen glycol dạng rắn có thể được bổ sung vào hỗn hợp bột trước công đoạn nạp. Chất gây rã hoặc chất làm ổn định như agar-agar, canxi carbonat, hoặc natri carbonat có thể cũng được bổ sung vào để cải thiện hiệu quả của thuốc khi viên nang được tiêu hóa.

Ngoài ra, nếu mong muốn hoặc cần thiết, các chất kết dính, chất làm trơn, chất gây rã và chất tạo màu thích hợp cũng có thể được đưa vào hỗn hợp. Các chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, các đường tự nhiên, như glucoza hoặc beta-lactoza, chất tạo ngọt từ ngô, các gôm tự nhiên và tổng hợp như acaxia, tragacanth, natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, sáp, và tương tự. Các chất làm trơn được sử dụng trong các dạng liều lượng này bao gồm natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, và tương tự. Các chất gây rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tinh bột, metylxenluloza, aga, bentonit, gôm xanthan, và tương tự.

Viên nén được bào chế, ví dụ, bằng cách tạo ra hỗn hợp bột, nghiền hoặc nén, bổ sung chất làm trơn và chất gây rã, và nén thành viên nén. Hỗn hợp bột được tạo ra bằng cách trộn hợp chất, đã được nghiền nhỏ một cách thích hợp, với chất pha loãng hoặc bazơ như được mô tả ở trên, và tùy ý, với chất kết dính như carboxymetylxenluloza, và aliginat, gelatin, hoặc polyvinyl pyrolidon, chất hãm dung dịch như paraffin, chất gia tăng hấp thụ như muối bậc bốn, và/hoặc chất hấp phụ như bentonit, cao lanh, hoặc dicanxi phosphat. Hỗn hợp bột này có thể được tạo hạt bằng cách thấm chất kết dính như xi rô, hồ tinh bột, nhựa keo acadia, hoặc các dung dịch xenlulo hoặc các chất polyme và ép qua sàng. Theo cách tạo hạt khác, hỗn hợp bột có thể được đi qua máy tạo viên nén, làm cho các phôi được tạo thành không hoàn toàn được nghiền vụn thành các hạt. Các hạt này có thể được làm trơn để tránh bám dính vào khuôn tạo viên nén bằng cách bổ sung axit stearic, muối stearat, bột talc hoặc dầu khoáng. Sau đó, hỗn hợp đã được làm trơn được nén thành viên nén. Hợp chất hoặc muối theo sáng chế có thể cũng được kết hợp với chất mang trơ dễ chảy và được nén thành viên nén một cách trực tiếp mà không cần trải qua các công đoạn nghiền hoặc tạo phôi. Lớp phủ bảo vệ trong suốt bao gồm lớp vỏ bọc kín bằng xen lắc, lớp bao đường hoặc chất polyme, và lớp bao bóng bằng sáp có thể được tạo ra. Các chất màu có thể được bổ sung vào các lớp phủ này để phân biệt các liều lượng khác nhau.

Các chất lỏng dùng đường miệng như dung dịch, xi rô và cồn ngọt có thể được trình bày ở dạng đơn vị liều sao cho lượng cho trước chứa lượng định trước của hoạt chất. Các xi rô có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế trong dung dịch nước được tạo mùi một cách thích hợp, trong khi cồn ngọt được bào chế thông qua việc sử dụng tá dược chứa cồn không độc. Huyền phù có thể được bào chế bằng cách phân tán hợp chất hoặc muối theo sáng chế trong tá dược không độc. Các chất ổn định và các chất nhũ hóa, như các rượu isostearyl đã etoxyl hóa và các este polyoxyetylen sorbitol, các chất bảo quản, các tá dược tạo hương như dầu bạc hà, chất tạo ngọt tự nhiên, sacarin, hoặc các chất tạo ngọt nhân tạo khác, và tương tự, cũng có thể được bổ sung.

Nếu thích hợp, các chế phẩm liều đơn vị để sử dụng qua đường miệng có thể được tạo vi nang. Chế phẩm này cũng có thể được bào chế để giải phóng kéo dài hoặc chậm, như, chẳng hạn, bằng cách phủ hoặc bao chất dạng hạt trong các polyme hoặc sáp, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, các viên nén và viên nang là được ưu tiên để phân phối dược phẩm.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong đó ít nhất 10% trọng lượng của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure là có mặt ở dạng anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong đó ít nhất 20% trọng lượng, hoặc ít nhất 30% trọng lượng, hoặc ít nhất 40% trọng lượng, hoặc ít nhất 50% trọng lượng, hoặc ít nhất 60% trọng lượng, hoặc ít nhất 70% trọng lượng, hoặc ít nhất 80% trọng lượng, hoặc ít nhất 90% trọng lượng của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure là có mặt ở dạng anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong đó ít nhất 95% trọng lượng, hoặc ít nhất 96% trọng lượng, hoặc ít nhất 97% trọng lượng, hoặc ít nhất 98% trọng lượng, hoặc ít nhất 99% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,5% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,8% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,9% trọng lượng của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure là có mặt ở dạng anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure, trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của bazơ tự do là vô định hình. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure, trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của bazơ tự do là vô định hình. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure, trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của bazơ tự do là vô định hình.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure là có mặt ở dạng anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-

dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure là có mặt ở dạng anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure là có mặt ở dạng anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" đề cập đến việc làm nhẹ bớt tình trạng bệnh cụ thể, làm thuyên giảm hoặc giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh, làm chậm hoặc chấm dứt sự tiến triển của tình trạng bệnh, và ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của tình trạng bệnh ở người bệnh hoặc đối tượng đã mắc hoặc được chẩn đoán từ trước.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho động vật có vú, cụ thể là người, mắc hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm mẫu phân tiêu chảy chiếm ưu thế, táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, các rối loạn chức năng thực quản, các rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, các bệnh tăng sinh như ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể tủy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, các u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, các u rắn, bệnh ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và các khối u thận,

ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật và ung thư tuyến hoặc kết hợp các bệnh này. Việc điều trị như vậy bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc muối dược dụng của nó, cho động vật có vú được đề cập, cụ thể là người. Việc điều trị có thể cũng bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm chứa hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc muối dược dụng của nó, cho động vật có vú được đề cập, cụ thể là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng có hiệu quả" có nghĩa là lượng dược chất hoặc tác nhân dược mà sẽ tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học của mô, cơ thể, động vật hoặc người mà được sử dụng, ví dụ bởi các nhà nghiên cứu hoặc các nhà lâm sàng.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị" có nghĩa là lượng bất kỳ mà làm cải thiện việc điều trị, làm lành, ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm bệnh, rối loạn, hoặc làm giảm tác dụng phụ đối với bệnh hoặc rối loạn với tỷ lệ có lợi, so với đối tượng tương ứng mà không được tiếp nhận lượng này. Phạm vi của thuật ngữ này cũng bao gồm các lượng có hiệu quả để tăng cường chức năng sinh lý thông thường. Để dùng trong điều trị bệnh, các lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX), cũng như các muối của nó, có thể được sử dụng ở dạng hóa chất thô. Ngoài ra, hoạt chất có thể có mặt ở dạng dược phẩm. Trong khi có thể là, để dùng trong điều trị, lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc muối dược dụng của nó, có thể được sử dụng ở dạng hóa chất thô, nó thường có mặt ở dạng hoạt chất của dược phẩm hoặc chế phẩm.

Lượng có hiệu quả điều trị cụ thể của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ tuổi và cân nặng của đối tượng (người bệnh) được điều trị, rối loạn cụ thể cần điều trị và mức độ nguy kịch của nó, bản chất của chế phẩm/dược phẩm, và đường sử dụng, và sẽ hoàn toàn phụ thuộc vào quyết định của thầy thuốc và bác sĩ thú y. Thông thường, hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc muối dược dụng của nó, sẽ được sử dụng để điều trị bệnh với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg thể trọng của đối tượng nhận (người bệnh, động vật có vú) mỗi ngày và thông thường hơn là trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng mỗi ngày. Các liều lượng hằng ngày chấp nhận được có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 1000mg/ngày, và tốt hơn là từ khoảng 1 đến khoảng

100mg/ngày. Lượng này có thể được kê theo liều riêng rẽ mỗi ngày hoặc theo nhiều liều nhỏ (như hai, ba, bốn, năm hoặc nhiều hơn) mỗi ngày sao cho tổng liều hằng ngày là như nhau. Lượng có hiệu quả của muối của nó có thể được xác định theo tỷ lệ của lượng có hiệu quả của chính hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX). Các liều lượng tương tự phải là thích hợp để điều trị các tình trạng bệnh được đề cập ở đây để điều trị bệnh. Nói chung, việc xác định các liều lượng thích hợp có thể dễ dàng đạt được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực y hoặc dược.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chữa bệnh khác. Do đó, sáng chế đề xuất hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức từ (I) đến (XIX) hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều thuốc chữa bệnh khác. Các hỗn hợp như vậy có thể được trình bày một cách riêng rẽ (trong đó mỗi hoạt chất là trong một chế phẩm riêng) hoặc các hoạt chất là có mặt trong cùng một chế phẩm kết hợp.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với hoặc được đồng sử dụng với các thuốc chữa bệnh khác, cụ thể là các chất mà có thể làm gia tăng hoạt tính hoặc thời gian sử dụng của các hợp chất. Các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và sử dụng ít nhất một phương pháp điều trị khác. Theo một phương án, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và liệu pháp phẫu thuật. Theo một phương án, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và liệu pháp xạ trị. Theo một phương án, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất hỗ trợ chăm sóc (ví dụ, ít nhất một chất chống nôn). Theo một phương án, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tác nhân hóa trị liệu khác. Theo một phương án cụ thể, sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất chống khối u. Nhưng theo một phương án khác, sáng chế bao gồm pháp đồ điều trị trong đó bản thân các chất ức chế RET của bản mô tả này là không có hoạt tính hoặc có hoạt tính không đáng kể, nhưng khi được kết hợp với một liệu pháp khác, mà có thể có hoặc không có hoạt tính khi là liệu pháp riêng rẽ, thì sự kết hợp này lại tạo ra kết quả chữa bệnh hữu ích.

Thuật ngữ "đồng sử dụng" và các thuật ngữ phái sinh của nó như được sử dụng ở đây đề cập đến việc sử dụng đồng thời hoặc cách thức sử dụng liên tiếp riêng rẽ bất kỳ

của hợp chất ức chế RET, như được mô tả trong bản mô tả này, và hoạt chất hoặc các hoạt chất bổ sung, cụ thể là các hoạt chất đã biết là hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư, bao gồm việc điều trị bằng liệu pháp hóa học và bức xạ. Thuật ngữ hoạt chất hoặc các hoạt chất bổ sung, như được sử dụng ở đây, bao gồm hợp chất hoặc thuốc chữa bệnh bất kỳ đã biết hoặc chứng minh là có tính chất có lợi khi được sử dụng cho người bệnh cần điều trị bệnh ung thư. Tốt hơn là, nếu việc sử dụng không phải là đồng thời, các hợp chất này được sử dụng ở các thời điểm gần nhau. Ngoài ra, không nhất thiết là các hợp chất phải được sử dụng với cùng dạng liều lượng, chẳng hạn, một hợp chất có thể được sử dụng khu trú và một hợp chất khác có thể được sử dụng qua đường miệng.

Thông thường, thuốc chống khối u bất kỳ mà có hoạt tính chống lại khối u mắc phải cần được điều trị có thể được đồng sử dụng để điều trị các bệnh ung thư cụ thể theo sáng chế. Các ví dụ về các thuốc như vậy có thể tìm được trong tài liệu: Cancer Principles and Practice of Oncology của V.T. Devita và S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thức được các hỗn hợp nào của các thuốc là hữu ích dựa vào các đặc tính cụ thể của các dược chất và bệnh ung thư liên quan. Các thuốc chống khối u thông thường hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc chống vi cấu trúc hình ống như các diterpenoit và vinca alkaloit; các phức chất phối trí platin; các chất alkyl hóa như nitơ mù tạt, các oxazaphosphorin, alkylsulfonat, các gốc nitơ, và các triazen; các chất kháng sinh như anthraxyclin, actinomyxin và bleomyxin; các chất ức chế topoisomeraza II như epipodophylotoxin; các chất chống chuyển hóa như các đồng đẳng purin và pyrimidin và các hợp chất chống folat; các chất ức chế topoisomeza I như camptotexin; các hoocmon và các chất tương tự hoocmon; các chất ức chế DNA metyltransferaza như azacitidin và decitabin; các chất ức chế đường truyền tín hiệu; các chất ức chế tạo mạch không phải thụ thể tyroxin kinaza; các thuốc dùng cho liệu pháp miễn dịch, các thuốc proapoptotic, và các chất ức chế phát tín hiệu trong chu trình tế bào.

Thông thường, thuốc bất kỳ dùng cho liệu pháp hóa học mà có hoạt tính chống lại bệnh ung thư mắc phải đang được điều trị có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế, miễn là thuốc cụ thể là tương thích về mặt lâm sàng với liệu pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế. Các thuốc chống khối u thông thường hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các chất alkyl hóa, các chất chống chuyển

hóa, các thuốc kháng sinh chống khối u, các thuốc chống giãn phân, các chất tương tự nucleosit, các chất ức chế topoisomeraza I và II, các hoocmon và các chất tương tự hoocmon; các retinoit, các chất ức chế histon deaxetylaza; các chất ức chế đường truyền tín hiệu bao gồm các chất ức chế sự tăng trưởng tế bào và chức năng của yếu tố tăng trưởng, các chất ức chế tạo mạch, và các chất ức chế serin/threonin hoặc kinaza khác; các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin; các thuốc dùng trong liệu pháp đối nghĩa và liệu pháp miễn dịch, bao gồm các thể đơn dòng, vacxin hoặc các chất sinh học khác.

Các chất tương tự nucleosit là các hợp chất mà được chuyển hóa thành các deoxynucleotit triphosphat và tham gia vào việc sao chép DNA thay cho xytosin. Các DNA metyltransferaza liên kết cộng hóa trị với các bazơ được biến đổi để tạo ra enzym bất hoạt và làm giảm sự metyl hóa DNA. Các ví dụ về các chất tương tự nucleosit bao gồm azacitidin và decitabin mà được sử dụng để điều trị loạn sản tủy. Các chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC) bao gồm vorinostat, để điều trị u lympho tế bào T ở da. Các HDAC biến đổi nhiễm sắc thể thông qua quá trình deaxetyl hóa các histon. Ngoài ra, chúng có nhiều cơ chất bao gồm các yếu tố phiên mã và các phân tử tín hiệu. Các chất ức chế HDAC khác đang được phát triển.

Các chất ức chế đường truyền tín hiệu là các chất ức chế mà phong bế hoặc kìm hãm quá trình hóa học mà gây ra sự thay đổi nội bào. Như được sử dụng ở đây, sự thay đổi này là sự tăng sinh hoặc biệt hóa hoặc chết tế bào. Các chất ức chế đường truyền tín hiệu hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất ức chế kinaza thụ thể tyroxin, các kinaza không phải thụ thể tyroxin, các chất phong bế miền SH2/SH3, các serin/threonin kinaza, các phosphatidyl inositol-3-OH kinaza, tín hiệu myoinositol, và các gen đột biến gây ung thư Ras. Các chất ức chế đường truyền tín hiệu có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế trong các chế phẩm và các phương pháp được mô tả ở trên.

Các chất ức chế sự tạo mạch thụ thể kinaza cũng có thể là hữu ích theo sáng chế. Các chất ức chế sự tạo mạch bao gồm VEGFR và TIE-2 được bàn luận trên đây đối với các chất truyền tín hiệu (cả hai loại kinaza thụ thể tyrozin). Các chất ức chế khác có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các chất kháng sinh kháng VEGF, mà không nhận biết VEGFR (thụ thể tyroxin kinaza), nhưng gắn kết với phối tử; các chất ức chế phân tử nhỏ của integrin ($alpha_v$ $beta_3$) mà ức chế sự tạo mạch; endostatin và angiostatin (non-RTK) cũng có thể tỏ ra hữu ích khi kết hợp với các hợp

chất theo sáng chế. Một ví dụ về chất kháng sinh VEGFR là bevacizumab (AVASTIN®).

Một số chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng vẫn đang được phát triển và bao gồm các chất đối kháng phối tử, các chất kháng sinh, các chất ức chế tyroxin kinaza, các oligonucleotit đối mã và các aptamer. Bất kỳ trong số các chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển này đều có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm và phương pháp/việc sử dụng bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Trastuzumab (Herceptin®) là một ví dụ của chất ức chế kháng thể kháng erbB2 có chức năng của yếu tố phát triển. Một ví dụ của chất ức chế kháng thể kháng erbB1 có chức năng của yếu tố phát triển là cetuximab (Erbitux™, C225). Bevacizumab (Avastin®) là một ví dụ của kháng thể đơn dòng kháng trực tiếp VEGFR. Các ví dụ về các chất ức chế phân tử nhỏ của các thụ thể yếu tố phát triển biểu mô bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở lapatinib (Tykerb®) và erlotinib (TARCEVA®). Imatinib mesylat (GLEEVEC®) là một ví dụ của chất ức chế PDGFR. Các ví dụ về các chất ức chế VEGFR bao gồm pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib và sorafenib.

Các chất chống vi cấu trúc hình ống hoặc chống giãn phân là các chất đặc hiệu pha có hoạt tính chống lại các vi cấu trúc hình ống của các tế bào khối u trong pha M hoặc pha giãn phân của chu trình tế bào. Các ví dụ về các chất chống vi cấu trúc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các diterpenoid và các vinca alkaloid.

Các diterpenoid, mà thu được từ các nguồn tự nhiên, là các chất chống ung thư đặc hiệu pha mà hoạt động ở các pha G2/M của chu trình tế bào. Được tin rằng các diterpenoid làm ổn định tiểu đơn vị β-tubulin của các vi cấu trúc, bằng cách gắn kết với protein này. Sự mất liên kết của protein xuất hiện sau đó được kìm hãm bởi việc kìm hãm sự giãn phân và tiếp theo là sự chết tế bào. Các ví dụ về các diterpenoid bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel và đồng đẳng của nó, docetaxel.

Paclitaxel, 5β,20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hydroxytax-11-en-9-on 4,10-diaxetat 2-benzoat 13-este với (2*R*,3*S*)-*N*-benzoyl-3-phenylisoserin, là sản phẩm diterpen tự nhiên được phân lập từ cây thủy tùng châu Á Thái Bình Dương *Taxus brevifolia* và có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm TAXOL®. Đó là thành viên của họ taxan của terpen. Nó được phân lập lần đầu tiên vào năm 1971 bởi Wani và cộng sự J. Am. Chem, Soc., 93:2325 (1971), người đã cụ thể hóa cấu trúc của

nó bằng các phương pháp hóa học và kết tinh đồ tia X. Một cơ chế cho hoạt tính của nól liên quan đến khả năng gắn kết của paclitaxel với tubulin, nhờ đó kìm hãm sự phát triển tế bào ung thư. Schiff et al., Proc. Natl, Acad, Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol, Chem, 256: 10435-10441 (1981). Để xem xét sự tổng hợp và hoạt tính chống ung thư của một số dẫn xuất paclitaxel, xem tài liệu: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel đã được cấp phép sử dụng trong lâm sàng để điều trị bệnh ung thư buồng trứng dai dẳng ở Hoa Kỳ (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273,1989) và để điều trị bệnh ung thư vú (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.). Nó là ứng viên tiềm năng để điều trị bệnh ung thư ở da (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) và ung thư biểu mô đầu và cổ (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Hợp chất này cũng thể hiện tiềm năng điều trị bệnh thận đa u nang (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), ung thư phổi và sốt rét. Việc điều trị cho các bệnh nhân bằng paclitaxel làm tiêu tủy xương (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotheorapy Pocket Guide, 1998) liên quan đến thời gian sử dụng liều trên nồng độ ngưỡng (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p,16-23, 1995).

Docetaxel, (2*R*,3*S*)- *N*-carboxy-3-phenylisoserin *N*-*tert*-butyl este, 13-este với 5β-20-epoxy-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahydroxytax-11-en-9-on 4-axetat 2-benzoat, trihydrat; có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm là TAXOTERE®. Docetaxel được chỉ định để điều trị bệnh ung thư vú. Docetaxel là dẫn xuất bán tổng hợp của paclitaxel *q.v.*, được điều chế bằng cách sử dụng tiền chất tự nhiên, 10-deaxetyl-baccatin III, được chiết từ gai của cây thủy tùng châu Âu. Độc tố giới hạn liều của docetaxel là sự giảm bạch cầu trung tính.

Các vinca alkaloid là các thuốc chống khối u đặc hiệu pha thu được từ cây dừa cạn. Các vinca alkaloid hoạt động ở pha M (giãn phân) của chu trình tế bào bằng cách gắn kết đặc hiệu với tubulin. Kết quả là, phân tử tubulin được gắn kết không còn khả năng polyme hóa thành các vi cấu trúc. Sự giãn phân được tin là bị kìm hãm trong pha meta theo sau là sự chết tế bào. Các ví dụ về các vinca alkaloid bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở vinblastine, vincristine, và vinorelbine.

Vinblastine, vincaleukoblastine sulfat, có bán sẵn trên thị trường với tên VELBAN® ở dạng dung dịch để tiêm. Mặc dù có thể được chỉ định làm liệu pháp song song thứ hai cho nhiều khối u rắn, nó được chỉ định chủ yếu trong việc điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và các u lympho bao gồm bệnh Hodgkin; và u lympho bạch huyết bào và mô bào. Sự tiêu tủy là tác dụng phụ giới hạn liều của vinblastine.

Vincristine, vincaleukoblastine, 22-oxo-, sulfat, có bán sẵn trên thị trường với tên ONCOVIN® ở dạng dung dịch để tiêm. Vincristine được chỉ định để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính và cũng được phát hiện là hữu ích trong các phác đồ điều trị u lympho ác tính Hodgkin và không Hodgkin. Các tác dụng gây rụng tóc và thần kinh là tác dụ phụ phổ biến nhất của vincristine và ở mức độ thấp hơn là gây ra các tác dụng tiêu hủy tủy và viêm niêm mạc dạ dầy-ruột.

Vinorelbine, 3',4'-didehydro -4'-deoxy-C'-norvincaleukoblastine [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutanedioat (1:2)(salt)], có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch để tiêm chứa vinorelbine tartrat (NAVELBINE®), là vinca alkaloid bán tổng hợp. Vinorelbine được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác, như cisplatin, trong việc điều trị các khối u rắn, cụ thể là ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư vú tiến triển, và ung thư tuyến tiền liệt dai dẳng phụ thuộc hoocmon. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của vinorelbine.

Các phức chất phối trí platin là các thuốc chống ung thư đặc hiệu không pha, mà là tương tác với DNA. Các phức chất platin đi vào các tế bào khối u, chịu sự hydrat hóa vào tạo ra các liên kết ngang trong và ngoài sợi với DNA gây ra các tác dụng sinh học bất lợi cho khối u. Các ví dụ về các phức chất phối trí platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở cisplatin và carboplatin.

Cisplatin, cis-diamindicloplatinum, có bán sẵn trên thị trường với tên PLATINOL® ở dạng dung dịch để tiêm. Cisplatin được chỉ định chủ yếu trong việc điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và ung thư buồng trứng di căn và ung thư tuyến tiền liệt tiến triển. Các tác dụng phụ giới hạn liều chủ yếu của cisplatin là gây hại thận, mà có thể kiểm soát bằng cách hydrat hóa và đi tiểu, và gây hại sọ não.

Carboplatin, platinum, diamin [1,1-xyclobutane-dicarboxylate(2-)-O,O'], có bán sẵn trên thị trường với tên PARAPLATIN® ở dạng dung dịch để tiêm. Carboplatin được chỉ định chủ yếu trong điều trị giai đoạn đầu và giai đoạn hai của bệnh ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển. Sự tiêu hủy tủy xương là độc tính giới hạn liều của carboplatin.

Các chất alkyl hóa là các thuốc chống ung thư không đặc hiệu pha và ái điện tử mạnh. Thông thường, các chất alkyl hóa tạo ra các liên kết cộng hóa trị, bằng cách alkyl hóa, với ADN thông qua các gốc ái nhân của phân tử ADN như các nhóm phosphat, amino, sulfhydryl, hydroxyl, carboxyl, và imidazol. Sự akyl hóa như vậy phá vỡ chức năng của axit nucleic dẫn đến chết tế bào. Các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nitơ mù tạc như xyclophosphamit, melphalan, và clorambuxil; các alkyl sulfonat như busulfan; các gốc nitơ như carmustin; và các triazen như dacarbazin.

Xyclophosphamit, 2-[bis(2-cloetyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxit monohydrat, có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm hoặc viên nén với tên CYTOXAN®. Xyclophosphamit được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác, trong việc điều trị u lympho, đa u tủy, và bệnh bạch cầu ác tính. Tình trạng hói, buồn nôn, nôn và giảm bạch cầu là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của xyclophosphamit.

Melphalan, 4-[bis(2-cloetyl)amino]-L-phenylalanine, có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm hoặc viên nén có tên ALKERAN®. Melphalan được chỉ định để điều trị tạm thời đa u tủy và ung thư biểu mô buồng trứng không thể cắt bỏ. Sự tiêu hủy tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của melphalan.

Clorambuxil, axit 4-[bis(2-cloetyl)amino]benzenbutanoic, có bán sẵn trên thị trường ở dạng viên nén LEUKERAN®. Clorambuxil được chỉ định để điều trị tạm thời bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính, và u lympho ác tính như lymphosarcoma, u lympho nang khổng lồ và bệnh Hodgkin. Sự tiêu hủy tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của clorambuxil.

Busulfan, 1,4-butanediol dimetansulfonat, có bán sẵn trên thị trường ở dạng MYLERAN® VIÊN NÉN. Busulfan được chỉ định để điều trị tạm thời bệnh bạch huyết tủy xương mãn tính. Sự tiêu hủy tủy xương là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của busulfan.

Carmustine, 1,3-[bis(2-cloetyl)-1-nitrosoure, có bán sẵn trên thị trường ở dạng lọ nhỏ riêng rẽ chứa chất được làm khô lạnh có tên BiCNU®. Carmustine được chỉ định để điều trị tạm thời như là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác cho các u não, đa u tủy, bệnh Hodgkin, và u lympho không Hodgkin. Sự tiêu hủy tủy trì hoãn là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của carmustine.

Dacarbazine, 5-(3,3-dimetyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamit, có bán sẵn trên thị trường ở dạng lọ nhỏ riêng rẽ chứa thuốc với tên DTIC-Dome®. Dacarbazine được chỉ định để điều trị metastatic malignant melanoma và kết hợp với các thuốc khác để điều trị giai đoạn thứ hai của bệnh Hodgkin. Buồn nôn, nôn và chán ăn là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của dacarbazine.

Các chất kháng sinh chống ung thư là các thuốc không đặc hiệu pha, mà gắn kết hoặc tương tác với ADN. Thông thường, hoạt động này tạo ra các phức chất ADN không ổn định hoặc sự phá vỡ sợi ADN, mà phá vỡ chức năng bình thường của axit nucleic dẫn đến chết tế bào. Các ví dụ về các thuốc kháng sinh chống khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các actinomyxin như dactinomyxin, các antroxyclin như daunorubixin và doxorubixin; và các bleomyxin.

Dactinomyxin, cũng được gọi là Actinomyxin D, có bán sẵn trên thị trường ở dạng thuốc tiêm với tên COSMEGEN®. Dactinomyxin được chỉ định để điều trị khối u Wilm và sacoma cơ vân. Buồn nôn, nôn và chán ăn là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của dactinomyxin.

Daunorubixin, (8S-cis-)-8-axetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)-oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxy-5,12 naphtaxenedion hydroclorua, có bán sẵn trên thị trường ở dạng thuốc tiêm liposomal với tên DAUNOXOME® hoặc ở dạng thuốc tiêm với tên CERUBIDINE®. Daunorubixin được chỉ định để làm thuyên giảm trong việc điều trị bệnh bạch cầu không phải bạch huyết bào cấp tính và HIV tiến triển kèm theo sacoma Kaposi. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của daunorubixin.

Doxorubixin, (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl,7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxy-5,12 naphtaxenedion hydroclorua, có bán sẵn trên thị trường ở dạng thuốc tiêm với tên RUBEX® hoặc ADRIAMYXIN RDF®. Doxorubixin được chỉ định chủ yếu để điều trị bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính và bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, nhưng cũng là thành phần hữu ích trong việc điều trị một số u rắn và u lympho. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của doxorubixin.

Bleomyxin, hỗn hợp gồm các chất kháng sinh glycopeptit gây độc tế bào được phân lập từ chủng *Streptomyces verticillus*, có bán sẵn trên thị trường ở dạng BLENOXANE®. Bleomyxin được chỉ định để điều trị tạm thời, như là thuốc duy nhất

hoặc kết hợp với các thuốc khác đối với ung thư biểu mô tế bào vảy, u lympho, và ung thư biểu mô tinh hoàn. Độc tố cho phổi và da là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của bleomyxin.

Các chất ức chế Topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các epipodophylotoxin.

Các epipodophylotoxin là các thuốc chống khối u đặc hiệu pha thu được từ cây tử thần (mandrake). Thông thường, các epipodophylotoxin ảnh hưởng đến các tế bào trong các pha S và G2 của chu trình tế bào bằng cách tạo ra phức chất bậc bốn với topoisomeraza II và ADN gây phá vỡ sợi ADN. Sự phá vỡ sợi tích tụ và theo sau là sự chết tế bào. Các ví dụ về các epipodophylotoxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở etoposit và teniposit.

Etoposit, 4'-demetyl-epipodophylotoxin 9[4,6-0-(R)-etyliden-β-D-glucopyranoside], có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm hoặc các viên nang có tên VePESID® và thường được gọi là VP-16. Etoposit được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác trong liệu pháp hóa học để điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ phổ biến nhất của etoposit. Tỷ lệ mắc mới bệnh bạch cầu không tăng có xu hướng cao hơn tình trạng giảm tiểu cầu.

Teniposit, 4'-demetyl-epipodophylotoxin 9[4,6-0-(R)-thenyliden-β-D-glucopyranoside], có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm có tên VUMON® và thường được gọi là VM-26. Teniposit được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác trong liệu pháp hóa học để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của teniposit. Teniposit có thể gây ra cả bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu và tình trạng giảm tiểu cầu.

Các thuốc điều trị bệnh ung thư chống chuyển hóa là các thuốc chống khối u đặc hiệu pha mà hoạt động ở pha S (tổng hợp ADN) của chu trình tế bào bằng cách kìm hãm sự tổng hợp ADN hoặc kìm hãm sự tổng hợp purin hoặc pyrimidin bazơ và nhờ đó hạn chế sự tổng hợp ADN. Kết quả là pha S không diễn ra và sau đó là sự chết tế bào. Các ví dụ về các thuốc chống khối u chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở floraxil, methotrexate, cytarabine, mecaptopurine, thioguanine, và gemcitabine.

5-floraxil, 5-flo-2,4-(1H,3H)pyrimidinedion, có bán sẵn trên thị trường ở dạng floraxil. Việc sử dụng 5-floraxil dẫn đến sự kìm hãm quá trình tổng hợp thymidylat và còn kết hợp vào cả ARN và ADN. Kết quả thông thường là sự chết tế bào. 5-floraxil được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác trong liệu pháp hóa học để điều trị bệnh ung thư biểu mô vú, ruột kết tràng, đại tràng, dạ dày và tuyến tiền liệt. Sự tiêu hủy tủy và viêm niêm mạc là các tác dụng phụ giới hạn liều của 5-floraxil. Các chất tương tự flopyrimidine khác bao gồm 5-flo deoxyuridin (floxuridin) và 5-flodeoxyuridin monophosphat.

Cytarabine, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2 (1*H*)-pyrimidinon, có bán sẵn trên thị trường ở dạng CYTOSAR-U® và thường được biết đến là Ara-C. Được tin là cytarabine thể hiện độ đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách kìm hãm quá trình kéo dài chuỗi ADN bằng cách kết hợp đầu chặn mạch cytarabine vào chuỗi ADN đang phát triển. Cytarabine được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác trong liệu pháp hóa học để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Các chất tương tự xytidin khác bao gồm 5-azaxytidin và 2',2'-diflodeoxyxytidin (gemcitabine). Cytarabine gây ra bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu, tình trạng giảm tiểu cầu, và viêm niêm mạc.

Mercaptopurine, 1,7-dihydro-6H-purine-6-thione monohydrat, có bán sẵn trên thị trường với tên PURINETHOL®. Mercaptopurine thể hiện độ đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách kìm hãm sự tổng hợp ADN bằng một cơ chế vẫn chưa rõ ràng. Mercaptopurine được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác trong liệu pháp hóa học để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Sự tiêu hủy tủy và viêm niêm mạc dạ dày ruột là các tác dụng phụ dự tính của mercaptopurine ở các liều cao. Chất tương tự mercaptopurine hữu ích là azathioprine.

Thioguanine, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purine-6-thione, có bán sẵn trên thị trường ở dạng TABLOID®. Thioguanine thể hiện độ đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách kìm hãm sự tổng hợp ADN bằng một cơ chế vẫn chưa rõ ràng. Thioguanine được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác trong liệu pháp hóa học để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Sự tiêu hủy tủy, bao gồm bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu, tình trạng giảm tiểu cầu, và thiếu máu, là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của việc sử dụng thioguanine. Tuy nhiên, các tác dụng phụ lên dạ dày ruột xuất hiện và có thể là giới hạn liều. Các chất tương tự purine khác bao gồm pentostatin, erythrohydroxynonyladenine, fludarabine phosphat, và cladribine.

Gemcitabine, 2'-deoxy-2', 2'-difloxytidin monohydroclorua (β-isomer), có bán sẵn trên thị trường ở dạng GEMZAR®. Gemcitabine thể hiện độ đặc hiệu pha tế bào ở pha S và bằng cách phong bế sự tiến triển của tế bào thông qua ranh giới G1/S. Gemcitabine được chỉ định kết hợp với cisplatin trong việc điều trị khu trú ung thư phổi tế bào không nhỏ tiến triển và riêng lẻ trong việc điều trị khu trú ung thư tuyến tụy tiến triển. Sự tiêu hủy tủy, bao gồm bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu, tình trạng giảm tiểu cầu, và thiếu máu, là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của việc sử dụng gemcitabine.

Methotrexate, axit *N*-[4[[(2,4-diamino-6-pteridinyl)metyl]metylamino]benzoyl]-L-glutamic, có bán sẵn trên thị trường ở dạng methotrexate natri. Methotrexate thể hiện các tác dụng đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách kìm hãm sự tổng hợp ADN, sửa chữa và/hoặc sao chép thông qua sự ức chế axit dyhydrofolic reductaza mà là cần thiết để tổng hợp purin nucleotit và thymidylate. Methotrexate được chỉ định làm thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác trong liệu pháp hóa học để điều trị choriocarcinoma, bệnh bạch cầu màng não, u lympho không phải Hodgin, và ung thư biểu mô vú, đầu, cổ, buồng trứng và bàng quang. Sự tiêu hủy tủy (chứng giảm bạch cầu, tình trạng giảm tiểu cầu, và thiếu máu) và viêm niêm mạc là tác dụng phụ dự tính của việc sử dụng methotrexate.

Các camptotexin, bao gồm, camptotexin và các dẫn xuất camptotexin là có sẵn hoặc được phát triển như là các chất ức chế Topoisomeraza I. Hoạt tính gây độc tế bào của các camptotexin được tin là liên quan đến hoạt tính ức chế Topoisomeraza I của nó. Các ví dụ về các camptotexin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở irinotexan, topotexan, và nhiều dạng quang học của 7-(4-metylpiperazino-metylene)-10,11-etylenedioxy-20-camptotexin được mô tả dưới dây.

Irinotexan HCl, (4S)-4,11-dietyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-dion hydroclorua, có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm CAMPTOSAR®.

Irinotexan là dẫn xuất của camptotexin mà gắn kết, cùng với SN-38 chuyển hóa hoạt tính của nó, với phức chất topoisomeraza I - DNA. Được tin rằng độc tố tế bào xuất hiện như là kết quả của việc phá vỡ sợi kép không thể sửa chữa được bởi sự tương tác của phức chất bậc bốn topoisomeraza I : DNA : irintecan hoặc SN-38 với các enzym

sao chép. Irinotexan được chỉ định để điều trị bệnh ung thư di căn ruột kết hoặc đại trực tràng. Các tác dụng phụ giới hạn liều của irinotexan HCl là sự tiêu hủy tủy, bao gồm các tác dụng giảm bạch cầu trung tính, và các tác dụng phụ lên hệ dạ dày-ruột, bao gồm tiêu chảy.

Topotexan HCl, (S)-10-[(dimetylamino)metyl]-4-etyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-dion monohydroclorua, có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm HYCAMTIN®. Topotexan là dẫn xuất của camptotexin mà gắn kết với phức topoisomeraza I - ADN và ngăn chặn sựn tái thắt lại của các sợi đơn bị phá vỡ bởi Topoisomeraza I để đáp ứng với sợi xoắn của phân tử ADN. Topotexan được chỉ định để điều trị giai đoạn hai của ung thư biểu mô buồng trứng và ung thư phổi tế bào nhỏ di căn. Tác dụng phụ giới hạn liều của topotexan HCl là sự tiêu hủy tủy, chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính.

Điều chế hợp chất

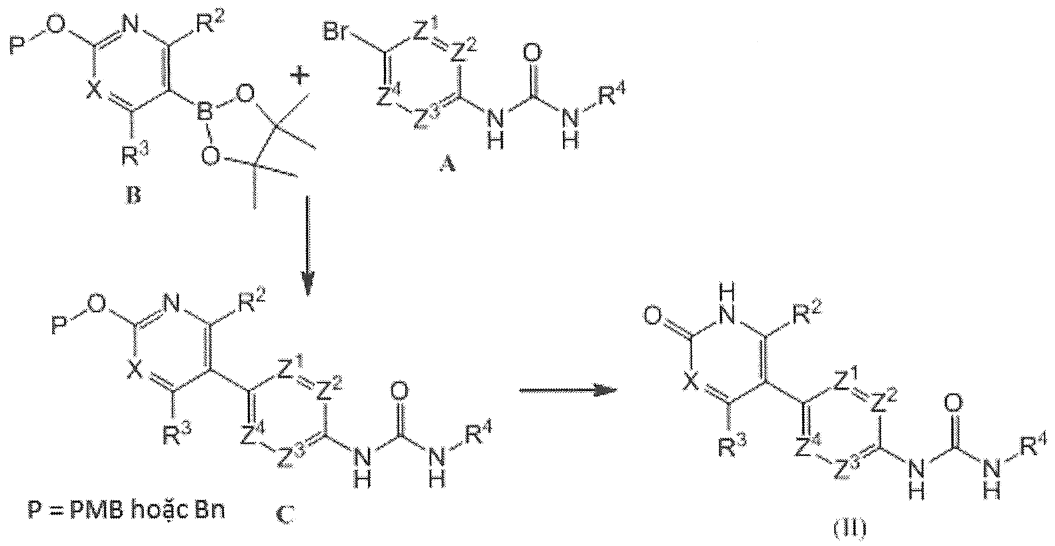
Các sơ đồ tổng hợp chung

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp, bao gồm các phương pháp tổng hợp thông thường đã biết. Các minh họa phương pháp tổng hợp thông thường được trình bày dưới đây và tiếp đó các hợp chất cụ thể theo sáng chế được điều chế trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nếu phần tử thế được mô tả trong bản mô tả này là không tương thích với phương pháp tổng hợp được mô tả trong bản mô tả này, thì phần tử thế đó có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà là ổn định với các điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ vào thời điểm thích hợp trong chuỗi phản ứng để thu được hợp chất trung gian hoặc hợp chất đích mong muốn. Trong tất cả các sơ đồ được mô tả dưới dây, các nhóm bảo vệ cho các nhóm nhạy cảm hoặc linh hoạt được sử dụng nếu cần theo nguyên tắc chung của hóa tổng hợp. Các nhóm bảo vệ được xác định theo phương pháp chuẩn của tổng hợp hữu cơ (T.W. Green và P.G.M. Wuts, (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn cho các nhóm bảo vệ). Các nhóm này được loại bỏ vào giai đoạn thuận lợi của quy trình tổng hợp hợp chất bằng cách sử dụng các phương pháp mà dễ dàng nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc lựa chọn các quy trình cũng như các điều kiện phản ứng và trình tự thực hiện chúng phải phù hợp với việc điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Việc tổng hợp các hợp chất có công thức (I) và các dẫn xuất và các muối dược dụng của nó có thể được thực hiện như được trình bày trong các sơ đồ 1-5 bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Trong phần mô tả dưới đây, các nhóm là như được định nghĩa trên đây đối với các hợp chất có công thức (I) trừ phi có quy định khác. Các chất ban đầu là có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế từ các chất ban đầu có sẵn trên thị trường bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế như được minh họa ở sơ đồ 1. Theo cách khác chất trung gian ure aryl bromua được thế A có thể được kết hợp với chất trung gian boronat este B trong các điều kiện kết hợp xúc tác paladi, như với $PdCl_2$(dppf) và Cs_2CO_3, để tạo ra chất trung gian C. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ của gốc parametoxybenzyl (PMB) hoặc benzyl (Bn) có thể được thực hiện trong sự có mặt của paladi trên cacbon trong môi trường H_2 hoặc trong các điều kiện axit, như với TFA hoặc HCl, tạo ra các hợp chất có công thức (II).

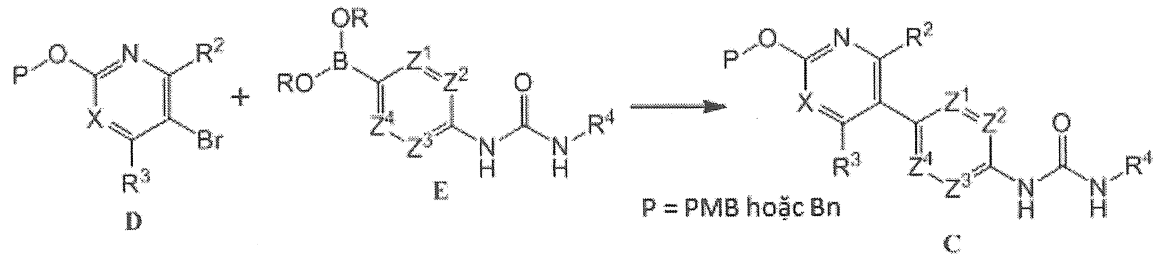
Sơ đồ 1



Chất trung gian C cũng có thể được điều chế như được minh họa ở sơ đồ 2. Chất trung gian pyridinyl (hoặc pyrimidinyl) bromua được thế một cách thích hợp D có thể được kết hợp với chất trung gian ure axit boronic (hoặc este boronat) E trong các điều kiện kết hợp xúc tác paladi, như với $PdCl_2$(dppf) và Cs_2CO_3, để tạo ra chất trung gian C. Các điều kiện tương tự với các điều kiện ở sơ đồ 1 có thể còn chuyển hóa chất trung gian C thành các hợp chất có công thức (II). Theo cách khác, các hợp chất có công thức

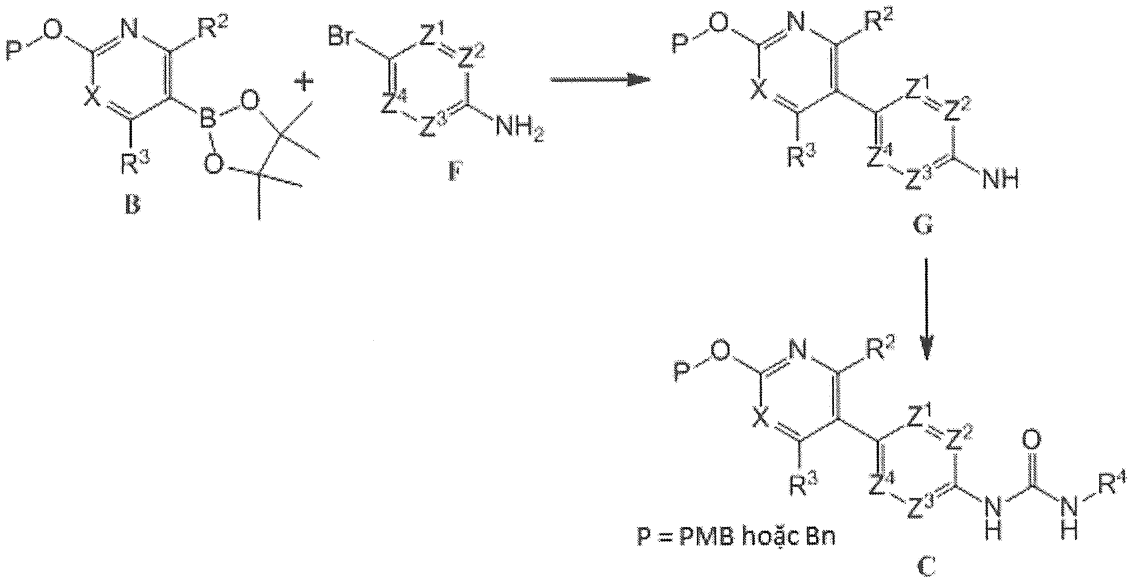
(II) có thể được điều chế một cách trực tiếp theo quy trình của sơ đồ 2 bằng cách sử dụng biến thể không được bảo vệ của chất trung gian D.

Sơ đồ 2



Chất trung gian C cũng có thể được điều chế như được minh họa ở sơ đồ 3. Aryl bromua F có thể được kết hợp với chất trung gian boronat este B trong các điều kiện thích hợp, như với $PdCl_2$(dppf) và Cs_2CO_3, để tạo ra chất trung gian G mà sau đó có thể được kết hợp với isoxyanat được thế một cách thích hợp để tạo ra chất trung gian ure C. Theo cách khác, chất trung gian G có thể được chuyển hóa thành isoxyanat với chất phản ứng thích hợp, như triphosgen, và sau đó kết hợp với amin được thế một cách thích hợp để tạo ra chất trung gian ure C. Các điều kiện tương tự với các điều kiện trong sơ đồ 1 có thể còn chuyển hóa chất trung gian C thành các hợp chất có công thức (II).

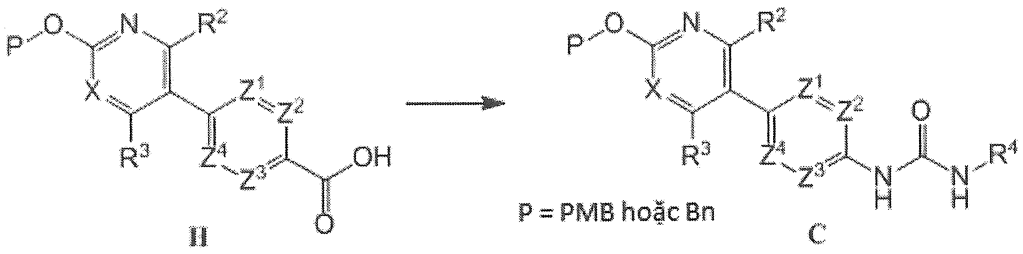
Sơ đồ 3



Chất trung gian C cũng có thể được điều chế như được minh họa ở sơ đồ 4. Axit được thế một cách thích hợp H có thể được chuyển hóa thành isoxyanat bằng chất phản

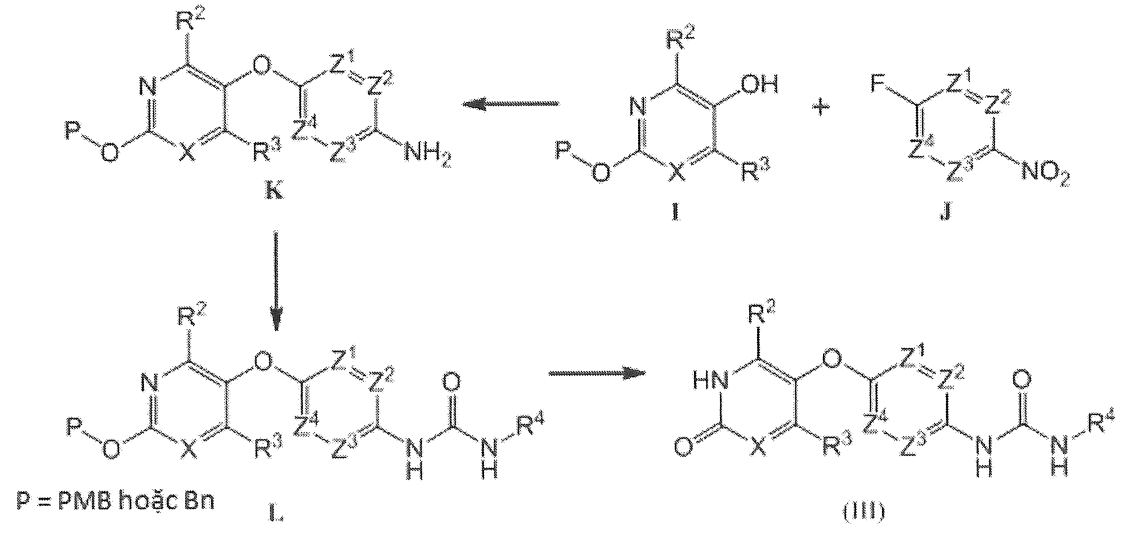
ứng thích hợp, như DPPA, và sau đó được kết hợp với amin được thế một cách thích hợp để tạo ra chất trung gian ure C. Các điều kiện tương tự như các điều kiện ở sơ đồ 1 có thể còn chuyển hóa chất trung gian C thành các hợp chất có công thức (II).

Sơ đồ 4



Các hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế như được minh họa ở sơ đồ 5. Hydroxypyridin được thế một cách thích hợp I có thể được kết hợp với hợp chất nitro J để tạo ra ete mà sau đó có thể được khử trong các điều kiện thích hợp, như với kẽm trong metanol, để tạo ra chất trung gian anilin K. Chất trung gian K có thể được kết hợp với isoxyanat được thế một cách thích hợp, hoặc được chuyển hóa thành isoxyanat với chất phản ứng thích hợp, như triphosgen, và sau đó được kết hợp với amin được thế một cách thích hợp, để tạo ra chất trung gian ure L. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ của gốc parametoxybenzyl (PMB) hoặc benzyl (Bn) có thể được thực hiện trong sự có mặt của paladi trên cacbon trong môi trường H_2 hoặc trong các điều kiện axit, như với TFA hoặc HCl, tạo ra các hợp chất có công thức (III).

Sơ đồ 5



Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà để đưa ra hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này điều chế và sử dụng các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp của sáng chế. Khi các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ rằng các thay đổi và điều chỉnh có thể được thực hiện mà không làm thay đổi nội dung và phạm vi của sáng chế. Trừ khi có lưu ý khác, các chất có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo các quy trình trong các tài liệu sẵn có. Các ký hiệu và các quy ước được dùng trong phần mô tả các quy trình, các sơ đồ, và các ví dụ là tương thích với các ký hiệu và các quy ước được dùng trong các tài liệu khoa học hiện hành, ví dụ, the Journal of American Chemical Society hoặc the Journal of Biological Chemistry.

Trong các ví dụ:

Các độ dịch chuyển hóa học được thể hiện bằng các đơn vị phần triệu (ppm). Hằng số ghép cặp (J) tính theo hertz (Hz). Các mẫu chia tách mô tả các vạch bội biểu kiến và được quy định là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), dd (hai vạch đôi), dt (hai vạch ba), dq (hai vạch bốn), M (vạch bội), br (rộng).

Sắc ký cột nhanh được thực hiện trên silicagel.

Các chương trình đặt tên được dùng là ACDLABs 11,0 Namebatch, ACD IUPAC, hoặc ChemBioDraw® Ultra.

Các chữ viết tắt

Ac_2O	anhydrit axetic
AcOH	axit axetic
BH_3•DMS	phức chất boran dimetyl sulfua
BH_3•THF	phức chất boran tetrahydrofuran
Bn	benzyl
Boc_2O	di-*tert*-butyl dicarbonat
$CDCl_3$	cloform-*d*
CD_3OD	metanol-d_4
Cs_2CO_3	xesi carbonat
DAST	dietylaminosulfur triflorit
DCM	diclometan

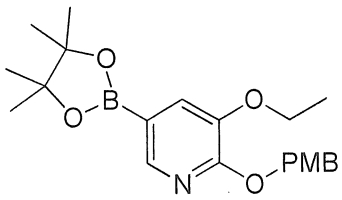
DIBAl-H	diisobutylalumi hydride
DIEA	diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	*N*,*N*-dimetylformamit
DMSO-d_6	dimetylsulfoxit-d_6
DPPA	diphenylphosphoryl azit
EA	etyl axetat
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit
ES-LCMS	sắc ký lỏng khối phổ phun điện
EtI	etyl iodua
Et_3N	trietylamin
EtOH	etanol
g	gam
h	giờ
H_2	khí hydro
HATU	*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*,*N*'-tetrametyluronium hexaflophosphat
HBr	hydro bromua
HCl	axit clohydric
H_2O	nước
H_2O_2	hydro peroxit
HOBt	hydroxybenzotrazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
H_3PO_2	axit phosphinic
H_2SO_4	axit sulfuric
in vacuo	trong chân không
K_2CO_3	kali carbonat
KOAc	kali axetat
KOH	kali hydroxit
LAH	lithi nhôm hydrua
LCMS	sắc ký lỏng khối phổ
LiOH	lithi hydroxit
$LiOH•H_2O$	lithi hydroxit hydrat

m-CPBA	axit *meta*-cloperoxybenzoic
MeCN	axetonitril
MeI	metyl iodua
MeMgBr	metylmagie bromua
MeOH	metanol
mg	milligam
$MgSO_4$	magie sulfat
min	phút
mL	mililit
mmol	milimol
N_2	khí nitơ
$NaBH_4$	natri borohydrua
$NaBH(OAc)_3$	natri triaxetoxyborohydrua
Na_2CO_3	natri carbonat
NaH	natri hydrua
$NaHCO_3$	natri bicarbonat
NaI	natri iodua
$NaIO_4$	natri periodat
$NaNO_2$	natri nitrit
NaOEt	natri etoxit
NaOH	natri hydroxit
Na_2SO_4	natri sulfat
NBS	*N*-bromsucxinimit
n-BuLi	*n*-butyl lithi
NH_4Cl	amoni clorua
$(NH_4)HCO_3$	amoni bicarbonat
NH_4OAc	amoni axetat
NH_4OH	amoni hydroxit
NIS	*N*-iodosucxinimit
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	paladi trên cacbon
$PdCl_2(dppf)$	1,1'-*bis*(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)

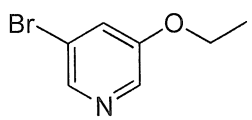
$PdCl_2(PPh_3)_2$	*bis*(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua
$Pd_2(dba)_3$	*tris*(dibenzylidenaxetone)dipaladi(0)
PE	ete dầu mỏ
PMB	*p*-metoxybenzyl
$POCl_3$	phosphorơ oxyclorua
rt	nhiệt độ phòng
$SnCl_2•H_2O$	thiếc (II) clorua hydrat
$SOCl_2$	thionyl clorua
TBME	*tert*-butyl metyl ete
TBS	*tert*-butyldimetylsilyl
TBSCl	*tert*-butyldimetylsilyl clorua
TFA	axit trifloaxetic
TFAA	anhydrit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng

Điều chế các chất trung gian

Chất trung gian 1: 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

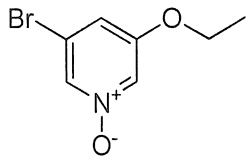


Bước 1: 3-brom-5-etoxypyridin



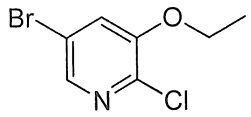
Dung dịch chứa 5-brompyridin-3-ol (70g, 402mmol), K_2CO_3 (111g, 805mmol) và EtI (69,0g, 443mmol) trong DMF (700ml) được khuấy trong 16 giờ ở 25°C. Sau đó, hỗn hợp này được cô, được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM (2 x 200ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được 3-brom-5-etoxypyridin (53g, 218mmol, hiệu suất 54,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19-8,17 (m, 2H), 7,60-7,59 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 202 (M+H).

Bước 2: 3-brom-5-etoxypyridin 1-oxit



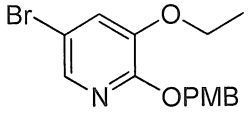
Bổ sung từ từ *m*-CPBA (67,9g, 393mmol) vào dung dịch chứa 3-brom-5-etoxypyridin (53g, 262mmol) trong DCM (200ml) ở 0°C qua 30 phút. Sau khi dung dịch thu được được khuấy trong 15 giờ, hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch NaS_2O_3 và được chiết bằng DCM (2 x 300ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và lớp hữu cơ được cô để thu được 3-brom-5-etoxypyridin 1-oxit (40g, 165mmol, hiệu suất 62,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19-8,18 (m, 1H), 8,08-8,07 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 4,17-4,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 217 (M+H).

Bước 3: 5-brom-2-clo-3-etoxypyridin



Bổ sung từ từ $POCl_3$ (159ml, 1701mmol) vào dung dịch chứa 3-brom-5-etoxypyridin 1-oxit (40g, 183mmol) trong DCM (200ml) ở 0°C qua 30 phút. Sau đó, dung dịch thu được được gia nhiệt đến 45°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được cô và được chiết bằng DCM (2 x 200ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được 5-brom-2-clo-3-etoxypyridin (30g, 60,9mmol, hiệu suất 33,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 235 (M+H).

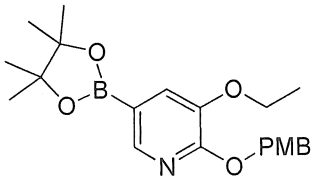
Bước 4: 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin



Bổ sung NaH (3,96g, 165mmol) vào hỗn hợp chứa (4-metoxyphenyl)metanol (16,71g, 121mmol) trong DMF (200ml) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, 5-brom-2-clo-3-etoxypyridin (26g, 110mmol) được bổ sung vào hỗn hợp trên và hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ ở 80-90 °C. Hỗn hợp này được làm dừng bằng H_2O (20ml), được chiết bằng DCM (2 x 200ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, được

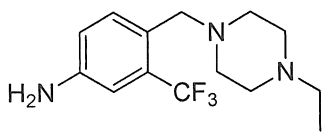
cô, và được tinh chế *qua* sắc ký cột (10% EA/90% PE, cột silica 360g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EA/PE = 5:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (36g, 74,5mmol, hiệu suất 67,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 6,89-6,87 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H) 3,77 (s, 3H), 2,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 338 (M+H).

Bước 5: 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

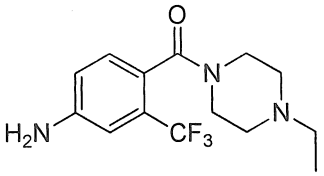


Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (1,082g, 1,478mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (10g, 29,6mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (8,26g, 32,5mmol) và KOAc (7,25g, 73,9mmol) trong 1,4-dioxan (250ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô trong chân không và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyridin (9,2g, 23,88mmol, hiệu suất 81,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 386,0 (M+H).

Chất trung gian 2: 4-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-triflometyl-phenylamin

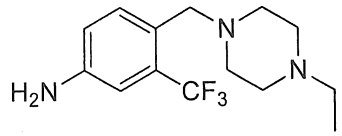


Bước 1: (4-Amino-2-triflometyl-phenyl)-(4-etyl-piperazin-1-yl)-metanon



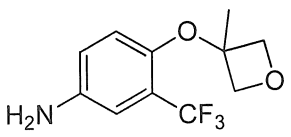
Hỗn hợp chứa axit 4-amino-2-triflometyl-benzoic (15g, 73,1mmol), HOBT (14,56g, 95mmol), EDC (16,82g, 88mmol), Et_3N (20,38ml, 146mmol), 1-etyl-piperazin (8,35g, 73,1mmol) trong DCM (200ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Bổ sung DCM (200ml) vào hỗn hợp này và sau đó rửa bằng H_2O, NaOH 2mol/L (2 x 150ml) và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được chất rắn màu trắng nhợt (4-amino-2-triflometyl-phenyl)-(4-etyl-piperazin-1-yl)-metanon (20g, 65,2mmol, hiệu suất 89,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,0; 8,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,84-3,76 (m, 2H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 4H), 2,33-2,31 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 302 (M+H).

Bước 2: 4-(4-Etyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-triflometyl-phenylamin

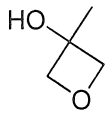


Bổ sung từng giọt BH_3•DMS (19,91ml, 199mmol) vào hỗn hợp chứa (4-amino-2-triflometyl-phenyl)-(4-etyl-piperazin-1-yl)-metanon (20g, 66,4mmol) trong THF (500ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng cách bổ sung MeOH và sau đó được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica trên silicagel (PE:EA = 2:1, R_f = 0,35) để thu được chất rắn màu trắng 4-(4-etyl-piperazin-1-ylmetyl)-3-triflometyl-phenylamin (14g, 46,0mmol, hiệu suất 69,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,4; 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,45-2,39 (m, 8H), 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 288 (M+H).

Chất trung gian 3: 4-((3-Metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin

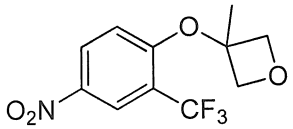


Bước 1: 3-Metyloxetan-3-ol



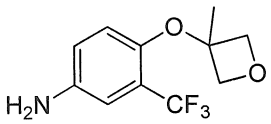
Bổ sung từng giọt MeMgBr (74,0ml, 222mmol) vào hỗn hợp chứa oxetan-3-on (8g, 111mmol) trong THF (300ml) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng NH_4Cl (aq). Phần kết tủa được lọc và được rửa bằng DCM. Chất lọc được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 3-metyloxetan-3-ol (7,5g, 85mmol, hiệu suất 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 1H), 1,56 (s, 3H).

Bước 2: 3-Metyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenoxy)oxetan



Bổ sung Cs_2CO_3 (46,7g, 143mmol) vào hỗn hợp chứa 1-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzen (10g, 47,8mmol) và 3-metyloxetan-3-ol (3,51ml, 47,8mmol) trong MeCN (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 20:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 3-metyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenoxy) oxetan (10g, 35,8mmol, hiệu suất 74,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 2,8; 9,2 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,84 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 278 (M+H).

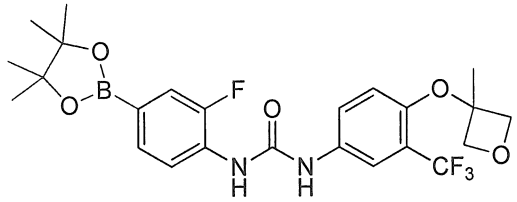
Bước 3: 4-((3-Metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin



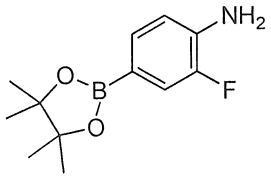
Hỗn hợp phản ứng chứa 3-metyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenoxy)oxetan (10g, 36,1mmol) và Pd/C (0,384g, 3,61mmol; 10%) trong MeOH (50ml) được hydro hóa trong môi trường hydro (50psi) ở 40°C trong 20 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất dầu màu nâu 4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin (8,5g, 34,1mmol,

hiệu suất 95%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,8; 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,68 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 248 (M+H).

Chất trung gian 4: 1-(2-Flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

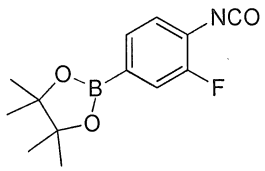


Bước 1: 2-Flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin



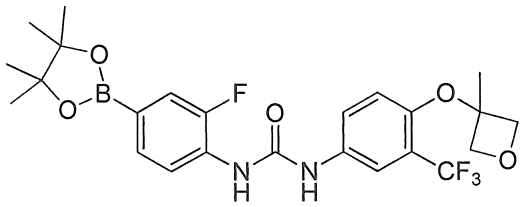
Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (7,70g, 10,53mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-floanilin (40g, 211mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (64,1g, 253mmol) và KOAc (41,3g, 421mmol) trong 1,4-dioxan (500ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không để thu được 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (44g, 158mmol, hiệu suất 74,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 1,30 (s, J = 3,6 Hz, 12H); ES-LCMS *m/z* 238,1 (M+H).

Bước 2: 2-(3-Flo-4-isoxyanatophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



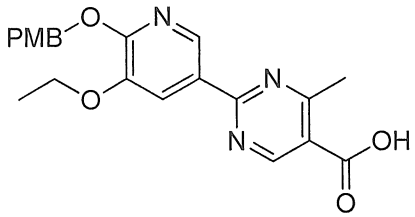
Bổ sung triphosgen (250mg, 0,844mmol) vào hỗn hợp chứa 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (500mg, 2,109mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 30 phút. Chất cặn được làm bay hơi để thu được 2-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (500mg, 1,616mmol, hiệu suất 77%); ES-LCMS *m/z* 296,1 (M+MeOH+H).

Bước 3: 1-(2-Flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

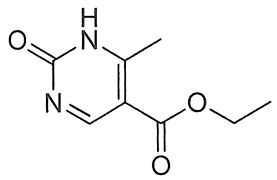


Bổ sung 4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin (517mg, 2,091mmol) và Et_3N (0,530ml, 3,80mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (500mg, 1,901mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 3:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (500mg, 0,980mmol, hiệu suất 51,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77-7,76 (d *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,62-6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,91-4,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,63-4,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,71(s, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 511,2 (M+H).

Chất trung gian 5: axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic



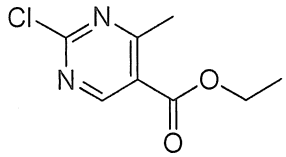
Bước 1: Etyl 6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Dung dịch chứa ure (50g, 833mmol), etyl 3-oxobutanoat (119g, 916mmol) trong trietoxymetan (136g, 916mmol) được khuấy trong 28 giờ trong khi chưng cất EtOH ở 80°C trong môi trường nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến 20°C và EtOH (800ml) được bổ sung vào, NaOEt (85g, 1249mmol) trong EtOH (500ml) được bổ sung

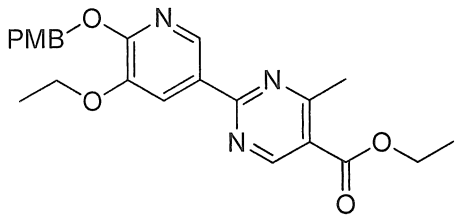
vào hỗn hợp trên và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 80°C, hỗn hợp này được làm lạnh đến 20°C, sau đó bổ sung nước (400ml), AcOH (60ml) được bổ sung ở 20-30°C, sau đó hỗn hợp này được lọc, chất rắn này được rửa bằng nước (200ml) và sau đó được làm khô để thu được etyl 6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (70g, 384mmol, hiệu suất 46,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS m/z 183,2 (M+H).

Bước 2: Etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung $POCl_3$ (496g, 3233mmol) từ từ vào dung dịch chứa etyl 6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (62g, 340mmol) được khuấy trong N_2 ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,7) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (9g, 44,9mmol, hiệu suất 13,18%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

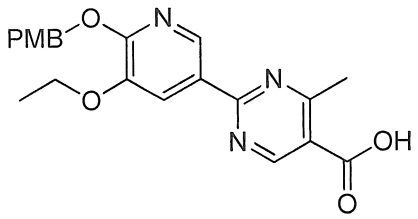
Bước 3: Etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (0,547g, 0,748mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (6,34g, 16,45mmol), etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (3g, 14,95mmol) và Cs_2CO_3 (9,74g, 29,9mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (6,67ml) được khuấy trong môi

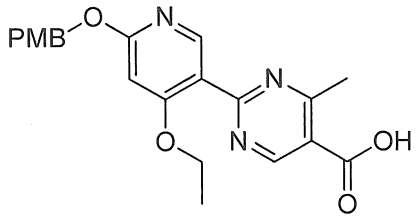
trường nitơ ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA =10:1, 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (6g, 14,17mmol, hiệu suất 95%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,45-4,37 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,90-2,81 (m, 3H), 1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LCMS *m/z* 424,1 (M+H).

Bước 4: axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic

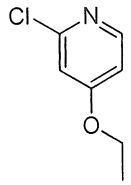


Bổ sung $LiOH•H_2O$ (11,34ml, 28,3mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (6g, 14,17mmol) trong THF (20ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được trung hòa bằng *conc*. HCl đến độ pH = 7,0 trong khi khuấy. Dung dịch sau đó được lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước (10ml). Bánh lọc được làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng là axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (4g, 10,12mmol, hiệu suất 71,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); LCMS *m/z* 396,1 (M+H).

Chất trung gian 6: Axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic

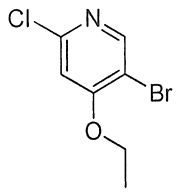


Bước 1: 2-Clo-4-etoxypyridin



Hỗn hợp chứa 2-clo-4-nitropyridin (170g, 1070mmol) trong THF (2l) được bổ sung NaOEt (109,45g, 1610mmol) từ từ ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. LCMS và TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc, và hầu hết dung môi của chất lọc được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được chiết bằng EA (800ml x 3), và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa NaCl dung dịch (1l), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được 2-clo-4-etoxypyridin (157g, 1,0 mol, hiệu suất 92%) ở dạng chất rắn: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 158 (M+H).

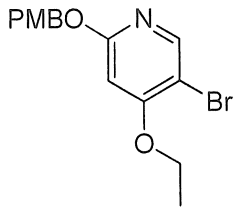
Bước 2: 5-brom-2-clo-4-etoxypyridin



Chất rắn 2-clo-4-etoxypyridin (100g, 0,63 mol) được bổ sung từ từ vào H_2SO_4 (500ml). Sau đó, 1-brompyrolidin-2,5-dion (124,2g, 0,70 mol) được bổ sung vào hỗn hợp trên ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (2l), và được chiết bằng EA (1l x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (1l x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 60:1-30:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm

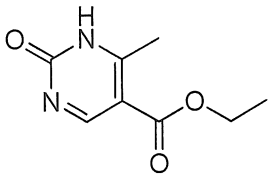
bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được 5-brom-2-clo-4-etoxypyridin (60,9g, 0,26 mol, hiệu suất 40%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32-4,10 (m, 2H), 1,58-1,35 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 237 (M+2).

Bước 3: 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin



Hỗn hợp chứa 5-brom-2-clo-4-etoxypyridin (75g, 317,1mmol) trong toluen (500ml) được bổ sung (4-metoxyphenyl)metanol (52,6g, 380,6mmol), KOH (35,6g, 634,3mmol) và 18-crown-6 (8,4g, 31,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố vào 2-metoxy-2-metylpropan (500ml) và nước muối (800ml). Lớp hữu cơ được cô. Chất cặn được tinh chế bằng column (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) để thu được 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (72,2g, 221mmol, hiệu suất 70%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 338 (M+2H).

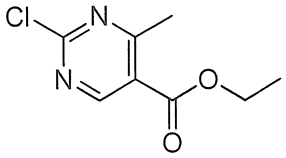
Bước 4: Etyl 6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Dung dịch chứa ure (50g, 833mmol), etyl 3-oxobutanoat (119g, 916mmol) trong trietoxymetan (136g, 916mmol) được khuấy trong 28 giờ trong khi chưng cất EtOH ở 80°C trong môi trường nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến 20°C và EtOH (800ml) được bổ sung vào, NaOEt (85g, 1249mmol) trong EtOH (500ml) được bổ sung vào hỗn hợp trên và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 80°C, hỗn hợp này được làm lạnh đến 20°C, sau đó bổ sung nước (1l), AcOH (60ml) được bổ sung ở 20°C-30 °C, sau đó hỗn hợp này được lọc, chất rắn này được rửa bằng nước (200ml), được làm

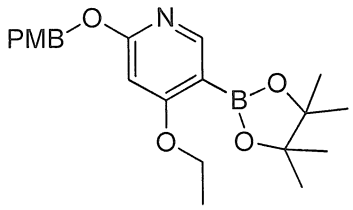
khô để thu được etyl 6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (70g, 384mmol, hiệu suất 46,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LCMS m/z 183,1 (M+H).

Bước 5: Etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung từ từ $POCl_3$ (496g, 3233mmol) vào dung dịch chứa etyl 6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (62g, 340mmol) và được khuấy trong N_2 ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,7) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (9g, 44,9mmol, hiệu suất 13,18%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,01 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 201,1 (M+H).

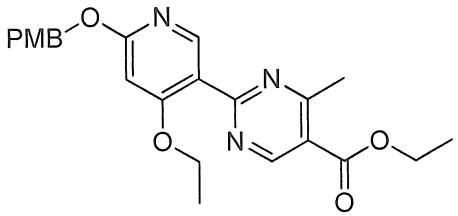
Bước 6: 4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Bổ sung từng phần n-BuLi (6,51ml, 16,26mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (5g, 14,78mmol) trong THF (25ml) được khuấy trong N_2 ở -70°C trong suốt 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,03g, 16,26mmol) trong THF (1ml) ở -70°C trong khi khuấy vào dung dịch này. Dung dịch này được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp này. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Sản phẩm

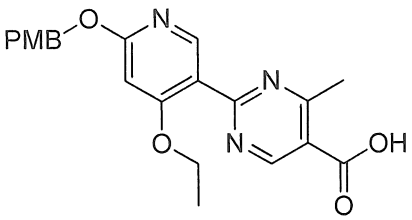
thu được 4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (4g, 10,38mmol, hiệu suất 70,2%). TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,2): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 386,1 (M+H).

Bước 7: Etyl 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat



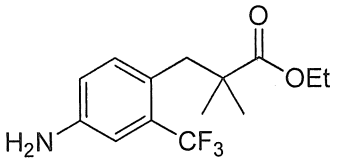
Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (0,365g, 0,498mmol) vào dung dịch chứa 4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (4,99g, 12,96mmol), etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (2g, 9,97mmol) và Cs_2CO_3 (6,50g, 19,94mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) và nước (5,00ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (20% EA: 80% PE, cột silica 60g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EA : PE = 2:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt etyl 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (3,5g, 8,27mmol, hiệu suất 83%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,45-4,39 (m, 2H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,44-1,36 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 424,0 (M+H).

Bước 8: axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic

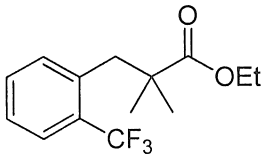


Bổ sung LiOH trong H_2O (6,61ml, 16,53mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (3,5g, 8,27mmol) trong THF (10ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được trung hòa bằng HCl đậm đặc đến độ pH = 7,0 trong khi khuấy. Sau đó, dung dịch này được cô trong chân không để thu được axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS *m/z*: 396,1 (M+H).

Chất trung gian 7: Etyl 3-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



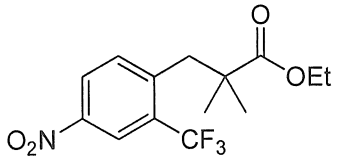
Bước 1: Etyl 2, 2-dimetyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)propanoat



Bổ sung từng giọt *n*-BuLi (24,60ml, 61,5mmol) vào hỗn hợp chứa diisopropylamin (8,00ml, 57,1mmol) trong THF (300ml) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung dung dịch chứa etyl isobutyrat (6,12g, 52,7mmol) trong THF (2ml) vào hỗn hợp này đã được làm mát lạnh -30°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -30°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa 1-(Brommetyl)-2-(triflometyl)benzen (10,5g, 43,9mmol) trong THF (5ml) ở -30°C vào hỗn hợp này. Toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở -30°C trong 3 giờ và sau đó được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng NH_4Cl (dung dịch) và được chiết bằng EA. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 200:1). Tất cả các phần được

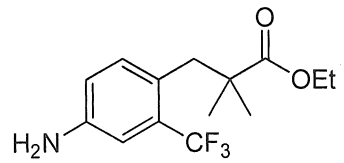
phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt etyl 2,2-dimetyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)propanoat (10g, 35,3mmol, hiệu suất 80,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 275 (M+H).

Bước 2: Etyl 2, 2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoat



Bổ sung từng phần axit kali nitroperoxous (4,05g, 40,1mmol) vào dung dịch chứa etyl 2,2-dimetyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)propanoat (10g, 36,5mmol) trong H_2SO_4 (5ml, 94mmol) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào nước đá và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được chất rắn màu vàng etyl 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoat (8,5g, 24,54mmol, hiệu suất 67,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,97-5,83 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 320 (M+H).

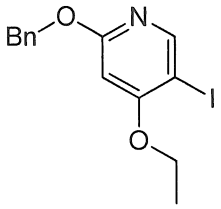
Bước 3: Etyl 3-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



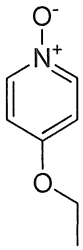
Hỗn hợp phản ứng chứa etyl 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoat (8,5g, 26,6mmol) và Pd/C (0,283g, 2,66mmol) trong MeOH (50ml) được hydro hóa sử dụng H-cube (cài đặt: 50 °C, 50psi, 24 giờ). Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,4) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng nhợt etyl 3-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (7g, 22,42mmol, hiệu suất 84,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,4; 8,4 Hz, 1H), 4,15

(q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 290 (M+H).

Chất trung gian 8: 2-(Benzyloxy)-4-etoxy-5-iodopyridin

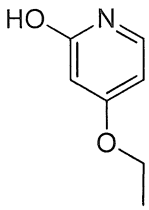


Bước 1: 4-etoxypyridin 1-oxit



Bổ sung NaOEt (48,6g, 714mmol) vào hỗn hợp chứa 4-nitropyridin 1-oxit (50g, 357mmol) trong THF (500ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Chất cặn của phản ứng được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 25:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 25:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu đỏ đậm 4-etoxypyridin 1-oxit (25g, 162mmol, hiệu suất 45,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,18 (m, 2H), 7,11-7,10 (m, 2H), 4,21-4,15 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 140,0(M +H).

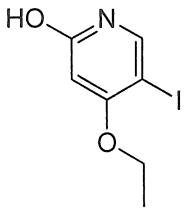
Bước 2: 4-etoxypyridin-2-ol



Hỗn hợp chứa 4-etoxypyridin 1-oxit (5g, 35,9mmol) trong Ac_2O (36,7g, 359mmol) được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong chân không, và chất cặn được hòa tan trong MeOH (25ml) và H_2O (25ml) và được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC

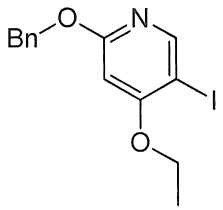
(DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng đậm 4-etoxypyridin-2-ol (2,5g, 16,17mmol, hiệu suất 45,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* =3,2; 7,2 Hz, 1H), 5,86-7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 140,0 (M +H).

Bước 3: 4-etoxy-5-iodopyridin-2-ol



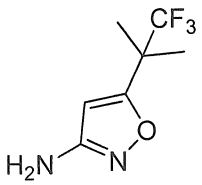
Bổ sung NIS (4,04g, 17,97mmol) vào hỗn hợp chứa 4-etoxypyridin-2-ol (2,5g, 17,97mmol) trong DMF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$ là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu vàng 4-etoxy-5-iodopyridin-2-ol (1,2g, 4,30mmol, hiệu suất 23,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70(s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 265,8 (M+H).

Bước 4: 2-(Benzyloxy)-4-etoxy-5-iodopyridin

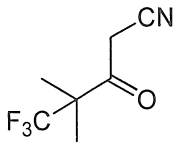


Bổ sung (Brommetyl)benzen (619mg, 3,62mmol) và bạc carbonat (1665mg, 6,04mmol) vào hỗn hợp chứa 4-etoxy-5-iodopyridin-2-ol (800mg, 3,02mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Chất cặn của phản ứng được lọc và chất lọc được cô. Hỗn hợp này được pha loãng bằng H_2O và được chiết bằng DCM. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thu được 2-(benzyloxy)-4-etoxy-5-iodopyridin (800mg, 1,915mmol, hiệu suất 63,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 3H), 6,22 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 355,9 (M+H).

Chất trung gian 9: 5-(1,1,1-Triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin

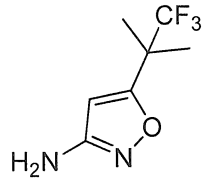


Bước 1: 5,5,5-Triflo-4,4-dimetyl-3-oxopentanenitril



Bổ sung *n*-BuLi (56,4ml, 141mmol) vào hỗn hợp chứa MeCN (3,32ml, 97mmol) trong THF (300ml) được làm mát lạnh -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở -30°C trong 30 phút. Sau đó, bổ sung từng giọt metyl 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropanoat (15g, 88mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng nước NH_4Cl và được chiết bằng DCM/MeOH (10:1). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 5,5,5-triflo-4,4-dimetyl-3-oxopentanenitril (5g, 27,9mmol, hiệu suất 31,7%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,75 (s, 2H), 1,41 (s, 6H).

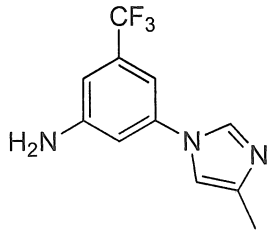
Bước 2: 5-(1,1,1-Triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin



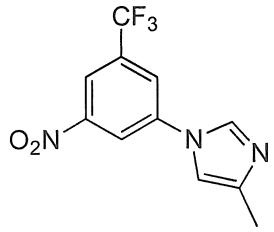
Bổ sung $NaHCO_3$ (3,94g, 46,9mmol) vào hỗn hợp chứa hydroxylamin hydroclorua (3,10g, 44,7mmol) trong H_2O (25ml) được làm lạnh đến 0°C để điều chỉnh đến độ pH =7,5. Sau đó, bổ sung dung dịch chứa 5,5,5-triflo-4,4-dimetyl-3-oxopentanenitril (4g, 22,33mmol) trong MeOH (25ml) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 15 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl đậm đặc đến độ pH = 1,0 và sau đó được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp này được trung hòa bằng NaOH 4M đến độ pH = 8,0. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM/MeOH (10:1). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất rắn màu trắng 5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin (2g, 9,06mmol, hiệu suất

40,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,78 (s, 1H), 3,93 (s., 2H), 1,51 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 195 (M+1).

Chất trung gian 10: 3-(4-Metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin

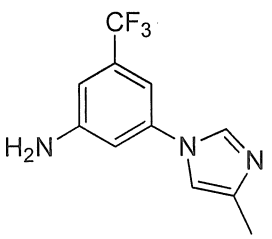


Bước 1: 4-Metyl-1-(3-nitro-5-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol



Huyền phù chứa 4-metyl-1*H*-imidazol (1,178g, 14,35mmol) trong DMF (15ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-flo-3-nitro-5-(triflometyl)benzen (2g, 9,56mmol) trong DMF (15ml). Bổ sung Cs_2CO_3 (6,23g, 19,13mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 4-metyl-1-(3-nitro-5-(triflometyl)phenyl)-*1H*-imidazol (800mg, 2,95mmol, hiệu suất 30,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,61-8,78 (m, 1H), 8,44-8,51 (m, 1H), 8,31-8,39 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 2,27 (s, 3H); ES-LCMS m/z 272,0 (M+H).

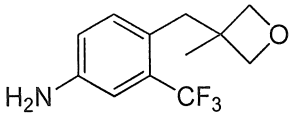
Bước 2: 3-(4-Metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin



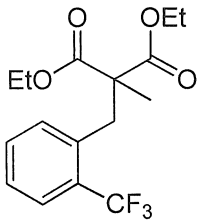
Bổ sung huyền phù chứa 4-metyl-1-(3-nitro-5-(triflometyl)phenyl)-*1H*-imidazol

(800mg, 2,95mmol) trong MeOH (15ml) vào huyền phù chứa Pd/C (5,02µL, 0,078mmol) trong MeOH (15ml). Hỗn hợp này được giữ ở 25°C trong 5 giờ trong môi trường hydro. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$ là chất rửa giải, điều kiện bazơ) để thu được chất rắn màu trắng 3-(4-metyl-*1H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin (321,83mg, 1,334mmol, hiệu suất 86,0%). TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,3): 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02–6,76 (m, 3H), 2,31-2,17 (m, 3H); ES-LCMS m/z 242,1 (M+H).

Chất trung gian 11: 4-((3-Metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin

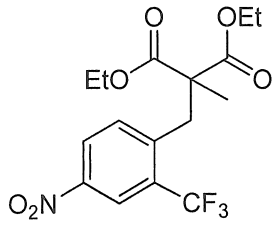


Bước 1: Dietyl 2-metyl-2-(2-(triflometyl)benzyl)malonat



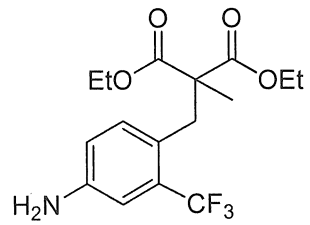
Bổ sung NaH (1,506g, 37,7mmol) vào dung dịch chứa dietyl 2-metylmalonat (4,37g, 25,1mmol) trong THF (100ml) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Bổ sung 1-(Brommetyl)-2-(triflometyl)benzen (5g, 20,92mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 giờ. TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được làm dừng bằng H_2O (50ml) và được chiết bằng EA (100ml x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 50:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được dietyl 2-metyl-2-(2-(triflometyl)benzyl)malonat (4g, 8,02mmol, hiệu suất 38,3%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 4,26-4,14 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 1,30-1,21 (m, 9H); ES-LCMS *m/z*: 333,2 (M+H).

Bước 2: Dietyl 2-metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)malonat



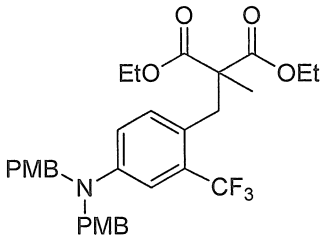
Bổ sung từng phần axit kali nitroperoxous (1,339g, 13,24mmol) vào dung dịch chứa dietyl 2-metyl-2-(2-(triflometyl)benzyl)malonat (4g, 12,04mmol) trong H_2SO_4 (15ml, 281mmol) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (100 được chiết bằng EA (100ml x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa Na_2CO_3 (100ml x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được chất rắn màu vàng dietyl 2-metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)malonat (4,5g, 10,00mmol, hiệu suất 83%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,19 (s, 4H), 3,58 (s, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z*: 378,1 (M+H).

Bước 3: Dietyl 2-(4-amino-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylmalonat



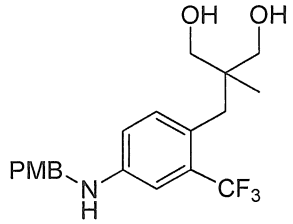
Hỗn hợp phản ứng chứa dietyl 2-metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)malonat (4,5g, 11,93mmol) và Pd/C (0,127g, 1,193mmol) trong MeOH (200ml) được khuấy trong môi trường hydro ở 25°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô để thu được chất dầu màu nâu dietyl 2-(4-amino-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylmalonat (4,1g, 9,67mmol, hiệu suất 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ= 7,03-6,93 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,21 (q, *J* = 6,8 Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,20 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 348,1 (M+H).

Bước 4: Dietyl 2-(4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylmalonat



Hỗn hợp chứa dietyl 2-(4-amino-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylmalonat (4,1g, 11,80mmol), 1-(clometyl)-4-metoxybenzen (5,55g, 35,4mmol) và Cs_2CO_3 (26,9g, 83mmol) trong DMF (50ml) được khuấy ở 110°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được bổ sung vào DCM (150ml) và được lọc. Chất lọc được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được chất dầu màu vàng dietyl 2-(4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylmalonat (3g, 3,83mmol, hiệu suất 32,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,45-7,30 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 588,1 (M+H).

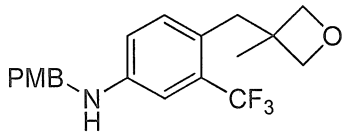
Bước 5: 2-(4-((4-Metoxybenzyl)amino)-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylpropan-1,3-diol



Bổ sung từng phần LAH (1,111g, 29,3mmol) vào hỗn hợp chứa dietyl 2-(4-(bis(4-metoxybenzyl)amino)-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylmalonat (4,3g, 7,32mmol) trong THF (100ml) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng 15% NaOH (chứa nước, 40ml). Hỗn hợp này được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi được lọc, chất lọc được cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,35) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng 2-(4-((4-metoxybenzyl)amino)-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylpropan-1,3-diol (3g, 6,45mmol, hiệu suất 88%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89-6,83 (m, 3H), 6,73 (dd, *J* = 2,4; 8,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80-3,72 (m, 4H), 3,34 (s, 1H), 2,67 (s, 2H), 0,63 (s, 3H); ES-LCMS *m/z*: 406,1

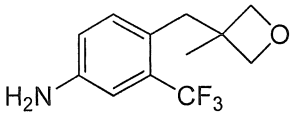
(M+Na).

Bước 6: *N*-(4-Metoxybenzyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl) anilin



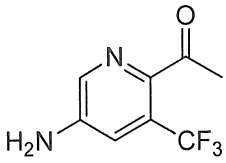
Bổ sung *n*-BuLi (4,69ml, 11,74mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(4-((4-metoxybenzyl)amino)-2-(triflometyl)benzyl)-2-metylpropan-1,3-diol (3g, 7,82mmol) trong THF (50ml) được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 0,5 giờ. Sau đó, bổ sung 4-metylbenzen-1-sulfonyl clorua (2,238g, 11,74mmol) vào hỗn hợp này và khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung *n*-BuLi khác (4,69ml, 11,74mmol) vào hỗn hợp này và khuấy ở 60°C trong 2 giờ và sau đó ở 25°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng NH_4Cl (*aq.*, 50ml) và được chiết bằng EA (100ml x 2). Lớp hữu cơ được cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng nhợt *N*-(4-metoxybenzyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl) metyl)-3-(triflometyl)anilin (1g, 1,888mmol, hiệu suất 24,13%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,30-7,22 (m, 2H), 6,94-6,80 (m, 4H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,85-3,76 (m, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 388,0 (M+Na).

Bước 7: 4-((3-Metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin

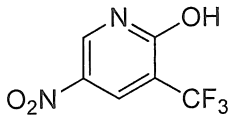


Bổ sung Pd/C (0,291g, 2,74mmol) vào hỗn hợp chứa *N*-(4-metoxybenzyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl) anilin (1g, 2,74mmol) trong MeOH (50ml) trong môi trường N_2. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (50psi, 50°C, 2giờ). Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin (500mg, 1,788mmol, hiệu suất 65,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,97 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,32 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 246,1 (M+H).

Chất trung gian 12: 1-(5-Amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)etanon

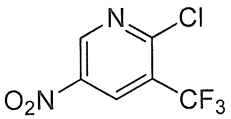


Bước 1: 5-Nitro-3-(triflometyl)pyridin-2-ol



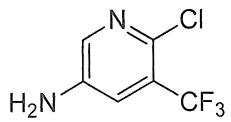
Bổ sung axit nitric (1,644ml, 36,8mmol) và H_2SO_4 (12,03g, 123mmol) ở 0°C vào hỗn hợp chứa 3-(triflometyl)pyridin-2-ol (2g, 12,26mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 5 giờ, được làm mát và được bổ sung vào 150g đá. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (2 x 100ml) và được rửa bằng H_2O (100ml) để thu được lớp hữu cơ. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được chất rắn màu nâu 5-nitro-3-(triflometyl)pyridin-2-ol (2,2g, 8,99mmol, hiệu suất 73,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (d, *J* =2,43 Hz, 1H), 9,42 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 209,0 (M+H).

Bước 2: 2-Clo-5-nitro-3-(triflometyl)pyridin



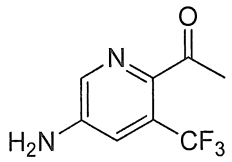
Bổ sung $SOCl_2$ (21,04ml, 288mmol) và DMF (0,074ml, 0,961mmol) vào hỗn hợp chứa 5-nitro-3-(triflometyl)pyridin-2-ol (2g, 9,61mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và được chiết bằng EA (2 x 100ml) và được rửa bằng H_2O (100ml) để thu được lớp hữu cơ. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được chất rắn màu nâu 2-clo-5-nitro-3-(triflometyl)pyridin (2g, 5,30mmol, hiệu suất 55,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 9,42 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H).

Bước 3: 6-Clo-5-(triflometyl)pyridin-3-amin



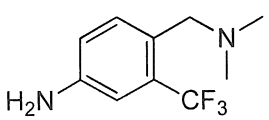
Bổ sung một phần iron (2,465g, 44,1mmol) vào hỗn hợp chứa 2-clo-5-nitro-3-(triflometyl)pyridin (2g, 8,83mmol) trong AcOH (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được lọc và cô và sau đó được rửa bằng nước NaOH và được chiết bằng EA. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 8:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng 6-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (1g, 4,58mmol, hiệu suất 51,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,47 (t, *J* = 6,62 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 197,0 (M+H).

Bước 4: 1-(5-Amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)etanon

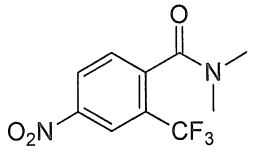


Bổ sung 6-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (200mg, 1,018mmol), $NaHCO_3$ (171mg, 2,035mmol) và $PdCl_2$(dppf) (74,5mg, 0,102mmol) vào hỗn hợp chứa 6-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-amin (200mg, 1,018mmol) trong MeOH (3ml). Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 110°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. Sau đó, chất cặn của phản ứng được lọc và chất rắn này được rửa bằng MeOH. Sau đó, HCl 6M được bổ sung vào dung dịch này, mà được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 1:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(5-amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)etanon (120mg, 0,500mmol, hiệu suất 49,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 205,0 (M+H).

Chất trung gian 13: 4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)anilin

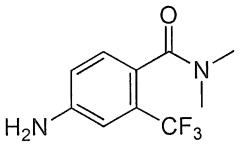


Bước 1: *N*,*N*-Dimetyl-4-nitro-2-(triflometyl)benzamit



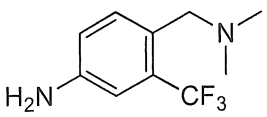
Bổ sung HATU (19,41g, 51,0mmol) vào dung dịch chứa axit 4-nitro-2-(triflometyl)benzoic (10g, 42,5mmol), dimetylamin hydroclorua (4,51g, 55,3mmol) và Et_3N (17,78ml, 128mmol) trong DCM (150ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được phân phối vào DCM và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được *N,N*-dimetyl-4-nitro-2-(triflometyl)benzamit (10g, 25,2mmol, hiệu suất 59,2%). TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0,6): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 2,0; 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 263,0 (M+H).

Bước 2: 4-Amino-*N,N*-dimetyl-2-(triflometyl)benzamit



Bổ sung Pd/C (1g, 9,40mmol) vào dung dịch chứa *N,N*-dimetyl-4-nitro-2-(triflometyl)benzamit (10g, 25,2mmol) trong MeOH (100ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường hydro ở 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô trong chân không để thu được 4-amino-*N,N*-dimetyl-2-(triflometyl)benzamit (8,3g, 23,59mmol, hiệu suất 94,0%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,95 (br. s., 2H), 3,08 (s, 3H), 2,80 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 233,0 (M+H).

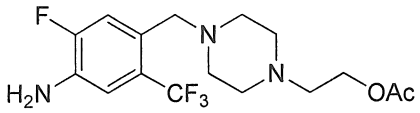
Bước 3: 4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)anilin



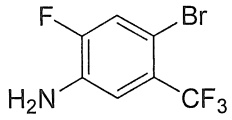
Bổ sung từng giọt BH_3•DMS (11,20ml, 118mmol) vào dung dịch chứa 4-amino-*N,N*-dimetyl-2-(triflometyl)benzamit (8,3g, 23,59mmol) trong THF (100ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Bổ sung MeOH vào dung dịch, sau đó cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng

sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 30:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)anilin (4g, 18,33mmol, hiệu suất 78,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, 8,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,96 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 219,2 (M+H).

Chất trung gian 14: 2-(4-(4-Amino-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat

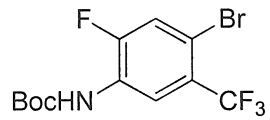


Bước 1: 4-brom-2-flo-5-(triflometyl)anilin



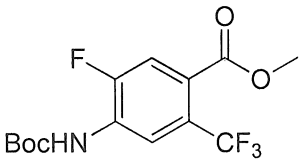
Bổ sung NBS (4,77g, 26,8mmol), mà được khuấy ở 20°C vào hỗn hợp chứa 2-flo-5-(triflometyl)anilin (4g, 22,33mmol) trong DMF (60ml) trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, và được phân phối vào etyl axetat (50ml x 3) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30ml x 3). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô, mà không được tinh chế để thu được 4-brom-2-flo-5-(triflometyl)anilin (4,8g, 17,80mmol, hiệu suất 80,0%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,35 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 259,0; 260,0 (M+H).

Bước 2: *Tert*-butyl (4-brom-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)carbamat



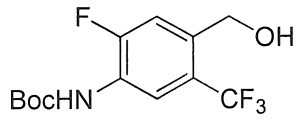
Bổ sung Boc_2O (3,88ml, 16,69mmol) và DMAP (2,039g, 16,69mmol) vào hỗn hợp chứa 4-brom-2-flo-5-(triflometyl)anilin (3g, 11,13mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0,5) để thu được *tert*-butyl (4-brom-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)carbamat (3,1g, 7,53mmol, hiệu suất 67,7%) ở dạng dầu không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,82 (dd, *J*= 8,60, 4,63 Hz, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

Bước 3: Metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-flo-2-(triflometyl)benzoat



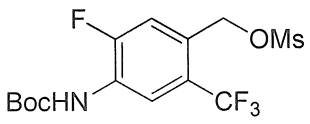
Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (0,711g, 0,972mmol) và Et_3N (2,71ml, 19,43mmol) trong môi trường nitơ vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl (4-brom-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)carbamat (4g, 9,72mmol) trong MeOH (15ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong môi trường CO ở 50psi trong 12 giờ. TLC (PE/EtOAc = 10:1, R_f =0,3) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0,3) để thu được metyl 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-flo-2-(triflometyl)benzoat (2,8g, 7,71mmol, hiệu suất 79,0%) ở dạng dầu không màu: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 7,58 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,90 (br. s., 1H), 3,90 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Bước 4: *Tert*-butyl (2-flo-4-(hydroxymetyl)-5-(triflometyl)phenyl)carbamat



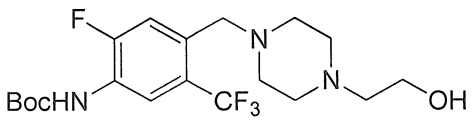
Bổ sung DIBAL-*H* (23,14ml, 23,14mmol) trong môi trường nitơ ở -78°C vào hỗn hợp chứa metyl 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-flo-2-(triflometyl)benzoat (2,8g, 7,71mmol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước (20ml). Hỗn hợp này được phân phối vào DCM (50ml x 3), được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (30ml x 3). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được *tert*-butyl (2-flo-4-(hydroxymetyl)-5-(triflometyl)phenyl)carbamat (2,4g, 6,05mmol, hiệu suất 78,0%) ở dạng dầu có màu: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,36-8,16 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Bước 5: 4-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl metansulfonat



Bổ sung trietylamin (1,225g, 12,11mmol) và metansulfonyl clorua (1,040g, 9,08mmol) ở -78°C vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl (2-flo-4-(hydroxymetyl)-5-(triflometyl)phenyl)carbamat (2,4g, 6,05mmol) trong DCM (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (40ml x 3), được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (30ml x 3). Chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được 4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl metansulfonat (2,5g, 4,84mmol, hiệu suất 80,0%) thô ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (METANOL-d_4, 400 MHz) δ 8,69 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=11,9 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,55 ppm (s, 9H).

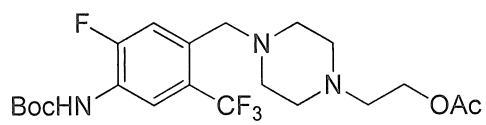
Bước 6: *Tert*-butyl (2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-triflometyl)phenyl)carbamat



Bổ sung K_2CO_3 (2,007g, 14,52mmol) và 2-(piperazin-1-yl)etanol (0,756g, 5,81mmol), mà được khuấy ở 50°C trong 2 giờ vào hỗn hợp chứa 4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl metansulfonat (2,5g, 4,84mmol) trong MeCN (50ml). LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, và được phân phối vào etyl axetat (50mlx3) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30mlx3). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được *tert*-butyl (2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl) piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)carbamat (2,4g, 4,56mmol, hiệu suất 94,0%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,30-8,20 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,68 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,70-2,44 (m, 10H), 1,53 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 422,3(M +H).

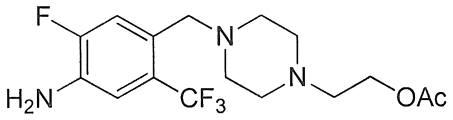
Bước 7:

2-(4-(4-((*Tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat



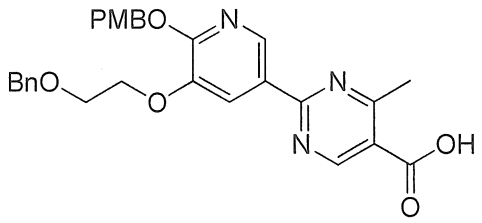
Bổ sung pyridin (1,802g, 22,78mmol), DMAP (0,557g, 4,56mmol) và anhydrit axetic (2,326g, 22,78mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl (2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)carbamat (2,4g, 4,56mmol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, và được phân phối vào etyl axetat (30mlx3) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20mlx3). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (DCM: MeOH= 20:1, R_f = 0,5) để thu được 2-(4-(4-((*tert*-butoxycarbonyl) amino)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)-piperazin-1-yl)etyl axetat (2,4g, 4,14mmol, hiệu suất 91,0%) ở dạng chất dầu màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,31-8,19 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,78-2,67 (m, 6H), 2,56 (br. s., 4H), 2,05 (s, 3H), 1,53 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 464,3(M +H).

Bước 8: 2-(4-(4-Amino-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat

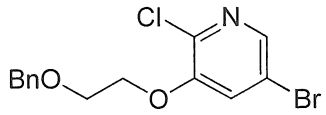


Bổ sung hydro clorua, metanol (solvat) (10,75ml, 4 N, 43,0mmol), mà được khuấy ở 20°C trong 1 giờ vào hỗn hợp chứa 2-(4-(4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-flo-2-(triflo-metyl)benzyl) piperazin-1-yl)etyl axetat (2,4g, 4,30mmol) trong diclometan (DCM) (20ml). LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô 2-(4-(4-amino-5-flo-2-(triflometyl)-benzyl) piperazin-1-yl)etyl axetat (1,8g, 3,72mmol, hiệu suất 86,0%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,90 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 2H), 4,43-4,31 (m, 2H), 3,85-3,67 (m, 4H), 3,67-3,57 (m, 4H), 3,46 (br. s., 2H), 2,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 364,2(M +H).

Chất trung gian 15: axit 2-(5-(2-(Benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4- metylpyrimidin-5-carboxylic

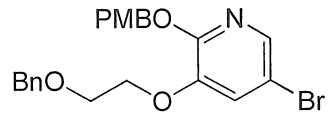


Bước 1: 3-(2-(Benzyloxy) etoxy)-5-brom-2-clopyridin



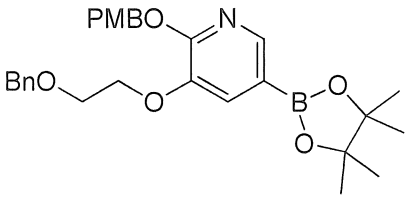
Bổ sung 5-brom-2-clopyridin-3-ol (4g, 19,19mmol), mà được khuấy ở 60°C trong 12 giờ vào hỗn hợp chứa ((2-brometoxy)metyl)benzen (4,54g, 21,11mmol) trong DMF (40ml). Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50ml x3) và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0,5) để thu được 3-(2-(benzyloxy) etoxy)-5-brom-2-clopyridin (6,5g, 17,36mmol, hiệu suất 90%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43-7,15 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 342,0; 344,0(M +H)

Bước 2: 3-(2-(Benzyloxy)etoxy)-5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin



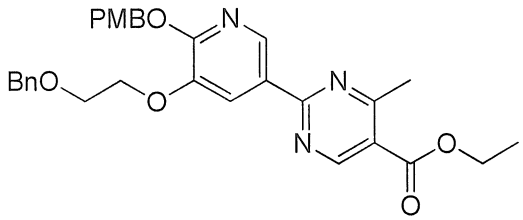
Bổ sung kali hydroxit (1,965g, 35,0mmol), (4-metoxyphenyl)metanol (2,90g, 21,01mmol) và 18-crown-6 (0,463g, 1,751mmol) vào hỗn hợp chứa 3-(2-(benzyloxy)etoxy)-5-brom-2-clopyridin (6g, 17,5mmol) trong toluen (60ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0,4) để thu được 3-(2-(benzyloxy)etoxy)-5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (6,8g, 14,16mmol, hiệu suất 81%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 7,78 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,79 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 324,0;326,0(M -PMB+H).

Bước 3: 3-(2-(Benzyloxy)etoxy)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Bổ sung 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolan) (2,286g, 9,00mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,329g, 0,450mmol) và kali axetat (2,65g, 27,0mmol) trong môi trường nitơ, mà được khuấy ở 110°C trong 3 giờ vào hỗn hợp chứa 3-(2-(benzyloxy)etoxy)-5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (4g, 9,00mmol) trong 1,4-dioxan (60ml). Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0,4) để thu được 3-(2-(benzyloxy) etoxy)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (4,5g, 8,21mmol, hiệu suất 91%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 8,13 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 5H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 492,2(M +H)

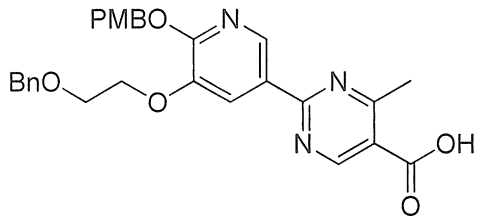
Bước 4: Etyl 2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (1,715g, 8,55mmol) , $PdCl_2$(dppf) (0,625g, 0,855mmol) và Cs_2CO_3 (5,57g, 17,09mmol) trong môi trường nitơ vào hỗn hợp chứa 3-(2-(benzyloxy)etoxy)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (4,2g, 8,55mmol) trong 1,4-dioxan (60ml) và nước (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 2 giờ, được lọc và chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE/EtOAc = 3:1, R_f = 0,4) để thu được etyl 2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)-oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (4,1g, 6,77mmol, hiệu suất 79%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 16,3 Hz, 5H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,26 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 4,6

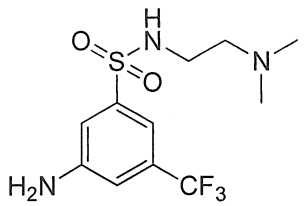
Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 530,2(M +H).

Bước 5: Axit 2-(5-(2-(Benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic

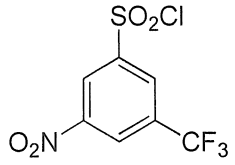


Bổ sung LiOH (0,543g, 22,66mmol) vào hỗn hợp chứa etyl 2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (4g, 7,55mmol) trong THF (20ml) và nước (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 12 giờ và sau đó được phản ứng với dung dịch HCl (2*N*) cho đến khi độ pH đạt đến 7. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được làm khô để thu được axit 2-(5-(2-(Benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (2,6g, 4,44mmol, hiệu suất 58,8%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d$_4$) δ 8,89 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,35-7,12 (m, 5H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,34-4,25 (m, 2H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,77 (s, 3H): ES-LCMS *m/z* 502,2(M +H).

Chất trung gian 16: 3-Amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzensulfonamit



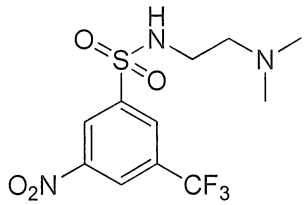
Bước 1: 3-Nitro-5-(triflometyl)benzen-1-sulfonyl clorua



Bổ sung từng giọt natri nitrit (1,694g, 24,55mmol) trong H_2O (3ml) vào dung dịch chứa 3-nitro-5-(triflometyl)anilin (4,6g, 22,32mmol) trong HCl cô (20ml) và axit axetic (6ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở -10°C trong suốt 15 phút. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy trong 45 phút trong khi nhiệt độ được duy trì giữa -10°C và -5°C. Trong khi quá trình diazo hóa được hoàn tất, axit axetic băng (60ml) được cho vào cốc 100ml và được khuấy bằng từ tính. Lưu huỳnh dioxit được đưa vào bằng ống cao su với một đầu thủy tinh chìm dưới bề mặt của axit axetic cho đến khi bão hòa rõ rệt. Đồng(I) clorua (0,552g, 5,58mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Việc bổ sung lưu huỳnh dioxit được tiếp tục cho đến khi huyền phù màu vàng -xanh lá trở thành màu xanh lam – xanh lá. Phần lớn các chất rắn hòa tan trong thời gian này (15-20 phút). Hỗn hợp này sau đó được đặt trong bể đá và được nguội trong khi khuấy. Khi nhiệt độ đạt đến 10°C, hỗn hợp phản ứng diazo hóa được bổ sung từng phần trong thời gian 10 phút vào dung dịch lưu huỳnh dioxit. Sự tạo bọt tương đối xảy ra sau mỗi lần bổ sung và nhiệt độ tăng lên trong suốt quá trình bổ sung, nhưng không vượt quá 30°C. Sau khi toàn bộ hỗn hợp muối diazo được bổ sung vào, hỗn hợp này được rót vào nước đá. Sau đó, dung dịch này được phân phối vào EtOAc (60ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô 3-nitro-5-(triflometyl)benzen-1-sulfonyl clorua (4,42g, 9,16mmol, hiệu suất 41,0%) ở dạng chất dầu màu vàng. Sản phẩm thô được phát hiện bằng TLC (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0,5): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

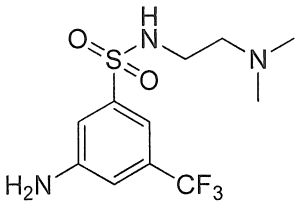
Bước 2: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-nitro-5-(triflometyl)benzensulfonamit



Bổ sung *N*,*N*-dimetyletan-1,2-diamin (0,913g, 10,36mmol) vào dung dịch chứa 3-nitro-5-(triflometyl)benzen-1-sulfonyl clorua (2g, 6,91mmol) trong DCM (15ml) được khuấy ở 25°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung dịch này được phân phối vào DCM (60ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 20:1 đến 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-

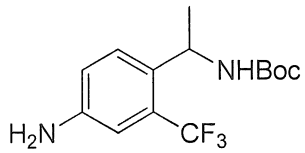
3-nitro-5-(triflometyl)benzensulfonamit (1,200g, 3,41mmol, hiệu suất 49,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,97(s, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,15 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*: 342,1 (M+H).

Bước 3: 3-Amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzensulfonamit

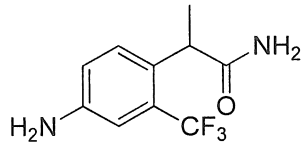


Bổ sung một phần Pd/C (10%, 0,374g, 0,352mmol) được khuấy trong môi trường nitơ vào dung dịch chứa *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-nitro-5-(triflometyl) benzensulfon-amit (1,2g, 3,52mmol) trong metanol (20ml). Sau đó, huyền phù này được khử khí trong chân không và được khử trùng bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15psi môi trường hydro trong 12 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm celit và bánh lọc được rửa bằng DCM (30ml). Chất lọc kết hợp được cô đến khô để thu được sản phẩm thô 3-amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzensulfonamit (1g, 3,08mmol, hiệu suất 88,0%) ở dạng chất dầu màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,19 (br. s., 2H), 3,00 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,10 (s, 6H); ES-LCMS *m/z:* 312,1 (M+H).

Chất trung gian 17: *Tert*-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamat



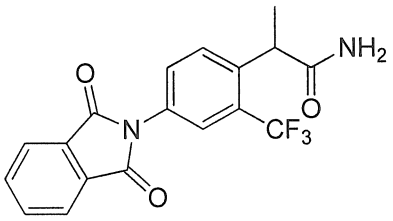
Bước 1: 2-(4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)propanamit



Hỗn hợp chứa 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (800mg, 3,74mmol) trong axit sulfuric (8ml, 150mmol) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được bổ sung từ từ vào nước đá (20ml) và được bazơ hóa bằng lượng dư dung dịch NaOH 50%. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50ml x 2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa

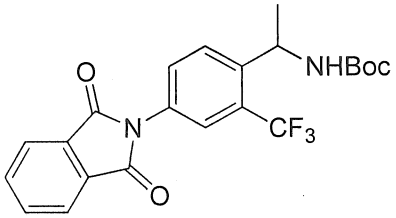
bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)propanamit (700mg, 2,86mmol, hiệu suất 77,0%). TLC (PE/EtOAc = 1:1, R_f = 0,5). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,4; 8,4 Hz, 1H), 3,90 (q, *J* = 7,2Hz, 1H), 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 233,0 (M+H).

Bước 2: 2-(4-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)propanamit



Bổ sung isobenzofuran-1,3-dion (670mg, 4,52mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)propanamit (700mg, 3,01mmol) trong axit axetic (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10ml) được bổ sung vào và được chiết bằng EtOAc (50ml x 2). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EtOAc = 5:1~2:1). Tất cả các phần chứa sản phẩm thu được bằng TLC (PE/EtOAc = 2:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng nhợt 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)propanamit (900mg, 2,434mmol, hiệu suất 81,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03-7,96 (m, 2H), 7,95-7,88 (m, 3H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 1,6; 8,4 Hz, 1H), 4,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 363,0 (M+H).

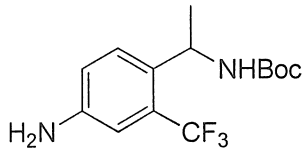
Bước 3: *Tert*-butyl (1-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamat



Bổ sung từng giọt [bis(trifloaxetoxy)iodo]benzen (1602mg, 3,73mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(triflometyl)-phenyl)-propanamit (900mg, 2,484mmol) trong *tert*-butanol (15ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong 30 phút.

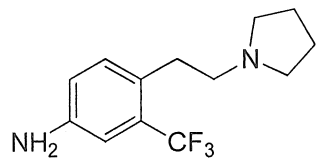
Pyridin (0,603ml, 7,45mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nói trên. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 2 giờ và sau đó được cô để thu được sản phẩm thô. Phần thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EtOAc = 5:1~2:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EtOAc = 2:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt *tert*-butyl (1-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)etyl) carbamat (660mg, 1,291mmol, hiệu suất 52,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, *J* = 3,2; 5,6 Hz, 2H), 7,88 (dd, *J* = 3,2; 5,6 Hz, 2H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 1,40 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 457,0 (M+Na)

Bước 4: *Tert*-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamat

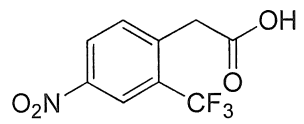


Bổ sung hydrazin (0,281ml, 7,60mmol) vào hỗn hợp chứa *tert*-butyl (1-(4-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)-2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamat (660mg, 1,519mmol) trong etanol (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EtOAc = 1:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu trắng nhợt *tert*-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-etyl)carbamat (400mg, 1,052mmol, hiệu suất 69,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93-6,92 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 5,00-4,99 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 12H)ES-LCMS *m/z* 327,1 (M+Na).

Chất trung gian 18: 4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)anilin



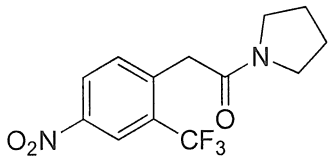
Bước 1: Axit 2-(4-Nitro-2-(triflometyl)phenyl) axetic



Bổ sung từ từ axit kali nitroperoxous (1,638g, 16,20mmol) vào dung dịch chứa 2-(2-(triflometyl)phenyl)axetonitril (3g, 16,20mmol) trong H_2SO_4 (15ml) được khuấy ở 0°C

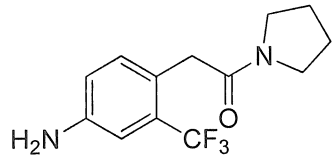
trong bể đá. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Phân tích TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,35) cho thấy không còn chất ban đầu, 15g đá được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 110°C trong 15 giờ. Phân tích TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,25) cho thấy không còn chất ban đầu và sản phẩm mong muốn được quan sát. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 20°C và 20ml nước đá được bổ sung từng giọt và được khuấy trong 30 phút. Huyền phù này được lọc qua tấm Celit và bánh lọc được rửa bằng nước (10ml x 3), được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm tinh khiết axit 2-(4-Nitro-2-(triflometyl)phenyl) axetic (3,5g, 13,35mmol, hiệu suất 82,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H).

Bước 2: 2-(4-Nitro-2-(triflometyl)phenyl)-1-(Pyrolidin-1-yl)etanon



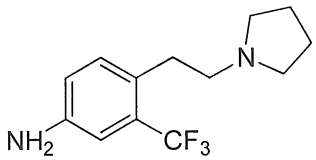
Bổ sung một phần pyrolidin (1,070g, 15,05mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-Nitro-2-(triflometyl)phenyl) axetic (2,5g, 10,03mmol) trong pyridin (20ml), sau đó 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (13ml, 10,03mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. 40ml nước đá được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50ml x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml), được làm bay hơi đến khô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 20:1 đến 15:1) để thu được sản phẩm tinh khiết 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)-1-(Pyrolidin-1-yl)etanon (2,189g, 5,36mmol, hiệu suất 53,4%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,45-8,43 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H); ES-LCMS: *m/z* 303,1 (M+H).

Bước 3: 2-(4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)-1-(Pyrolidin-1-yl)etanon



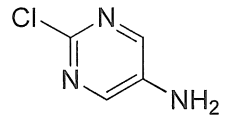
Bổ sung một phần Pd/C (10%, 0,077g, 0,725mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)-1-(Pyrolidin-1-yl)etanon (2,19g, 7,25mmol) trong metanol (15ml) được khuấy trong môi trường nitơ. Sau đó, huyền phù này được khử khí trong chân không và được khử trùng bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp này được khuấy trong 15psi H_2 ở 18°C trong 12 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celit và bánh lọc được rửa bằng MeOH. Chất lọc kết hợp được cô đến khô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3:1 đến 1:1) để thu được sản phẩm tinh khiết 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-1-(Pyrolidin-1-yl)etanon (1,44g, 4,97mmol, hiệu suất 68,6%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 3,80 (br. s., 2H), 3,69 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H); ES-LCMS: *m/z* 273,1 (M+H).

Bước 4: 4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)anilin



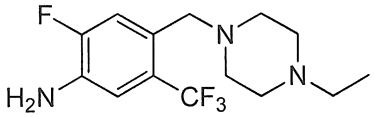
Bổ sung từng phần BH_3.DMS (3,01ml, 31,7mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-1-(Pyrolidin-1-yl)etanon (1,44g, 5,29mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (15ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 18°C trong 12 giờ. Sau khi Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trong bể đá. Sau đó, 2ml MeOH được bổ sung từng giọt để làm dừng hỗn hợp. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất rắn màu vàng 4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)anilin (1,2g, 4,04mmol, hiệu suất 76,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,8; 8,2 Hz, 1H), 3,79 (br. s., 2H), 3,36-3,24 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H); ES-LCMS: *m/z* 271,0 (M+BH_3), 259,1 (M+H).

Chất trung gian 19: 2-Clopyrimidin-5-amin

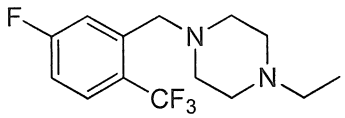


Bổ sung amoni clorua (16,77g, 313mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 2-clo-5-nitropyrimidin (5g, 31,3mmol) và kẽm (20,49g, 313mmol) trong metanol (150ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (PE/EA = 3/1 đến 1/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng 2-clopyrimidin-5-amin (1g, 7,72mmol, hiệu suất 24,63%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,04 (s, 2H); ES-LCMS m/z 130,1 (M+H).

Chất trung gian 20: 4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin

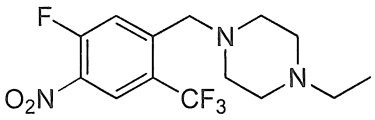


Bước 1: 1-Etyl-4-(5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin



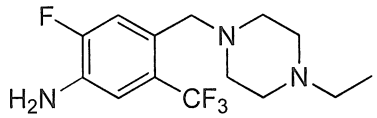
Dung dịch chứa 5-flo-2-(triflometyl)benzaldehyt (2g, 10,41mmol) và 1-etylpiperazin (1,783g, 15,62mmol) trong DCM (60ml) được khuấy ở 20°C. Sau 2 giờ, natri triaxetoxyborohydrua (6,62g, 31,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 20°C qua đêm. Sau khi Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được hòa tan trong H_2O (30ml) và được điều chỉnh đến độ pH bằng 8 bằng nước $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc, chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 0 đến 20:1) để thu được chất dầu màu vàng 1-etyl-4-(5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (3g, 8,74mmol, hiệu suất 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,77 (dd, *J* = 8,8; 5,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 10,0; 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 8,4; 2,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24 (br. s., 4H), 3,13 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,77 (br. s., 4H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 291,1 (M+H).

Bước 2: 1-Etyl-4-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)piperazin



Bổ sung axit nitric (0,716g, 11,37mmol) vào dung dịch chứa 1-etyl-4-(5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (3g, 10,33mmol) trong axit sulfuric (6ml, 113mmol). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi TLC phân tích (PE/EA = 10:1) cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH bằng 8 bằng nước NaOH và được chiết bằng EA (50ml x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O (50ml) và nước muối (50ml), sau đó được làm khô bằng Na_2SO_4 và được lọc. Chất lọc được cô để thu được chất dầu màu vàng 1-etyl-4-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)-piperazin (2,2g, 6,56mmol, hiệu suất 63,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 10H), 1,14 - 1,10 (m, 3H); ES-LCMS m/z 336,1 (M+H)

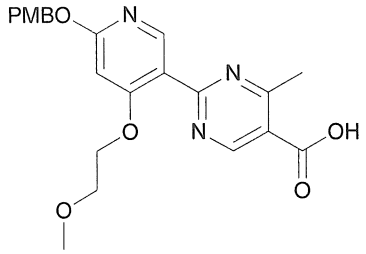
Bước 3: 4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin



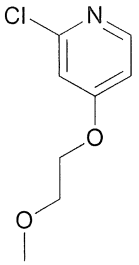
Bổ sung từng phần amoni clorua (3,51g, 65,6mmol) vào dung dịch chứa 1-etyl-4-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (2,2g, 6,56mmol) và kẽm (4,29g, 65,6mmol) trong metanol (100ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha động A: nước với NH_3 0,05%. Dung dịch H_2O / Pha động B: MeCN/ Tốc độ chảy: 80ml/phút/Dò: UV 220nm/ 254nm/ Cột: Phenomenex Gemini C18 250*50mm,10um/ nhiệt độ cột: RT/ Mô tả profil gradien: 40-70 (B%)) để thu được chất rắn màu vàng 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin (0,7g, 2,265mmol, hiệu suất 34,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7,31 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,74 - 2,15 (m, 10H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 306,1 (M+H).

Chất trung gian 21:

Axit 2-(6-((4-Metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic.

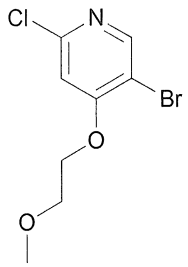


Bước 1 : 2-Clo-4-(2-metoxyetoxy)pyridin.



Hỗn hợp chứa 2-metoxyetanol (5,62g, 73,8mmol) trong THF (100ml) được làm lạnh đến 0°C được bổ sung từng phần NaH 60% (2,95g, 73,8mmol) sau đó là 2-clo-4-nitropyridin (9g, 56,8mmol). Toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn, mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EtOAc = 8:1~2:1). Tất cả các phần chứa sản phẩm thu được bằng TLC (PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng 2-clo-4-(2-metoxyetoxy) pyridin (11g, 55,7mmol, hiệu suất 98,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,87-6,72 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,41 (s, 3H); LCMS(m/z) 188,1 (M+H).

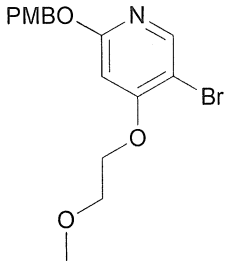
Bước 2 : 5-brom-2-clo-4-(2-metoxyetoxy)pyridin.



Bổ sung NBS (11,48g, 64,5mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-4-(2-metoxyetoxy)pyridin (11g, 58,6mmol) và H_2SO_4 (100ml, 1876mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được rót vào nước lạnh (500ml), được trung hòa bằng NaOH 2mol/L đến độ pH = 7,5. Hỗn hợp này

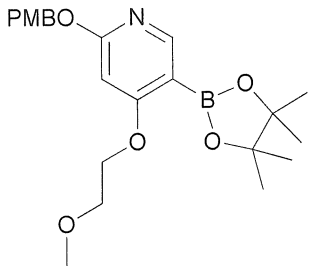
được chiết bằng EtOAc (200ml x 3). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (5% EtOAc: 95% petroleum ete, 100g cột silica). Tất cả các phần chứa sản phẩm thu được bằng TLC (EtOAc : Petroleum ete = 1:5, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng 5-brom-2-clo-4-(2-metoxyetoxy)pyridin (6,9g, 23,30mmol, hiệu suất 39,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,45 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 266,0; 268,0 (M+H).

Bước 3: 5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin.



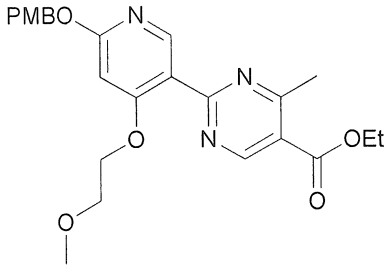
Bổ sung KOH (2,53g, 45,0mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-2-clo-4-(2-metoxyetoxy)pyridin (4,0g, 15,01mmol), 18-crown-6 (0,198g, 0,750mmol) và (4-metoxyphenyl)metanol (2,488g, 18,01mmol) trong toluen (50ml). Toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica (10% EtOAc : 90% Petroleum ete, 50g cột silica). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EtOAc : Petroleum ete = 1:5, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được 5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin (5,0g, 12,22mmol, hiệu suất 81,0%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H); ES-LCMS *m/z*:368,1; 370,1 (M+H).

Bước 4 : 2-((4-Metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Bổ sung từ từ BuLi (3,26ml, 2,5 N, 8,15mmol) ở -78°C trong môi trường nitơ vào hỗn hợp chứa 5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin (2g, 5,43mmol) trong THF (30ml); hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Sau đó, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,213g, 6,52mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn, mà được chiết bằng DCM (30ml x 2). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc, và được cô để thu được chất rắn màu vàng 2-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (2,5g, 2,71mmol, hiệu suất 49,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 6,92-6,88 (m, 3H), 5,25-5,22 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 3H), 1,35-1,29 (m, 12H); LCMS(m/z): 416,1 (M+H).

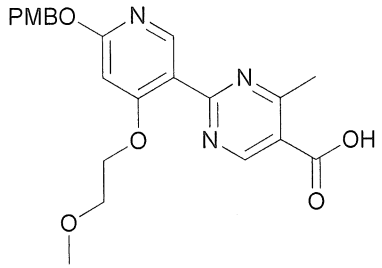
Bước 5: Etyl 2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat



Huyền phù chứa 2-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (2g, 4,82mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,176g, 0,241mmol), etyl 2-clo-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (1,159g, 5,78mmol), K_2CO_3 (4,82ml, 9,63mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (5ml) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn mà được chiết bằng DCM (40ml x 2). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (40ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica (10% EtOAc: 90% Petroleum ete, 20g cột silica). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EtOAc : Petroleum ete = 1:5, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng etyl 2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metyl-pyrimidin-5-carboxylat (1,1g, 1,941mmol, hiệu suất 40,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18-9,13 (m, 1H), 8,50-8,44 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,56-6,51 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,47-4,36 (m, 3H), 4,25-

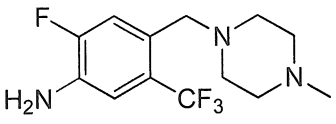
4,17 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,45-1,40 (m, 3H); LCMS(m/z) 454,1 (M+H).

Bước 6 : Axit 2-(6-((4-Metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic

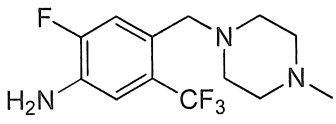


Huyền phù chứa etyl 2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylat (1,1g, 2,426mmol), lithi hydroxit, H_2O (0,305g, 7,28mmol) trong THF (15ml) và nước (5ml) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Gemini C18 250*50 10u; Pha động: 0,05%amonia-ACN; gradien: B từ 12 đến 42 trong 30min; Tốc độ chảy: 90ml/phút; Bước sóng: 220 /254nm) và được làm khô lạnh để thu được chất rắn màu trắng là axit 2-(6-((4-Metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (800mg, 1,692mmol, hiệu suất 69,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93-8,86 (m, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,23-4,18 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,31 (br. s., 3H), 2,78-2,74 (m, 3H); LCMS(m/z): 426,1 (M+H).

Chất trung gian 22: 2-Flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)anilin



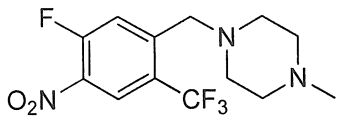
Bước 1 : 1-(5-Flo-2-(triflometyl)benzyl)-4-metylpiperazin



Dung dịch chứa 5-flo-2-(triflometyl)benzaldehyt (4g, 20,82mmol) và 1-metylpiperazin (3,13g, 31,2mmol) trong DCM (150ml) được khuấy ở 25°C. Sau khi 2 giờ, natri

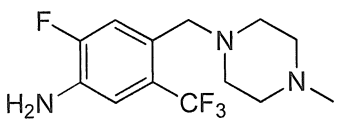
xyanoborohydrua (3,93g, 62,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được rửa bằng H_2O (80ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml) và được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc, chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM đến DCM/MeOH = 20/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0,4) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng 1-(5-flo-2-(triflometyl)benzyl)-4-metylpiperazin (2,41g, hiệu suất 37%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d = 7,73 (dd, *J* = 8,4; 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,55 (brs, 8H), 2,32 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 277,2 (M+H).

Bước 2: 1-(5-Flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)-4-metylpiperazin



Bổ sung từng giọt axit nitric (0,728ml, 16,29mmol) vào dung dịch chứa 1-(5-flo-2-(triflometyl)benzyl)-4-metylpiperazin (3g, 10,86mmol) trong axit sulfuric (20ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được rót vào nước đá và được điều chỉnh đến độ pH = 8 bằng nước NaOH. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (50ml x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (30ml), được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô để thu được chất rắn màu nâu 1-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)-4-metylpiperazin (3,3g, 9,76mmol, hiệu suất 90%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ8,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,78 (brs, 4H), 2,62 (br. s., 4H), 2,48 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 322,1 (M+H).

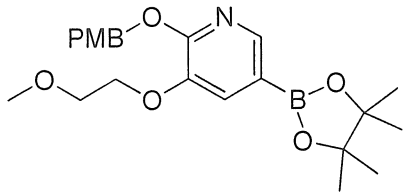
Bước 3: 2-Flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)anilin



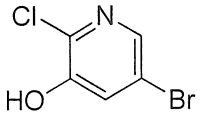
Dung dịch chứa 1-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)-4-metylpiperazin (3,3g, 10,27mmol) và 10% Pd/C (0,4g, 0,376mmol) trong metanol (100ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ trong môi trường hydro. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được

tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 50:1 đến 20:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu nâu 2-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)anilin (1,4g, 4,09mmol, hiệu suất 39,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ7,31 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,53 (br. s., 8H), 2,32 - 2,29 (m, 3H); ES-LCMS m/z 292,1 (M+H).

Chất trung gian 23: 2-((4-Metoxybenzyl)oxy)-3-(2-metoxyetoxy)-5-(4,4,5,5-tetra-metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

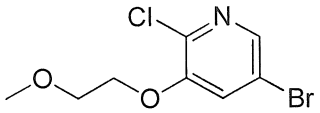


Bước 1: 5-brom-2-clopyridin-3-ol



Hỗn hợp chứa 5-brom-2-clo-3-metoxypyridin (36g, 162mmol) trong axit bromhydric (200ml, 3683mmol) được khuấy ở 100°C trong 48 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô, được bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng EtOAc (600ml x 2). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EtOAc = 1:0~2:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EtOAc = 2:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 5-brom-2-clopyridin-3-ol (21g, 86mmol, hiệu suất 52,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ7,96 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 208,0; 210,0 (M+H).

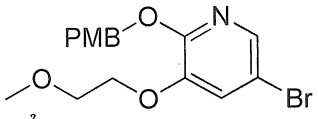
Bước 2: 5-brom-2-clo-3-(2-metoxyetoxy)pyridin



Dung dịch chứa 5-brom-2-clopyridin-3-ol (5g, 23,99mmol), 1-brom-2-metoxy-etan (5,00g, 36,0mmol) và K_2CO_3 (6,63g, 48,0mmol) trong DMF (15ml) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ trong môi trường N_2. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế

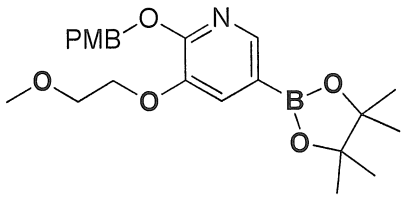
bằng sắc ký cột (PE đến PE/EA = 5/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng 5-brom-2-clo-3-(2-metoxyetoxy)pyridin (5g, 18,39mmol, hiệu suất 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ8,07 (s, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 265,9; 267,9 (M+H).

Bước 3: 5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-3-(2-metoxyetoxy)pyridin



Bổ sung 60% NaH (1,193g, 29,8mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 5-brom-2-clo-3-(2-metoxyetoxy)pyridin (5,3g, 19,89mmol) trong DMF (50ml). Sau 0,5 giờ, (4-metoxyphenyl)metanol (3,30g, 23,86mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được phân phối vào EA (60ml) và nước (40ml), được chiết bằng EtOAc (60ml x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (40ml), được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (PE/EA = 10:1 đến 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng 5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-3-(2-metoxyetoxy)pyridin (4,3g, 11,09mmol, hiệu suất 55,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ7,76 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,14 - 4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74 - 3,71 (m, 2H), 3,38 (s, 3H); ES-LCMS m/z 368,0; 370,0 (M+H).

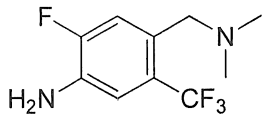
Bước 4: 2-((4-Metoxybenzyl)oxy)-3-(2-metoxyetoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



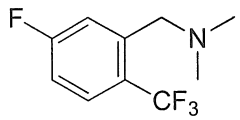
Dung dịch chứa 5-brom-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-3-(2-metoxyetoxy)pyridin (3g, 8,15mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,276g, 8,96mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,596g, 0,815mmol) và kali axetat (1,599g, 16,29mmol) trong 1,4-dioxan

(100ml) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (PE/EA = 10:1 đến 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0,45) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn nào vàng nhạt 2-((4-metoxybenzyl)oxy)-3-(2-metoxyetoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (3,6g, 7,80mmol, hiệu suất 96%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ8,03 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,13 - 4,10 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 - 3,70 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,33 (s, 12H); ES-LCMS m/z 296,2 (M+H-PMB).

Chất trung gian 24: 4-((Dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin

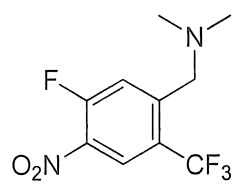


Bước 1: 1-(5-Flo-2-(triflometyl)phenyl)-*N,N*-dimetylmetanamin



Hỗn hợp chứa 2-(Brommetyl)-4-flo-1-(triflometyl)benzen (0,5g, 1,945mmol), dimetylamin hydroclorua (0,190g, 2,334mmol), Et_3N (0,597ml, 4,28mmol) trong axetonitril (20ml) được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn mà được chiết bằng DCM (20ml x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô để thu được 1-(5-flo-2-(triflometyl)-phenyl)-*N,N*-dimetylmetanamin (400mg, 1,808mmol, hiệu suất 93%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71-7,75 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 222 (M+H).

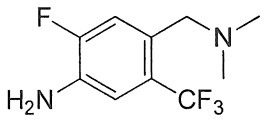
Bước 2: 1-(5-Flo-4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)-*N,N*-dimetylmetanamin



Bổ sung từng giọt axit nitric (28,5mg, 0,452mmol) ở 0°C vào hỗn hợp chứa 1-(5-flo-2-(triflometyl)phenyl)-*N,N*-dimetylmetanamin (100mg, 0,452mmol) trong H_2SO_4

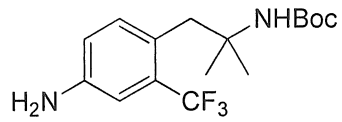
(24,10µL, 0,452mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, và sau đó được rót vào đá/nước. Hỗn hợp này được điều chỉnh pH=9 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM (20ml x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô để thu được 1-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)-*N,N*–dimetylmetanamin (100mg, 0,376mmol, hiệu suất83%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62-7,64 (m, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,52 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 267 (M+H).

Bước 3: 4-((Dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin

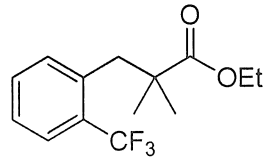


Bổ sung NH_4Cl (9,24g, 173mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)-*N,N*-dimetylmetanamin (4,6g, 17,28mmol) và kẽm (11,30g, 173mmol) trong metanol (50ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ ở 15°C. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô để thu được chất cặn mà được phân phối vào DCM (100ml) và H_2O (50ml), được chiết bằng DCM (100ml x 2). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được 3,5g sản phẩm thô. Sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC/Cột:Gemini C18 150*25mm*10ul /Pha động A: Nước(Nước+0,1% HCl)/Pha độngB:Axetonitril/Gradient:43-63B%)/Tốc độ chảy:25ml/phút/Thời gian chảy: 15 phút) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin dihydroclorua (560,65mg, 1,814mmol, hiệu suất 10,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*4) δ7,42 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,88 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 237,1 (M+H).

Chất trung gian 25: *Tert*-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metyl-propan-2-yl)carbamat

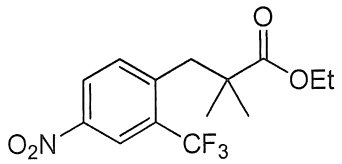


Bước 1: Etyl 2,2-dimetyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)propanoat



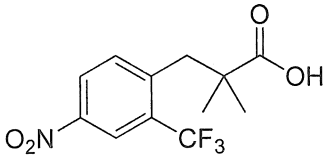
Bổ sung từng giọt LDA (188ml, 377mmol) vào hỗn hợp chứa etyl isobutyrat (37,9g, 326mmol) trong THF (1l) được làm mát lạnh -30°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -30°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa 1-(Brommetyl)-2-(triflometyl)benzen (60g, 251mmol) trong THF (150ml) ở -30°C vào hỗn hợp này. Toàn bộ hỗn hợp được khuấy ở -30°C trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng NH_4Cl (chứa nước, 200ml). Hỗn hợp này được bổ sung vào H_2O (200ml) và được chiết bằng EtOAc (800ml x 3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (800ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EtOAc = 200:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EtOAc = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt etyl 2,2-dimetyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)propanoat (57,5g, hiệu suất 83,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (s, 6H).

Bước 2: Etyl 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoat



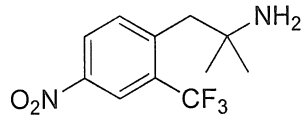
Bổ sung từng phần KNO_3 (44,4g, 440,8mmol) vào dung dịch chứa etyl 2,2-dimetyl-3-(2-(triflometyl)phenyl)propanoat (115g, 419,1mmol) trong H_2SO_4 (500ml) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được rót vào nước đá (1,5l) và được chiết bằng EtOAc (1l x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch bão hòa Na_2CO_3 (1l x 3), được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được chất dầu màu nâu etyl 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoat (120g, 376,1mmol, hiệu suất 89,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 2,0; 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,24-1,17 (m, 6H); ES-LCMS *m/z*: 320 (M+H).

Bước 3: axit 2,2-Dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoic



Bổ sung NaOH (39,2ml, 313mmol) vào dung dịch chứa etyl 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoat (20g, 62,6mmol) trong THF (60ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, THF được loại bỏ. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh bằng HCl đậm đặc đến độ pH = 1-2. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (30mlx3). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20mlx2) và nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (Silicagel = 20g) (từ PE/EtOAc = 10:1 đến PE/EtOAc = 1:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EtOAc = 1:1, R_f = 0,3) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng của axit 2,2-Dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoic (16,04g, 52,3mmol, hiệu suất 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,41-8,26 (m, 1H), 7,70-7,54 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

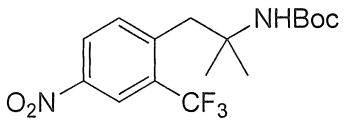
Bước 4: 2-Metyl-1-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propan-2-amin



Et_3N (8,21ml, 58,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 2,2-Dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoic (16,04g, 55,1mmol) trong toluen (160ml). Diphenyl phosphorazidat (16,22g, 58,9mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ nữa, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch này được làm mát và được rửa bằng nước (3x50ml), và pha toluen được phân tách, được làm khô bằng Na_2SO_4, và được làm bay hơi trong chân không. Hỗn hợp chứa 15% axit clohydric (36ml) và axit axetic (36ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 20°C 12 giờ. Hỗn hợp này được phân bố vào giữa EtOAc (30ml) và nước (40ml). Lớp chứa nước được chiết bằng EtOAc (3x20ml). Lớp chứa nước sau đó được điều chỉnh bằng NaOH 2N đến độ pH = 9 và được chiết bằng EtOAc (3x30ml). Các pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được chất dầu màu vàng 2-metyl-1-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propan-2-amin (8g, 27,5mmol, hiệu suất 49,9%): ^{1}H NMR (400

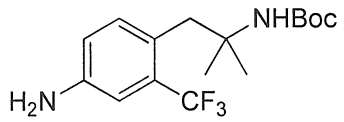
MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,8; 8,4 Hz, 1H), 8,03-7,86 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 263,4 (M+H).

Bước 5: *Tert*-butyl (2-metyl-1-(4-nitro-2-(triflometyl)-phenyl)-propan-2-yl)-carbamat



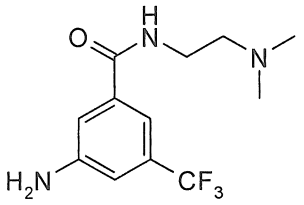
Bổ sung natri hydroxit (22,88ml, 45,8mmol) và di-tert-butyl dicarbonat (5,99g, 27,5mmol) vào dung dịch chứa 2-metyl-1-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propan-2-amin (6g, 22,88mmol) trong THF (60ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được phân phối vào etyl axetat (20ml) và nước (40ml). Pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 30ml). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được tert-butyl (2-metyl-1-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propan-2-yl)carbamat (6,675g, 16,12mmol, hiệu suất 70,5%). TLC (PE/EtOAc = 5:1, R_f = 0,6): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,39-8,25 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,40 (br. s., 2H), 1,51 (s, 9H), 1,25 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 307,3 (M-*t*-Bu+H).

Bước 6: *Tert*-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat

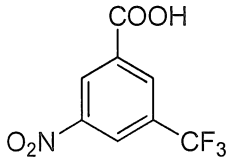


Bổ sung paladi trên cacbon (10% trong nước, 0,196g, 1,842mmol) vào huyền phù chứa tert-butyl (2-metyl-1-(4-nitro-2-(triflometyl)-phenyl)propan-2-yl)carbamat (6,675g, 18,42mmol) trong metanol (60ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro (15psi) ở 20°C trong 5 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô để thu được chất dầu màu vàng tert-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat (4,5g, 8,53mmol, hiệu suất 46,3%): TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,4); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,18 (br. s., 6H).

Chất trung gian 26: 3-Amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamit

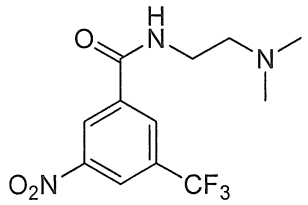


Bước 1: Axit 3-Nitro-5-(triflometyl)benzoic



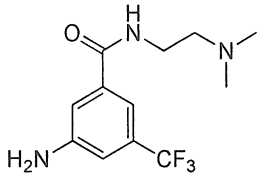
Bổ sung axit nitric (3,53ml, 79mmol) vào hỗn hợp chứa axit 3-(triflometyl)benzoic (5g, 26,3mmol) trong axit sulfuric (50ml, 938mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút và được gia nhiệt đến 90°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được bổ sung từng giọt vào nước đá. Hỗn hợp này sau đó được lọc để thu được chất rắn màu trắng là axit 3-Nitro-5-(triflometyl)benzoic (5g, 20,20mmol, hiệu suất 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

Bước 2: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-nitro-5-(triflometyl)benzamit



Bổ sung N^1,N^1-dimetyletan-1,2-diamin (0,112ml, 2,339mmol), HATU (970mg, 2,55mmol) và DIEA (0,557ml, 3,19mmol) vào hỗn hợp chứa axit 3-Nitro-5-(triflometyl)benzoic (500mg, 2,127mmol) trong DCM (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20ml) được bổ sung vào. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-nitro-5-(triflometyl)-benzamit (400mg, 1,114mmol, hiệu suất 52,4%). TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 3,57 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,34-2,29 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 306,1(M+H).

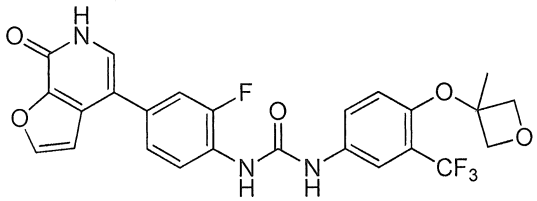
Bước 3: 3-Amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamit



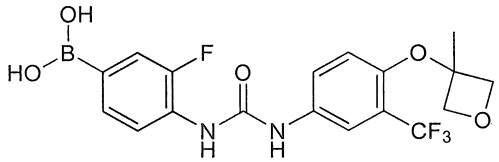
Bổ sung Pd/C (10%, 40mg) vào hỗn hợp chứa *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-nitro-5-(triflometyl)benzamit (400mg, 1,310mmol) trong metanol (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ trong Hydro. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và cô để thu được 3-amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamit (300mg, 0,926mmol, hiệu suất 70,7%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,2): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,28 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,50 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 276,1 (M+H).

Điều chế các hợp chất của sáng chế

Ví dụ 1: 1-(2-Flo-4-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



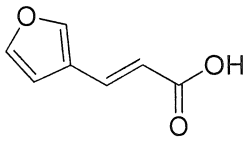
Bước 1: axit (3-Flo-4-(3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ureido) phenyl)boronic



Bổ sung $NaIO_4$ (7,54g, 35,3mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (6g, 11,76mmol), NH_4OAc (2,72g, 35,3mmol) trong axeton (50ml) và nước (50ml). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn, mà được chiết bằng DCM (20ml x 2). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất rắn màu trắng nhợt là axit (3-flo-4-(3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ureido)phenyl)boronic (4,5g, 9,32mmol, hiệu suất 79%): ^{1}H NMR

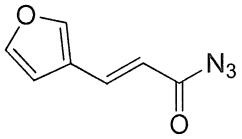
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12-8,08 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57-7,44 (br, 3H), 6,65-6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,93-4,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,66-4,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,74(s, 3H); ES-LCMS *m/z* 429,1 (M+H).

Bước 2: Axit (E)-3-(Furan-3-yl)acrylic



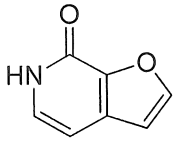
Bổ sung axit malonic (2,74g, 26,3mmol) vào huyền phù chứa furan-3-carbaldehyt (2,3g, 23,94mmol) trong pyridin (15ml). Piperidin (0,204g, 2,394mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được rót vào nước (10ml) và được axit hóa bằng HCl 6M. Dung dịch thu được được pha loãng bằng EA. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thu được là axit (E)-3-(Furan-3-yl)acrylic (2,49g, 18,03mmol, hiệu suất 75%). TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55-7,52 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,20-6,16 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 139,0 (M+H).

Bước 3: (E)-3-(Furan-3-yl)acryloyl azit



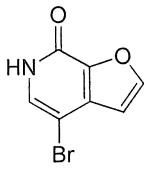
Bổ sung Et_3N (2,189g, 21,63mmol) vào dung dịch chứa axit (E)-3-(Furan-3-yl)acrylic (2,49g, 18,03mmol) trong THF (10ml). DPPA (5,46g, 19,83mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được giữ ở 25°C trong 4 giờ. Sau đó, dung dịch này được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được rửa bằng MeOH, và được lọc để thu được chất rắn màu vàng nhạt (E)-3-(furan-3-yl)acryloyl azit (3,46g, 21,21mmol, hiệu suất 118%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,16 (s, 3H); ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7,69 (s, 1H), 7,65-7,61 (d, *J* =16 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,15-6,11 (d, *J* =16 Hz, 1H).

Bước 4: Furo[2,3-c]pyridin-7(6*H*)-on



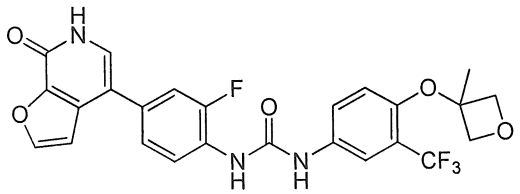
Bổ sung I_2 (0,022g, 0,085mmol) vào dung dịch chứa (E)-3-(furan-3-yl)acryloyl azit (3,46g, 21,21mmol) trong 1,2-diclobenzen (31,2g, 212mmol). Hỗn hợp này được giữ ở 180°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 1:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt furo[2,3-c]pyridin-7(6*H*)-on (765mg, 5,66mmol, hiệu suất 26,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96-7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20-7,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,84-6,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,70-6,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 241 (M+H).

Bước 5: 4-bromfuro[2,3-c]pyridin-7(6*H*)-on



Bổ sung Br_2 (7,63µL, 0,148mmol) vào dung dịch chứa furo[2,3-c]pyridin-7(6*H*)-on (20mg, 0,148mmol) trong AcOH (5ml). Hỗn hợp này được giữ ở 25°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thu được là 4-bromfuro[2,3-c]pyridin-7(6*H*)-on (16mg, 0,075mmol, hiệu suất 50,5%). TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6): ES-LCMS *m/z* 214,9-215,9 (M+H).

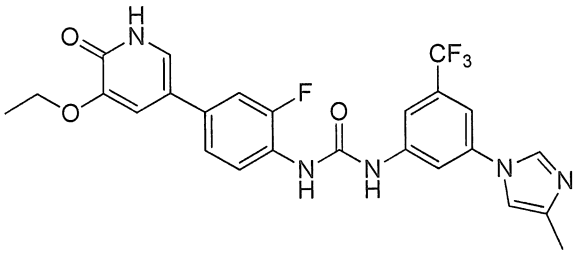
Bước 6: 1-(2-Flo-4-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



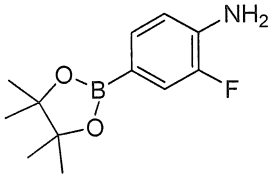
Huyền phù chứa axit (3-flo-4-(3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl) ureido)phenyl)boronic (100mg, 0,234mmol) trong 1,4-dioxan (1,8ml) và nước (0,600ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-bromfuro[2,3-c]pyridin-7(6H)-on

(50mg, 0,234mmol) trong 1,4-dioxan (1,8ml) và nước (0,600ml). $PdCl_2$(dppf) (17,09mg, 0,023mmol) và Cs_2CO_3 (190mg, 0,584mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-flo-4-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-c]pyridin-4-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl) phenyl)ure (16,89mg, 0,033mmol, hiệu suất 13,97%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22-8,20 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56-7,53(m, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,63-6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,90-4,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,64-4,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 518,1 (M+H).

Ví dụ 2: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure

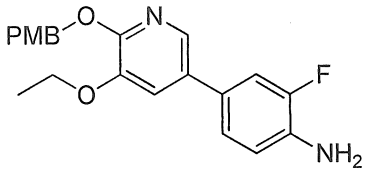


Bước 1: 2-Flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin



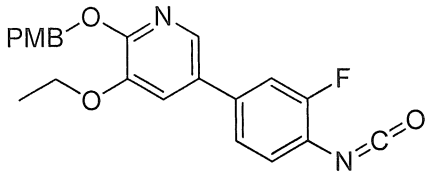
Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (7,70g, 10,53mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-floanilin (40g, 211mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (64,1g, 253mmol) và KOAc (41,3g, 421mmol) trong 1,4-dioxan (500ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không để thu được 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (44g, 158mmol, hiệu suất 74,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 1,30 (s, *J* = 3,6 Hz, 12H); ES-LCMS *m/z* 238,1 (M+H).

Bước 2: 4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-floanilin



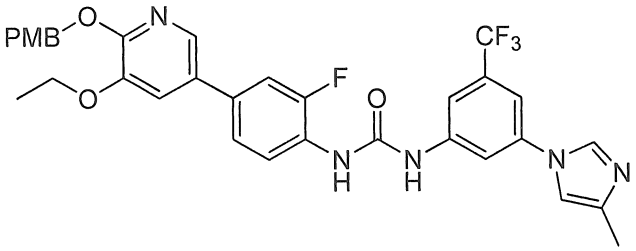
Bổ sung 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (5g, 14,78mmol), Cs_2CO_3 (9,63g, 29,6mmol) và $PdCl_2$(dppf) (1,082g, 1,478mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (5g, 14,78mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và nước (10,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong N_2 ở 110°C trong 16 giờ. Sau đó, chất cặn của phản ứng được lọc và chất lọc được cô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 8/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 8/1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng 4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-2-floanilin (4g, 9,77mmol, hiệu suất 66,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 369,1 (M +H).

Bước 3: 3-etoxy-5-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin



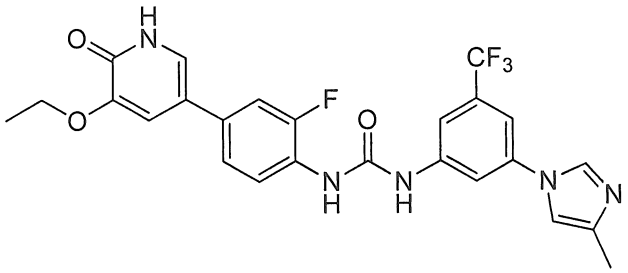
Huyền phù chứa 4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-floanilin (197mg, 0,535mmol) trong THF (10ml) được bổ sung vào dung dịch chứa triphosgen (71,4mg, 0,241mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp được giữ ở 60°C trong 5 phút. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô. Sản phẩm thu được 3-etoxy-5-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (200mg, 0,507mmol, hiệu suất 95%). TLC (PE/EA = 5/1, R_f = 0,5): ES-LCMS *m/z* 307,1 (M-87H).

Bước 4:1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



Huyền phù chứa 3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin (129mg, 0,535mmol) trong THF (10ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-etoxy-5-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (212mg, 0,535mmol) trong THF (10ml). Et_3N (0,186ml, 1,337mmol) và DMAP (6,53mg, 0,053mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0,4) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (80mg, 0,126mmol, hiệu suất 23,53%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 6H), 6,90-6,88 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,42-1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 636,0 (M+H).

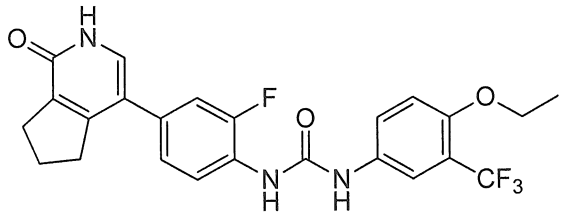
Bước 5:1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



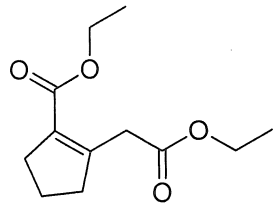
Huyền phù chứa 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (80mg, 0,126mmol) trong MeOH (10ml) được bổ sung vào dung dịch chứa Pd/C (26,8mg, 0,252mmol)(10%) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro ở 26°C trong 10 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$ là chất rửa giải, điều kiện bazơ) để thu được chất rắn màu trắng

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (14,40mg, 0,028mmol, hiệu suất 22,20%). TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,11-8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36-7,35(m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,13-4,11 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,48-1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 516,1 (M+H).

Ví dụ 3: 1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(1-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-4-yl)phenyl)ure

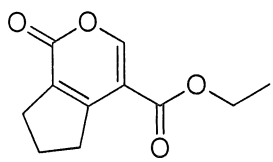


Bước 1: Etyl 2-(2-etoxy-2-oxoetyl)xyclopent-1-enecarboxylat



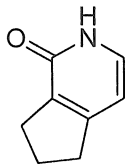
Hỗn hợp chứa etyl 2-(triphenylphosphoranyliden)axetat (89g, 256mmol), etyl 2-oxoxy clopentanecarboxylat (40g, 256mmol) trong toluen (300ml) được khuấy ở 120°C trong 34 giờ. Dung môi sau đó được loại bỏ và chất cặn được chiết bằng EA (2 x 200ml), pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40ml) và được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và chất lọc được cô, chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE:EA = 20:1) để thu được etyl 2-(2-etoxy-2-oxoetyl)xyclopent-1-enecarboxylat ở dạng chất dầu màu vàng (15g, hiệu suất 23%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,13 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,28 (m, 8H) ; ES-LCMS *m/z* 227,1 (M+H).

Bước 2: Etyl 1-oxo-1,5,6,7-tetrahydroxyclopenta[c]pyran-4-carboxylat



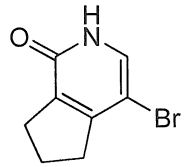
Hỗn hợp chứa etyl 2-(2-etoxy-2-oxoetyl)xyclopent-1-enecarboxylat (7,5g, 33,1mmol), 1,1-dimetoxy-*N,N*-dimetylmetanamin (3,95g, 33,1mmol) trong DMF (50ml) được khuấy ở 120°C trong 2 giờ, dung môi được loại bỏ và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE:EA=5:1) để thu được 1-oxo-1,5,6,7-tetrahydroxyclopenta[c] pyran-4-carboxylat ở dạng chất dầu màu vàng (1,2g, hiệu suất 10,61%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,18 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,21(m, 5H); ES-LCMS *m/z* 209,1 (M+H).

Bước 3: 2,5,6,7-Tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on



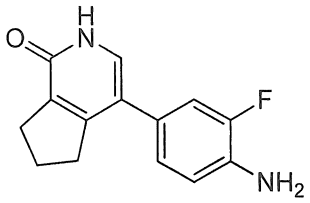
Hỗn hợp chứa etyl 1-oxo-1,5,6,7-tetrahydroxyclopenta[c]pyran-4-carboxylat (200mg, 0,961mmol), amonia (0,208ml, 9,61mmol) trong EtOH (1ml) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 10:1) để thu được us 2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on (23mg, hiệu suất 16,67%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,9-2,72 (m, 4H), 2,06 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 136,1 (M+H).

Bước 4: 4-brom-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on



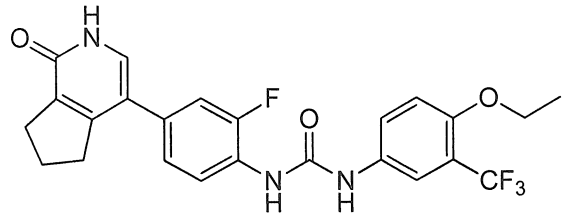
Hỗn hợp chứa 2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on (34mg, 0,252mmol), bromin (0,016ml, 0,302mmol) trong AcOH (2ml) được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Chất rắn màu nâu xuất hiện và dung môi được loại bỏ và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 40:1) để thu được 4-brom-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on ở dạng chất rắn màu nâu (50mg, hiệu suất 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,15 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 215,9 (M+2H).

Bước 5: 4-(4-Amino-3-flophenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on



Hỗn hợp chứa 4-brom-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on (20mg, 0,093mmol), 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (22,15mg, 0,093mmol), $PdCl_2$(dppf) (6,84mg, 9,34µmol), K_2CO_3 (25,8mg, 0,187mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) được khuấy ở 90°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành, dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 10:1) để thu được 4-(4-amino-3-flophenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on (11mg, hiệu suất 48,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27-7,25 (m, 1H), 7,0-6,42 (m, 3H), 2,96-2,78 (m, 4H), 2,08 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 245,1 (M+H).

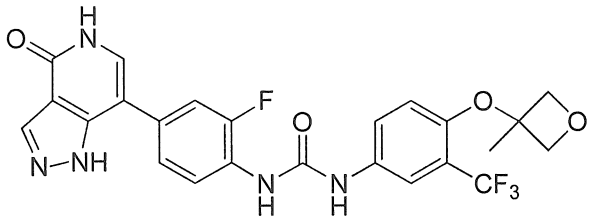
Bước 6: 1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(1-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-4-yl)phenyl)ure



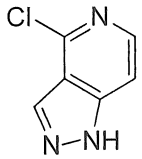
Hỗn hợp chứa 4-etoxy-3-(triflometyl)anilin (9,23mg, 0,045mmol), triphosgen (6,01mg, 0,020mmol) trong THF (3ml) được khuấy ở 60°C trong 0,5 giờ, LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành, dung môi được cô để thu được 1-etoxy-4-isoxyanato-2-(triflometyl)benzen (10,1mg, 0,041mmol, hiệu suất 92%). Hỗn hợp chứa 1-etoxy-4-isoxyanato-2-(triflometyl)benzen (10mg, 0,043mmol), 4-(4-amino-3-flophenyl)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-1-on (10,57mg, 0,043mmol), Et_3N (6,03µL, 0,043mmol) trong THF (4ml) được khuấy ở 60°C trong 30 phút, dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(1-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[c]pyridin-4-yl)phenyl)ure (5mg, hiệu suất 24,31%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (t, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-

LCMS *m/z* 476,1 (M+H).

Ví dụ 4: 1-(2-Flo-4-(4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

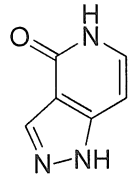


Bước 1: 4-Clo-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin



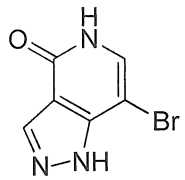
Hỗn hợp chứa 2,4-diclonicotinaldehyt (800mg, 4,55mmol) và hydrazin (364mg, 9,09mmol) trong DME (10ml) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH=20:1, 800ml) để thu được 4-clo-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (400mg, 2,474mmol, hiệu suất 54,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,85 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 154,0 (M+H).

Bước 2: 1H-Pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-on



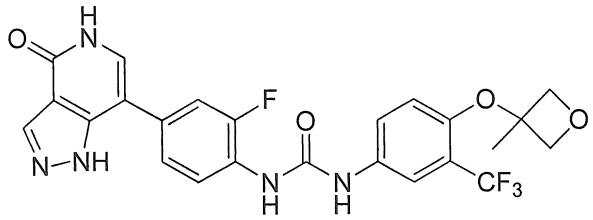
Hỗn hợp chứa 4-clo-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin (400mg, 2,60mmol), AcOH (29,8ml, 521mmol) và nước (0,1ml) được khuấy ở 100°C trong 8 giờ, LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành, dung môi được cô để thu được 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-ol (300mg, 2,027mmol, hiệu suất 78%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,87 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,42 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Bước 3: 7-brom-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-on



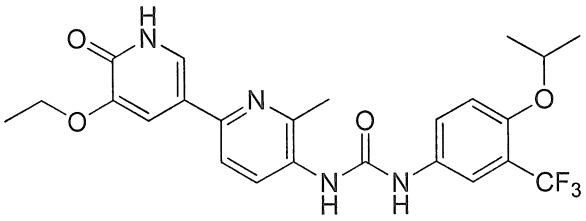
Hỗn hợp chứa 1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-on (80mg, 0,592mmol), Br_2 (0,031ml, 0,592mmol) trong AcOH (5ml) được khuấy ở 30°C trong 8 giờ, dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 7-brom-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-on (65mg, 0,301mmol, hiệu suất 50,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13,2-12,9 (m, 1H), 10,4-10,0 (m, 1H), 7,7-7,3 (m, 1H), 6,57-6,42 (m, 1H) ; ES-LCMS *m/z* 214,0; 216,0 (M+H).

Bước 4: 1-(2-Flo-4-(4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

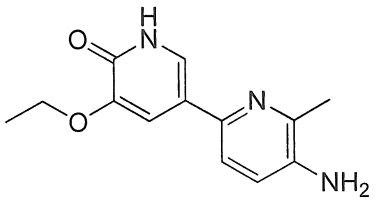


Hỗn hợp chứa 7-brom-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-on (20mg, 0,093mmol), 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (40,0mg, 0,093mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (7,63mg, 9,34µmol), K_2CO_3 (25,8mg, 0,187mmol) trong DMF (2ml) và nước (0,2ml) được khuấy ở 120°C trong điều kiện vi sóng trong 130 phút, dung môi được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH=10:1, R_f =0,35) và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (1,33mg, 2,480µmol, hiệu suất 2,65%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD+DMSO-d_6) δ 8,49-8,21 (m, 2H),7,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 1,72 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 518,1 (M+H).

Ví dụ 5: 1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure

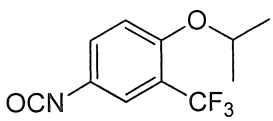


Bước 1: 5-Amino-5'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-6'(1'H)-on



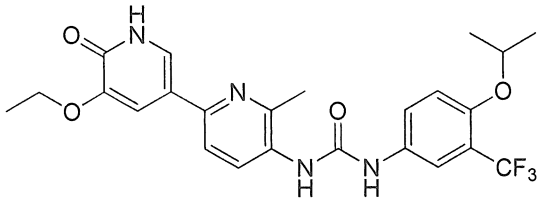
Hỗn hợp chứa 6'-(benzyloxy)-5'-etoxy-6-metyl-5-nitro-2,3'-bipyridin (150mg, 0,411mmol) và Pd/C (2,184mg, 0,021mmol) trong MeOH (10ml) được khuấy trong 1 giờ ở 25°C trong môi trường hydro. Sau đó, hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn mà được chiết bằng DCM (20ml x 2). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (EA : PE = 1:1) để thu được 5-amino-5'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-6'(1'H)-on (80mg, 0,245mmol, hiệu suất 59,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,07-7,05 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H); 2,38 (s, 3H), 1,45(t, J = 7,00 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 246 (M+H).

Bước 2: 4-Isoxyanato-1-isopropoxy-2-(triflometyl)benzen



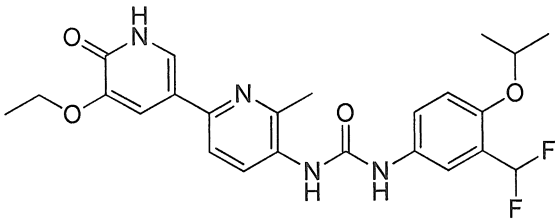
Bổ sung Et_3N (0,038ml, 0,274mmol) vào hỗn hợp chứa 4-isopropoxy-3-(triflometyl)anilin hydroclorua (70mg, 0,274mmol) trong THF (10ml). Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 30 phút, hỗn hợp này được cô để thu được 4-isoxyanato-1-isopropoxy-2-(triflometyl)benzen (60mg, 0,224mmol, hiệu suất 82%): ES-LCMS *m/z* 278 (M+33).

Bước 3: 1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure

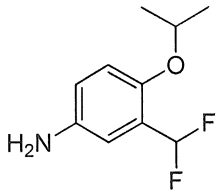


Bổ sung Et_3N (0,102ml, 0,734mmol) vào hỗn hợp chứa 5-amino-5'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-6'(1'H)-on (60mg, 0,245mmol) và 4-isoxyanato-1-isopropoxy-2-(triflometyl)benzen (60,0mg, 0,245mmol) trong THF (10ml). Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 30 phút, hỗn hợp này được cô và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(5'-etoxy-6'-hydroxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua (54,09mg, 0,102mmol, hiệu suất 41,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79-7,73 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 5,80 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,20-7,17 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 6,20 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 7,00 Hz, 2H), 2,77-2,75 (d, J = 8,00 Hz, 3H), 1,51 (t, J = 7,00 Hz, 3H), 1,36-1,34 (d, J = 6,00 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 491 (M+H).

Ví dụ 6: 1-(3-(Diflometyl)-4-isopropoxyphenyl)-3-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)ure



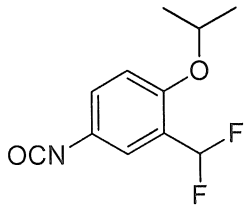
Bước 1: 3-(Diflometyl)-4-isopropoxyanilin



Hỗn hợp chứa 2-(diflometyl)-1-isopropoxy-4-nitrobenzen (200mg, 0,865mmol), NH_4Cl (463mg, 8,65mmol) và kẽm (566mg, 8,65mmol) trong MeOH (20ml) được khuấy trong 2 giờ ở 25°C. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (200ml x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô để thu được 3-(diflometyl)-4-isopropoxyanilin (150mg,

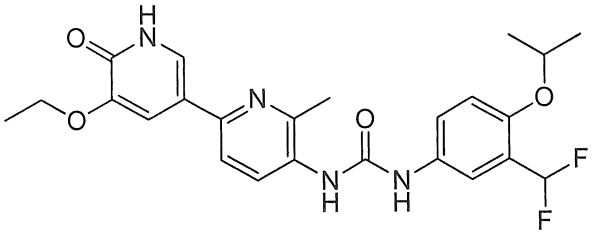
0,482mmol, hiệu suất 55,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,90-6,80 (m, 3H), 6,85 (t, *J* = 56,00 Hz, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 1,26-1,25 (d, *J* = 6,00 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 202 (M+H).

Bước 2: 2-(Diflometyl)-4-isoxyanato-1-isopropoxybenzen



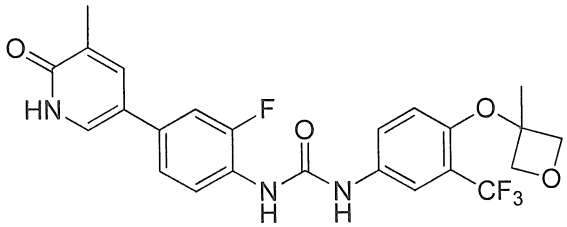
Bổ sung triphosgen (118mg, 0,398mmol) vào hỗn hợp chứa 3-(diflometyl)-4-isopropoxyanilin (200mg, 0,994mmol) trong THF (10ml). Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 30 phút, hỗn hợp này được cô để thu được 4-xyanato-2-(diflometyl)-1-isopropoxybenzen (210mg, 0,620mmol, hiệu suất 62,4%); ES-LCMS *m/z* 260 (M+33).

Bước 3: 1-(3-(Diflometyl)-4-isopropoxyphenyl)-3-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)ure

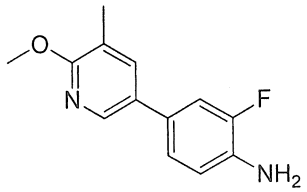


Bổ sung Et_3N (0,114ml, 0,815mmol) vào hỗn hợp chứa 5-amino-5'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-6'(1'H)-on (100mg, 0,408mmol), 4-xyanato-2-(diflometyl)-1-isopropoxybenzen (93mg, 0,408mmol) trong THF (10ml). Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 30 phút, được cô, và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được chất rắn màu vàng 1-(3-(diflometyl)-4-isopropoxyphenyl)-3-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)ure hydroclorua (16,72mg, 0,032mmol, hiệu suất 7,80%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71-8,69 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,85-7,82 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,40, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 52,0 Hz, 1H), 4,66-4,60 (m, 2H), 4,17-4,12 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,00 Hz, 3H), 1,33-1,31 (d, *J* = 6,00 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 473 (M+H).

Ví dụ 7: 1-(2-flo-4-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

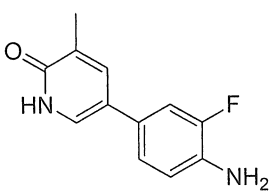


Bước 1: 2-Flo-4-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)anilin



Bổ sung Cs_2CO_3 (1171mg, 3,59mmol) và $PdCl_2$(dppf) (65,7mg, 0,090mmol) vào hỗn hợp chứa axit (6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)boronic (300mg, 1,797mmol), 4-brom-2-floanilin (341mg, 1,797mmol) trong nước (3ml) và 1,4-dioxan (9ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn, mà được hòa tan trong EA và nước, được chiết bằng EA để thu được lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được cô để thu được chất cặn. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 2-flo-4-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)anilin (320mg, 1,378mmol, hiệu suất 77%) ở dạng chất dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, J=2,8 Hz 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17 (dd, J =2,0 Hz và 12 Hz, 1H), 7,19 (dd, J =2,0 Hz và 12 Hz,1H), 6,84 (dd, J =9,2 Hz và 8,0 Hz, 1H) 3,97 (s, 3H), 2,75 (s,2H), 2,22 (s, 3H), ES-LCMS *m/z* 233,1 (M+H).

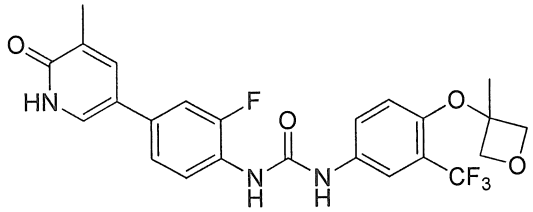
Bước 2: 5-(4-amino-3-flophenyl)-3-metylpyridin-2(1H)-on



Dung dịch chứa 2-flo-4-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)anilin (170mg, 0,732mmol) trong HBr/H_2O (10ml) được khuấy trong N_2 ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được chất cặn và chất cặn được hòa tan trong EA. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10ml), nước (10ml) và nước muối (10ml), được làm

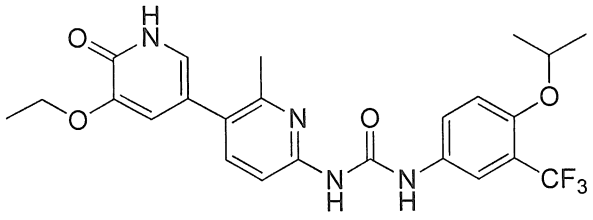
khô bằng Na_2SO_4, và được làm bay hơi trong chân không để thu được 5-(4-amino-3-flophenyl)-3-metylpyridin-2(1H)-on (120mg, 0,550mmol, hiệu suất 75%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J=6 Hz 1H), 7,86(d, J=6 Hz 1H) 7,71 (d, J =12 Hz,1H), 7,60 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), ES-LCMS *m/z* 219,1 (M+H).

Bước 3: 1-(2-flo-4-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

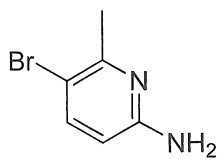


Bổ sung triphosgen (24,01mg, 0,081mmol) vào dung dịch chứa 4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin (50mg, 0,202mmol) trong THF (10ml) được khuấy trong N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 40 phút. 5-(4-amino-3-flophenyl)-3-metylpyridin-2(1H)-on (44,1mg, 0,202mmol) và Et_3N (0,085ml, 0,607mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ và sau đó được tinh chế bằng HPLC để thu được 1-(2-flo-4-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (26mg, 0,052mmol, hiệu suất 25,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (t, J=8,4 Hz 1H), 7,86 (dd, J=1,6 Hz và 8 Hz 2H) 7,59 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,66 (d, J=8 Hz 1H), ES-LCMS *m/z* 492,1 (M+H).

Ví dụ 8: 1-(5'-etoxy-2-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure

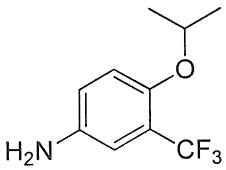


Bước 1: 5-brom-6-metylpyridin-2-amin



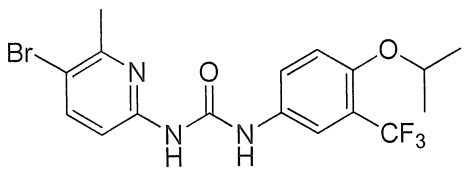
Dung dịch chứa 6-metylpyridin-2-amin (5g, 46,2mmol) trong MeOH (20ml) được khuấy trong N_2 ở 0°C. NBS (8,23g, 46,2mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch này, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica để thu được 5-brom-6-metylpyridin-2-amin (3g, 16,04mmol, hiệu suất 34,7%),1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (d, J =8,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), ES-LCMS *m/z* 188,9 (M+H).

Bước 2: 4-Isopropoxy-3-(triflometyl)anilin



Huyền phù chứa 1-isopropoxy-4-nitro-2-(triflometyl)benzen (2g, 8,03mmol) và Pd/C (0,2g, 1,879mmol) trong MeOH (30ml) được khuấy trong môi trường hydro ở 30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 30°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô để thu được 4-isopropoxy-3-(triflometyl)anilin (1,8g, 7,06mmol, hiệu suất 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (m, 2H), 6,90 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (t, J =2,8 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,32 (d, J =2,8 Hz, 6H) ; ES-LCMS *m/z* 220,0 (M+H).

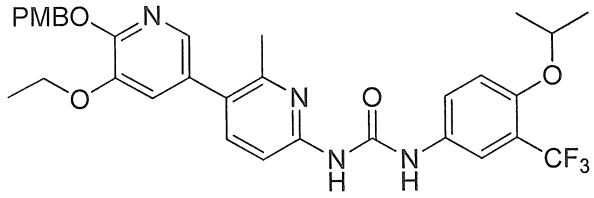
Bước 3: 1-(5-brom-6-metylpyridin-2-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl) ure



Dung dịch chứa 5-brom-6-metylpyridin-2-amin (1g, 5,35mmol) và triphosgen (0,714g, 2,406mmol) trong THF (20ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 15 phút. Et_3N (2,236ml, 16,04mmol) và 4-isopropoxy-3-(triflometyl)anilin (1,172g, 5,35mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua tấm Celit® để thu được 11-(5-brom-

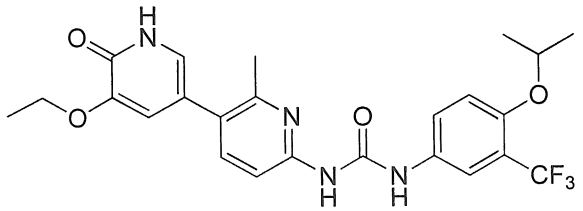
6-metylpyridin-2-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure (500mg, 1,157mmol, hiệu suất 21,64%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 9,6 Hz, J= 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J =9,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J =8,8 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).ES-LCMS *m/z* 432,0 (M+H).

Bước 4: 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-2-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure



Dung dịch chứa Cs_2CO_3 (0,846g, 2,60mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,095g, 0,130mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1g, 2,60mmol) và 1-(4-brom-2-flophenyl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure (1,130g, 2,60mmol) trong dioxan/nước (20ml) được khuấy trong N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3:1) để thu được 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-2-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure (400mg, 0,652mmol, hiệu suất 25,1%) ;^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,41 (d, J =8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, J =2 Hz, 1H), 7,17 (d, J =9,2 Hz, 1H), 7,04(d, J =8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J =8,4 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,14 (d, J = 2 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,20 (s, 6H). ES-LCMS *m/z* 611,1 (M+H).

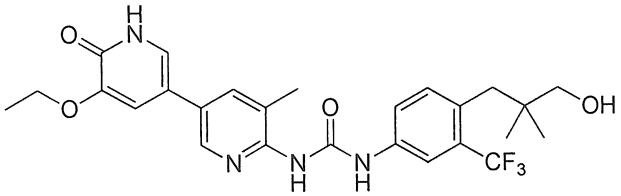
Bước 5: 1-(5'-etoxy-2-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure



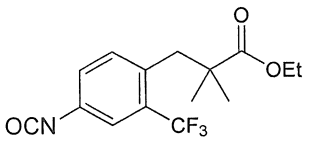
Dung dịch chứa 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-2-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure (400mg, 0,655mmol) trong TFA:DCM (20ml)

được khuấy trong N_2 ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được 1-(5'-etoxy-2-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl) phenyl)ure (34,63mg, 0,071mmol, hiệu suất 10,78%), ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OH) δ 7,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,17 (d, J =9,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J =8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,6 Hz, J =2,0 Hz 2H), 4,57 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,45 (t, J =6,8 Hz, 3H), 1,33 (d, J =6,0 Hz, 3H), ES-LCMS *m/z* 491,2 (M+H).

Ví dụ 9: 1-(5'-etoxy-5-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

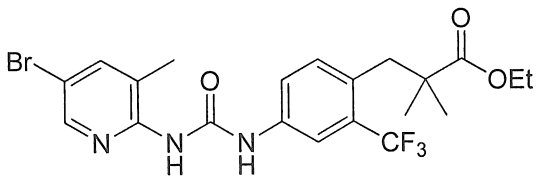


Bước 1: Etyl 3-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung từng phần triphosgen (108mg, 0,363mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (300mg, 1,037mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C đến hồi lưu trong 30 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Dung dịch phản ứng được làm bay hơi đến khô để thu được etyl 3-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (250mg, 0,725mmol, hiệu suất 69,9%): ES-LCMS *m/z* 348,1 (M+MeOH).

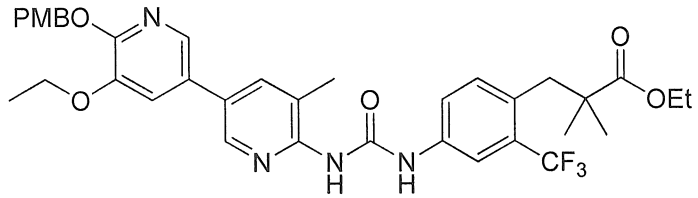
Bước 2: Etyl 3-(4-(3-(5-brom-3-metylpyridin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung DMAP (194mg, 1,591mmol) và Et_3N (0,222ml, 1,591mmol) vào dung dịch chứa 2-((3-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoyl)oxy)etan-1-

ylium (250mg, 0,795mmol), 5-brom-3-metylpyridin-2-amin (149mg, 0,795mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EA (40ml) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước (15ml) và nước muối (15ml). Lớp hữu cơ được làm bay hơi đến khô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 1/1, R_f = 0,4) để thu được sản phẩm tinh khiết etyl 3-(4-(3-(5-brom-3-metylpyridin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (200mg, 0,262mmol, hiệu suất 32,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 502,1 (M+H).

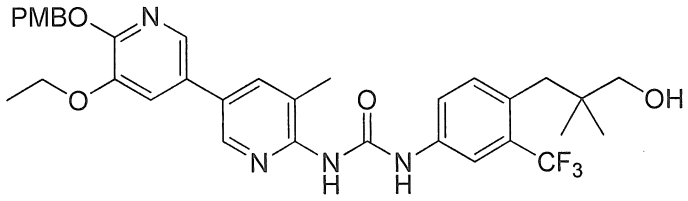
Bước 3: Etyl3-(4-(3-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bình phản ứng chứa dung dịch chứa 2-((3-(4-(3-(5-brom-3-metylpyridin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoyl)oxy)etan-1-ylium (100mg, 0,199mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (77mg, 0,199mmol), $PdCl_2$(dppf) (14,60mg, 0,020mmol) và Cs_2CO_3 (195mg, 0,598mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) được gắn kín và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 110°C trong 20 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy sản phẩm thích hợp được quan sát, dung dịch phản ứng được làm bay hơi đến khô và chất cặn được chiết bằng DCM (40ml) và được rửa bằng H_2O (15ml) và nước muối (15ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0,45) để thu được sản phẩm tinh khiết 2-((3-(4-(3-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoyl)oxy)etan-1-ylium (50mg, 0,067mmol, hiệu suất 33,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (br. s., 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,06-4,21 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,08-1,31 (m, 9H); ES-LCMS

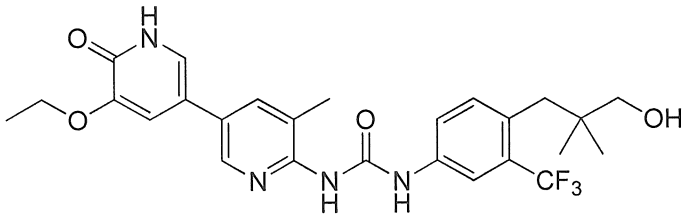
m/z 681,2 (M+H).

Bước 4: 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung từng phần LAH (8,36mg, 0,220mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-(3-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (50mg, 0,073mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung dịch phản ứng được làm dừng bằng nước (2ml), NaOH (6ml) và nước (2ml). Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng DCM (30ml) và được rửa bằng nước muối (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 40/1, R_f = 0,54) để thu được sản phẩm tinh khiết 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (40mg, 0,047mmol, hiệu suất 63,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,91 (br.s., 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,82-3,76 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 639,2 (M+H).

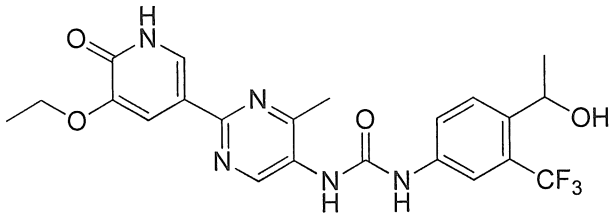
Bước 5: 1-(5'-etoxy-5-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



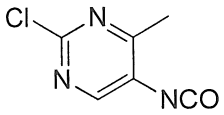
Dung dịch chứa 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (20mg, 0,031mmol) trong HCl trong MeOH (8ml, 32,0mmol) được khuấy ở 20°C trong 30 phút. Sau khi phân tích

LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DB /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 40-60(B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(5'-etoxy-5-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (7,36mg, 0,014mmol, hiệu suất 44,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,18-4,136 (m, 2H), 3,32 (br. s., 2H), 2,82 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,86 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 519,1 (M+H).

Ví dụ 10: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

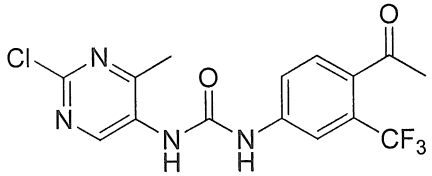


Bước 1: 2-Clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin



Bổ sung một phần triphosgen (620mg, 2,090mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (300mg, 2,090mmol) trong THF (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 20 phút. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu: ES-LCMS *m/z* 202,1 (M+MeOH).

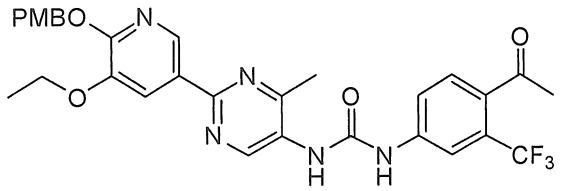
Bước 2: 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung DMAP (126mg, 1,032mmol), Et_3N (0,863ml, 6,19mmol) và dung dịch chứa 2-clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin (350mg, 2,064mmol) trong THF (5ml) vào dung dịch chứa 1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)etanon (419mg, 2,064mmol) trong THF

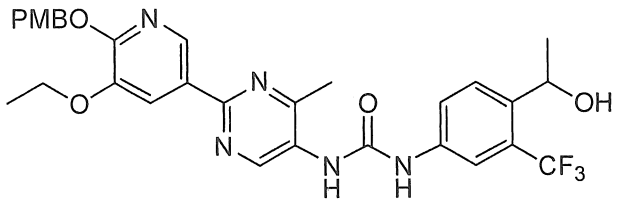
(20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C đến hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Dung dịch phản ứng được chiết bằng DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 2/1 đến 1/2) để thu được sản phẩm tinh khiết 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (300mg, 0,757mmol, hiệu suất 36,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 373,0 (M+H).

Bước 3: 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



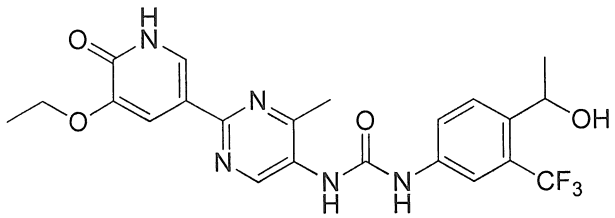
Dung dịch chứa 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (200mg, 0,537mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (207mg, 0,537mmol), $PdCl_2$(dppf) (39,3mg, 0,054mmol) và Cs_2CO_3 (524mg, 1,610mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) được khuấy ở 110°C trong vi sóng trong 20 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy khối lượng chính xác được quan sát. Dung dịch phản ứng được làm bay hơi đến khô và được chiết bằng DCM (40ml) và được rửa bằng H_2O (10ml) và nước muối (10ml). Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0,52) để thu được sản phẩm 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (250mg, 0,243mmol, hiệu suất 45,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 476,1 (M-PMB+H), 596,1 (M+H).

Bước 4: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung từng phần $NaBH_4$ (44,5mg, 1,175mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (140mg, 0,235mmol) trong THF (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Nước (10ml) được bổ sung từng giọt để làm dừng dung dịch phản ứng. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (30ml) và được rửa bằng nước muối (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0,56) để thu được sản phẩm 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (100mg, 0,100mmol, hiệu suất 42,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 5,16 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,47 - 1,42 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 598,1 (M+H).

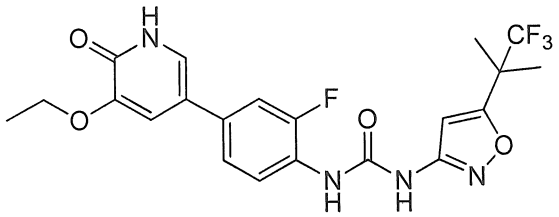
Bước 5: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



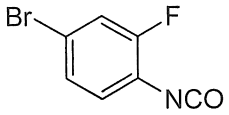
Bổ sung từng phần Pd/C 10% (14,25mg, 0,134mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (80mg, 0,134mmol) trong MeOH (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được làm bay hơi đến khô. Sau đó, chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: Gilson 215/Cột: Gemini C18 10u 150*25mm/Pha động A: Nước(0,01mol/L

(NH_4)HCO_3)/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 28-58(B%)) để thu được sản phẩm tinh khiết 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (8,61mg, 0,018mmol, hiệu suất 13,35%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (br. s., 2H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 478,1 (M+H).

Ví dụ 11: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure

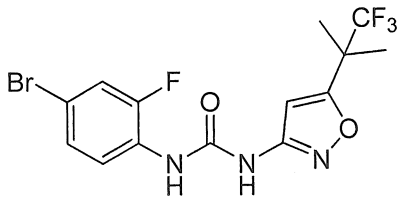


Bước 1: 4-brom-2-flo-1-isoxyanatobenzen



Hỗn hợp chứa 4-brom-2-floanilin (720mg, 3,79mmol) trong THF (30ml) được bổ sung triphosgen (450mg, 1,516mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 4-brom-2-flo-1-isoxyanatobenzen (750mg, 3,47mmol, hiệu suất 92%); ES-LCMS *m/z* 249,9 (M+MeOH+H).

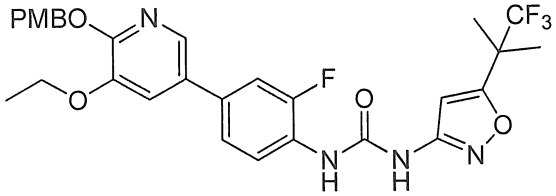
Bước 2: 1-(4-brom-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl) isoxazol-3-yl)ure



Bổ sung 5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin (450mg, 2,318mmol) và Et_3N (0,645ml, 4,64mmol) vào hỗn hợp chứa 4-brom-2-flo-1-isoxyanatobenzen (751mg, 3,48mmol) trong THF (50ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f =

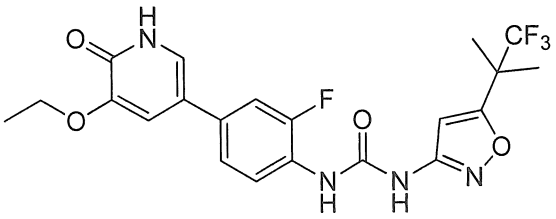
0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-brom-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (220mg, 0,536mmol, hiệu suất 23,14%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8,07 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,4; 10,8 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 1,58 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 412,0; 410,0 (M+H).

Bước 3: 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure



Bổ sung Cs_2CO_3 (423mg, 1,298mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (53,0mg, 0,065mmol) trong môi trường nitơ vào hỗn hợp chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (250mg, 0,649mmol), 1-(4-brom-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (220mg, 0,536mmol) trong nước (1ml) và 1,4-dioxan (3ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy và được chiếu xạ trong lò vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô và được chiết bằng EA. Pha hữu cơ kết hợp được cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 2:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu trắng nhợt là 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (150mg, 0,161mmol, hiệu suất 24,74%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8,22 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 5H), 6,95-6,81 (m, 3H), 5,38-5,35 (m, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,62-1,37 (m, 9H); ES-LCMS *m/z* 589,0 (M+H).

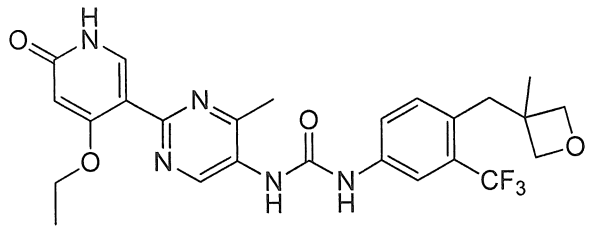
Bước 4: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure



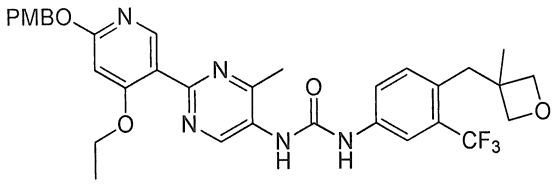
Hỗn hợp chứa 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(5-

(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (150mg, 0,255mmol) và TFA (10% trong DCM, 100ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô, và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu trắng nhợt là 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (84,37mg, 0,177mmol, hiệu suất 87%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0; 12,4 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 469,1 (M+H).

Ví dụ 12: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



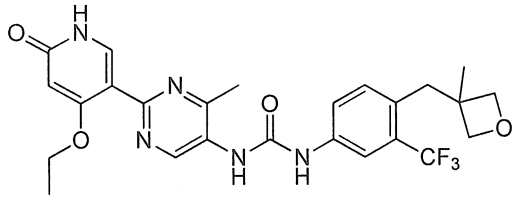
Bước 1: 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, bổ sung DPPA (209mg, 0,759mmol) vào hỗn hợp này và khuấy trong 15 phút. Bổ sung 4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin (124mg, 0,506mmol) vào hỗn hợp này và khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,45) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (80mg, 0,107mmol, hiệu suất 21,08%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H),

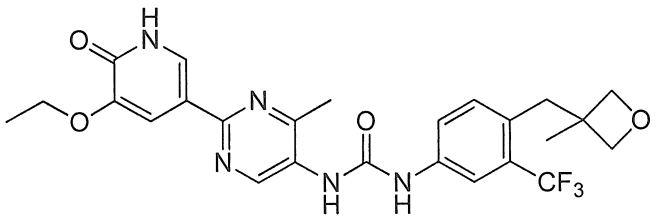
5,99-5,96 (m, 2H), 4,71-4,64 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 1,37-1,35 (m, 3H), 1,18 (s, 3H); ES-LCMS (*m/z*): 638,2 (M+H).

Bước 2: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

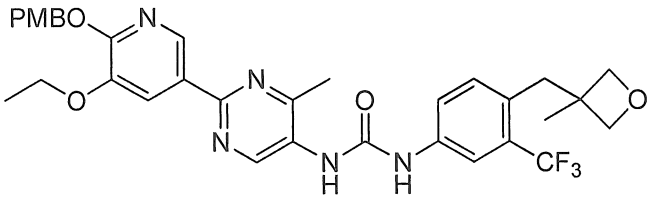


Hỗn hợp chứa 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (80mg, 0,125mmol) và TFA (10% trong DCM, 30ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: Gilson GX 281; Cột: Gemini 150*25mm*5um; Pha động A: nước (dung dịch amoniac 0,05%); Pha động B: MeCN; gradien: 36-66(B%); Tốc độ chảy: 25ml/phút; Thời gian chảy: 10 phút) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl) ure (4,58mg, 8,85µmol, hiệu suất 7,05%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,68 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,44-1,29 (m, 6H); ES-LCMS *m/z*: 518,1 (M+H).

Ví dụ 13: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

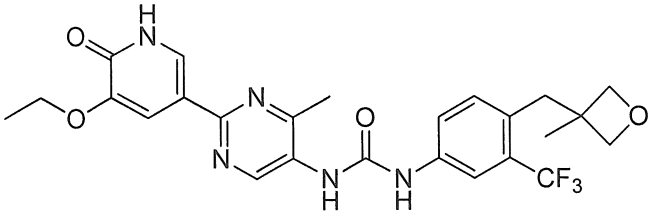


Bước 1: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung Et_3N (0,095ml, 0,683mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (180mg, 0,455mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, bổ sung DPPA (188mg, 0,683mmol) vào hỗn hợp này và khuấy trong 15 phút. Bổ sung 4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin (112mg, 0,455mmol) vào hỗn hợp này và khuấy 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (100mg, 0,133mmol, hiệu suất 29,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,68 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 3H), 3,02 (s, 2H), 2,59-2,52 (m, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H); ES-LCMS (*m/z*): 638,1 (M+H).

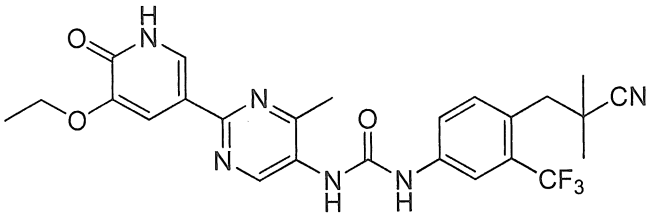
Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



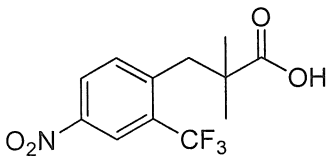
Hỗn hợp chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (100mg, 0,157mmol) và TFA (10% trong DCM, 30ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: Gilson GX 281; Cột: Gemini 150*25mm*5um; Pha động A: nước (dung dịch amoniac 0,05%); Pha động B: MeCN; gradien: 40-70(B%); Tốc độ chảy: 25ml/phút; Thời gian chảy: 10 phút) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl) ure

(49mg, 0,092mmol, hiệu suất 58,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 4,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*: 518,1 (M+H).

Ví dụ 14: 1-(4-(2-Xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

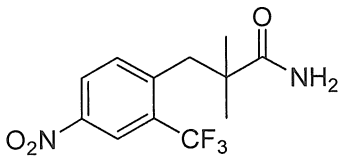


Bước 1: axit 2,2-Dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoic



Hỗn hợp chứa etyl 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoat (2g, 6,26mmol) trong MeOH (30ml) được bổ sung dung dịch chứa LiOH (0,450g, 18,79mmol) trong nước (30ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl 6,0mol/l đến độ pH = 6,0, và sau đó được chiết bằng DCM/MeOH (10/1, 50ml x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được chất rắn màu trắng là axit 2,2-Dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoic (1,5g, 4,48mmol, hiệu suất 71,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,24 (s, 2H), 1,17 (s, 6H).

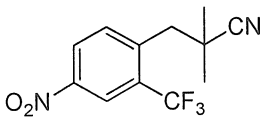
Bước 2: 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanamit



Hỗn hợp chứa axit 2,2-Dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanoic (8,5g, 29,2mmol) và DMF (0,2ml) trong DCM (250ml) được làm lạnh đến 0°C được bổ sung oxalyl diclorua (3,07ml, 35,0mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ.

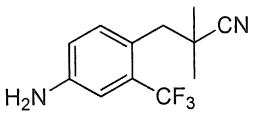
Hỗn hợp này được cô, và chất cặn được bổ sung DCM (250ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ trong môi trường NH_3. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được phân bố vào giữa EA (200ml) và H_2O (200ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất dầu màu vàng 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanamit (5,5g, 10,74mmol, hiệu suất 36,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 2H), 1,18 (s, 6H); ES-LCMS (*m/z*): 291,0 (M+H).

Bước 3: 2,2-Dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril



Hỗn hợp chứa 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanamit (5g, 17,23mmol) và Et_3N (7,20ml, 51,7mmol) trong DCM (50ml) được bổ sung TFAA (3,65ml, 25,8mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối (50ml x 2). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (4g, 13,55mmol, hiệu suất 79%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,0; 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 2H), 1,43 (s, 6H); ES-LCMS (*m/z*): 290,0 (M+H_2O).

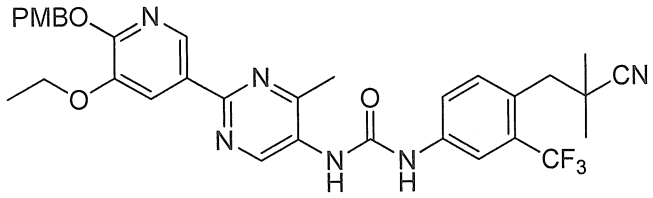
Bước 4: 3-(4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropannitril



Hỗn hợp chứa 2,2-dimetyl-3-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (4g, 14,69mmol) trong EA (100ml) được bổ sung $SnCl_2$•H_2O (12,20g, 58,8mmol) và được hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi được làm mát, hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa đến độ pH = 7,5. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (100ml x 4). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần

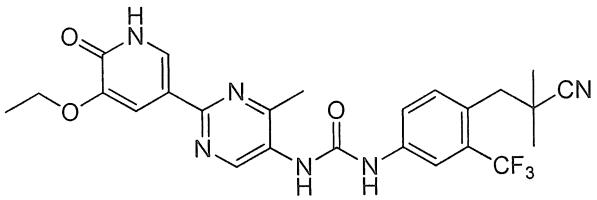
được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,45) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 3-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropannitril (3,5g, 13,29mmol, hiệu suất 90%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 2,4; 8,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,34 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*: 243,1 (M+H).

Bước 5: 1-(4-(2-Xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,105ml, 0,755mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,503mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, Bổ sung DPPA (208mg, 0,755mmol) vào hỗn hợp này và được khuấy trong 15 phút. Bổ sung 3-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropannitril (122mg, 0,503mmol) vào hỗn hợp này và được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-(2-xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (80mg, 0,113mmol, hiệu suất 22,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9,04 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,91-6,84 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,50-1,45 (m, 3H), 1,38 (s, 6H); ES-LCMS (*m/z*): 515,1 (M-PMB+H).

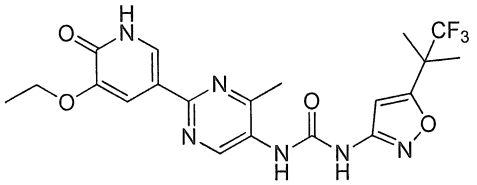
Bước 6: 1-(4-(2-Xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



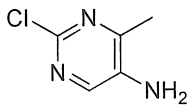
Hỗn hợp chứa 1-(4-(2-xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-

((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (80mg, 0,126mmol) và TFA (10% trong DCM, 30ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: Gilson GX 281; Cột: Gemini 150*25mm*5um; Pha động A: nước (dung dịch amoniac 0,05%); Pha động B: MeCN; gradien: 42-72(B%); Tốc độ chảy: 25ml/phút; Thời gian chảy: 10 phút) để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(2-xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (22,67mg, 0,043mmol, hiệu suất 34,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 9,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 2H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,38 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*: 515,1 (M+H).

Ví dụ 15: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure

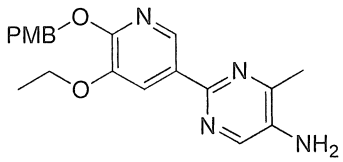


Bước 1: 2-Clo-4-metylpyrimidin-5-amin



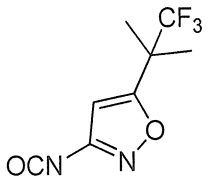
Bổ sung kẽm (31,4g, 481mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-6-metyl-5-nitropyrimidin (10g, 48,1mmol) và NH_4Cl (25,7g, 481mmol) trong MeOH (100ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 50 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 30:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EA/EA=1 = 1:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (2g, 13,93mmol, hiệu suất 29,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,95 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,88 (s, 3H); ES-LCMS *m/z*: 144,2 (M+H).

Bước 2: 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-amin



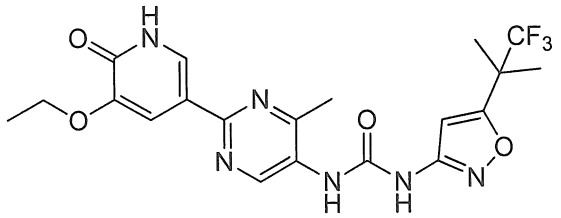
Bổ sung $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,244g, 0,348mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (3,22g, 8,36mmol), 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (1g, 6,97mmol) và Cs_2CO_3 (5,67g, 17,41mmol) trong DMF (3ml) và nước (1ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 1:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,3) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-amin (1,6g, 4,37mmol, hiệu suất 62,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,68 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z*: 367,1 (M+H).

Bước 3: 3-Isoxyanato-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol



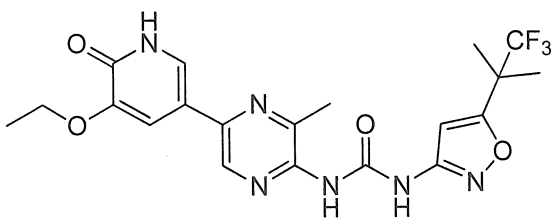
Hỗn hợp chứa 5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin (300mg, 1,545mmol) và triphosgen (183mg, 0,618mmol) trong THF (30ml) được khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất rắn màu vàng 3-isoxyanato-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol (300mg, 1,186mmol, hiệu suất 77%): ES-LCMS *m/z*: 253,0 (M+MeOH).

Bước 4: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure

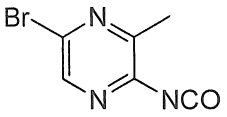


Bổ sung 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-amin (100mg, 0,273mmol) và Et_3N (0,126ml, 0,908mmol) vào hỗn hợp chứa 3-isoxyanato-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol (100mg, 0,454mmol) trong THF (50ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch khác chứa 3-isoxyanato-5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol (100mg, 0,454mmol) trong THF (15ml) vào hỗn hợp này và khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/ MeOH = 10: 1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (60mg, 0,102mmol). Dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (60mg, 0,102mmol) trong TFA (10% trong DCM, 30ml) được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện bazơ) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (5,97mg, 0,013mmol, hiệu suất 2,82%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD + $CDCl_3$) δ: 9,09 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 467,1 (M+H).

Ví dụ 16: 1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure

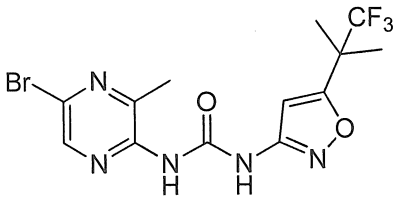


Bước 1: 5-brom-2-isoxyanato-3-metylpyrazin



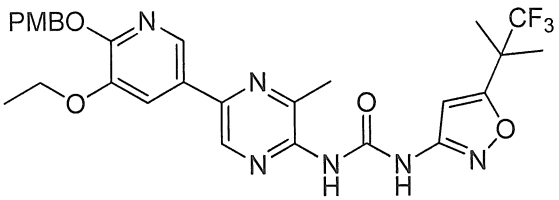
Bổ sung triphosgen (284mg, 0,957mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-3-metylpyrazin-2-amin (450mg, 2,393mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 5-brom-2-isoxyanato-3-metylpyrazin (500mg, 0,963mmol, hiệu suất 40,2%): ES-LCMS *m/z* 247,9 (M+MeOH+H).

Bước 2: 1-(5-brom-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl) isoxazol-3-yl)ure



Bổ sung 5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin (400mg, 2,060mmol) và Et_3N (0,573ml, 4,12mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-2-isoxyanato-3-metylpyrazin (507mg, 2,369mmol) trong THF (50ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế trên sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(5-brom-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (150mg, 0,187mmol, hiệu suất 9,10%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,79 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,52 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 409,9 (M+2).

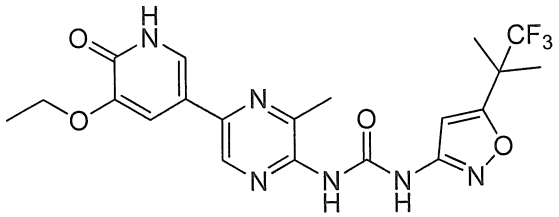
Bước 3: 1-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure



Bổ sung Cs_2CO_3 (135mg, 0,415mmol) và $PdCl_2$(dppf) (15,19mg, 0,021mmol) trong môi trường nitơ vào hỗn hợp chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (80mg, 0,208mmol), 1-(5-brom-3-

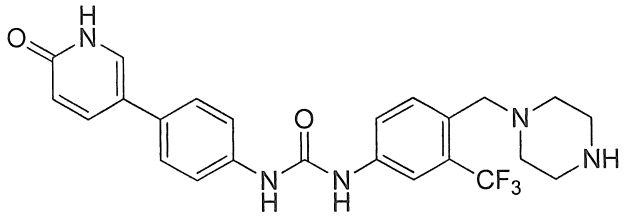
metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (85mg, 0,208mmol) trong nước (1ml) và 1,4-dioxan (3ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy và được chiếu xạ trong lò vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô và được chiết bằng EA. Pha hữu cơ kết hợp được cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 2:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng 1-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (20mg, 0,014mmol, hiệu suất 6,57%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,42 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,72-1,51 (m, 6H), 1,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 587,1 (M+H).

Bước 4: 1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure

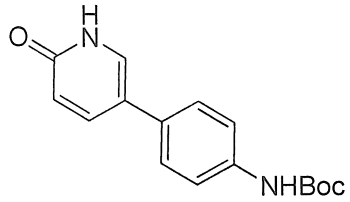


Hỗn hợp chứa 1-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (20mg, 0,034mmol) và HCl (4mol/L trong dioxan, 20ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu trắng 1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure hydroclorua (1,2mg, 2,386μmol, hiệu suất 7,00%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,92 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 467,2 (M+H).

Ví dụ 17: 1-(4-(6-Oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

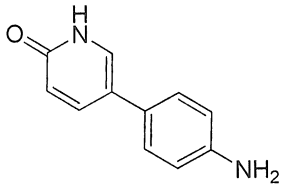


Bước 1: tert-butyl (4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)carbamat



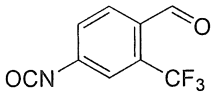
Bổ sung Cs_2CO_3 (2247mg, 6,90mmol), $PdCl_2$(dppf) (126mg, 0,172mmol) trong môi trường nitơ vào hỗn hợp chứa axit 5-brompyridin-2-ol (600mg, 3,45mmol), (4-((tert-butoxycarbonyl) amino)phenyl)boronic(817mg, 3,45mmol) trong nước (3ml) và 1,4-dioxan (9ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy và được chiếu xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô, được chiết bằng EA. Lớp hữu cơ được cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10: 1) để thu được tert-butyl (4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)carbamat (100mg, 0,349mmol, hiệu suất 10,13%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,67 (dd, *J* = 2,4; 9,6 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 287,2 (M+H).

Bước 2: 5-(4-Aminophenyl)pyridin-2(1*H*)-on



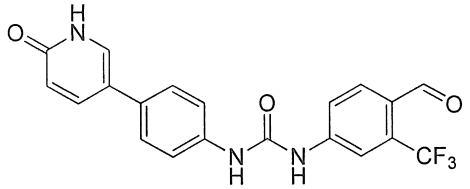
Bổ sung TFA (39,8mg, 0,349mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)carbamat (100mg, 0,349mmol) trong DCM (10ml), và sau đó khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được 5-(4-aminophenyl)pyridin-2(1*H*)-on (60mg, 0,322mmol, hiệu suất 92%): ES-LCMS *m/z* 187,1 (M+H).

Bước 3: 4-Isoxyanato-2-(triflometyl)benzaldehyt



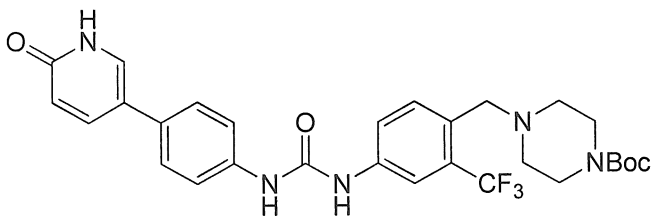
Bổ sung axit carbonic ditriclometyl este (56,5mg, 0,190mmol) vào hỗn hợp chứa 4-amino-2-(triflometyl)benzaldehyt (90mg, 0,476mmol) trong THF (30ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được 4-isoxyanato-2-(triflometyl)benzaldehyt (100mg, 0,465mmol, hiệu suất 98%).

Bước 4: 1-(4-Formyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl) phenyl)ure



Bổ sung 4-isoxyanato-2-(triflometyl)benzaldehyt (90mg, 0,419mmol), Et_3N (65,2mg, 0,644mmol) vào hỗn hợp chứa 5-(4-aminophenyl)pyridin-2(1*H*)-on (60mg, 0,322mmol) trong THF (15ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô, và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM : MeOH = 10 : 1) để thu được 1-(4-formyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure (20mg, 0,050mmol, hiệu suất 15,47%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,20 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,8; 9,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,0; 6,8 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 2,0; 8,4 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 402,1 (M+H).

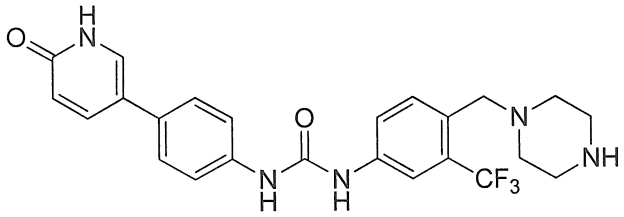
Bước 5: tert-butyl 4-(4-(3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ureido)-2-(triflometyl) benzyl)piperazin-1-carboxylat



Hỗn hợp chứa 1-(4-formyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure (35mg, 0,087mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,031ml, 0,174mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,031ml, 0,174mmol) trong DCM

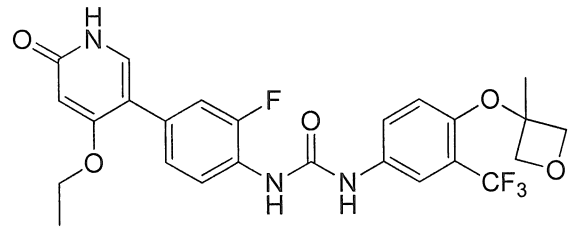
(10ml) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Sau đó, bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (18,48mg, 0,087mmol) từng phần vào hỗn hợp này, sau đó khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô, và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được tert-butyl 4-(4-(3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ureido)-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (20mg, 0,035mmol, hiệu suất 40,1%): ES-LCMS *m/z* 572,2 (M+H).

Bước 6: 1-(4-(6-Oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

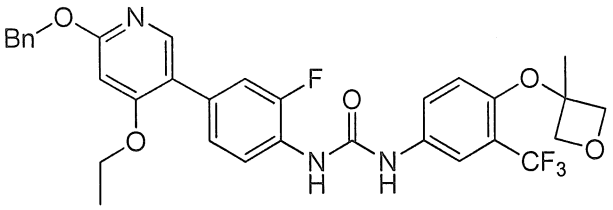


Hỗn hợp chứa tert-butyl 4-(4-(3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ureido)-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-carboxylat (20mg, 0,035mmol) và HCl/MeOH (4mol/L, 10ml, 40,0mmol) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô, được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure dihydroclorua (2,48mg, 4,56µmol, hiệu suất 13,02%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,59 (m, 4H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,39 (s, 4H); ES-LCMS *m/z* 472,2 (M+H).

Ví dụ 18: 1-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

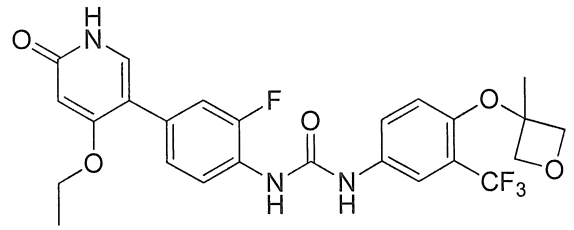


Bước 1: 1-(4-(6-(Benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl) ure (237mg, 0,465mmol), Cs_2CO_3 (275mg, 0,845mmol) và $PdCl_2$(dppf) (30,9mg, 0,042mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(benzyloxy)-4-etoxy-5-iodopyridin (150mg, 0,422mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml). Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 110°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. Sau đó, chất cặn của phản ứng được lọc và chất lọc được cô và được tinh chế bằng TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(6-(benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (100mg, 0,147mmol, hiệu suất 34,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,16-4,10 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 612,2 (M+H).

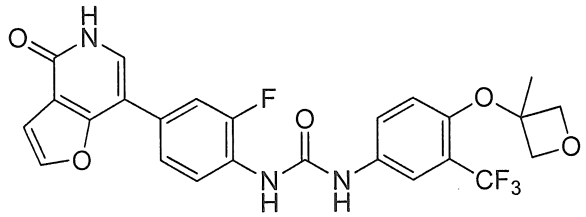
Bước 2: 1-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



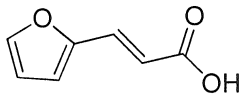
Bổ sung Pd/C (20mg, 10%) vào hỗn hợp chứa 1-(4-(6-(benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (100mg, 0,164mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ trong môi trường hydro. Chất cặn của phản ứng được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$ là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (40,13mg, 0,077mmol, hiệu suất 47,1%): ^{1}H NMR

(400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,38(s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,4; 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 522,2 (M+H).

Ví dụ 19: 1-(2-Flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

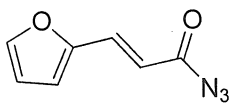


Bước 1: axit (E)-3-(Furan-2-yl)acrylic



Bổ sung piperidin (3,09ml, 31,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp chứa furan-2-carbaldehyt (30g, 312mmol) và axit malonic (35,7g, 343mmol) trong pyridin (300ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (200ml) và được axit hóa bằng axit clohydric 6M. Phần kết tủa thu được được gom lại bằng cách lọc để thu được axit (E)-3-(Furan-2-yl)acrylic (32g, 227mmol, hiệu suất 72,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 2,0; 3,6 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 139,1 (M+H).

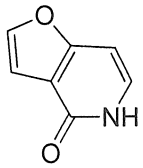
Bước 2: (*E*)-3-(Furan-2-yl)acryloyl azit



Bổ sung DPPA (54,8g, 199mmol) vào hỗn hợp chứa axit (E)-3-(Furan-2-yl)acrylic (25g, 181mmol) và Et_3N (30,3ml, 217mmol) trong THF (50ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào hỗn hợp chứa EA (300ml) và dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (300ml), và hỗn hợp này được chiết bằng EA (200ml). Phần chiết được làm khô bằng Na_2SO_4

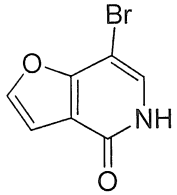
khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng MeOH để thu được (*E*)-3-(furan-2-yl)acryloyl azit (24g, 144mmol, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 2,0; 3,6 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

Bước 3: Furo[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on



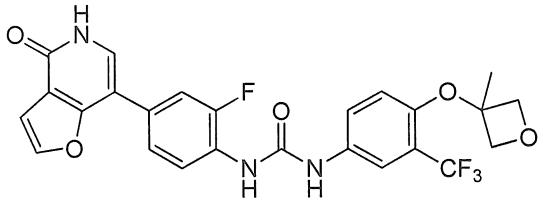
Hỗn hợp chứa (*E*)-3-(furan-2-yl)acryloyl azit (10g, 61,3mmol) trong toluen (100ml) được khuấy ở 100°C trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi. Chất cặn được hòa tan trong 1,2-diclobenzen (90g, 613mmol) và iot (0,062g, 0,245mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 180°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Chất cặn được hòa tan trong MeOH (200ml). Chất cặn được lọc bỏ, và chất lọc được cô và được rửa bằng TBME (50ml) để thu được furo[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on (5g, 31,5mmol, hiệu suất 51,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 1,2; 2,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 0,8; 7,2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 136,1 (M+H).

Bước 4: 7-bromfuro[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on



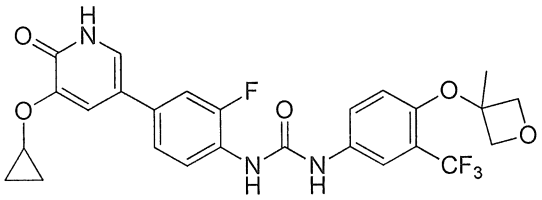
Bổ sung dung dịch chứa NBS (8,56g, 48,1mmol) trong MeCN ở 0°C trong 10 phút vào hỗn hợp chứa furo[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on (5g, 37,0mmol) trong MeCN (50ml). Huyền phù thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Nước (250ml) và nước bão hòa $NaHCO_3$ (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Các chất rắn màu trắng nhợt được gom lại bằng cách lọc và được làm khô để thu được 7-bromfuro [3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on (1,5g, 5,96mmol, hiệu suất 16,10%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 214,0; 215,9 (M+H).

Bước 5: 1-(2-Flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

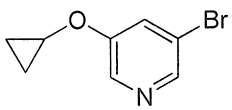


Bổ sung 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl) ure (656mg, 1,285mmol), $PdCl_2$(dppf) (85mg, 0,117mmol) và Cs_2CO_3 (761mg, 2,336mmol) vào hỗn hợp chứa 7-bromfuro[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on (250mg, 1,168mmol) trong 1,4-dioxan (12ml) và nước (4ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 30 phút trong môi trường nitơ trong điều kiện vi sóng. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (48,18mg, 0,089mmol, hiệu suất 7,63%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 4H), 7,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 518,0 (M+H).

Ví dụ 20: 1-(4-(5-Xyclopropoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



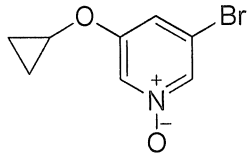
Bước 1: 3-brom-5-xyclopropoxypyridin



Bổ sung Bromxyclopropan (3,82g, 31,6mmol), NaI (0,431g, 2,87mmol) và K_2CO_3 (7,94g, 57,5mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brompyridin-3-ol (5g, 28,7mmol) trong DMF (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 150°C trong 32 giờ. Phản ứng được lọc, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu

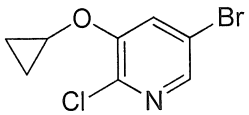
được chất dầu màu vàng 3-brom-5-xyclopropoxypyridin (1,5g, 5,61mmol, hiệu suất 19,51%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31-8,28 (m, 2H), 7,52 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 0,84-0,78 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 214,0; 216,0 (M+H).

Bước 2: 3-brom-5-xyclopropoxypyridin 1-oxit



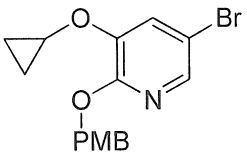
Bổ sung *m*-CPBA (1,814g, 10,51mmol) vào hỗn hợp chứa 3-brom-5-xyclopropoxypyridin (1,5g, 7,01mmol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân phối vào DCM (50ml) và dung dịch bão hòa Na_2SO_3 (50ml x 3). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thu được 3-brom-5-xyclopropoxypyridin 1-oxit (1,2g, 3,91mmol, hiệu suất 55,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08-8,07 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 0,87-0,81 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 229,9; 231,9(M+H).

Bước 3: 5-brom-2-clo-3-xyclopropoxypyridin



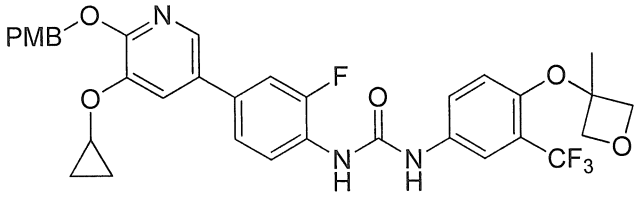
Bổ sung $POCl_3$ (9,72ml, 104mmol) vào hỗn hợp chứa 3-brom-5-xyclopropoxypyridin 1-oxit (1,2g, 5,22mmol) trong DCM (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 45°C trong 16 giờ. Phản ứng được phân phối vào DCM (100ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (150ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng 5-brom-2-clo-3-xyclopropoxypyridin (1g, 3,42mmol, hiệu suất 65,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 247,9; 249,9 (M+H).

Bước 4: 5-brom-3-xyclopropoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin



Bổ sung (4-metoxyphenyl)metanol (0,612g, 4,43mmol) và NaH (0,241g, 6,04mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-2-clo-3-xyclopropoxypyridin (1g, 4,02mmol) trong DMF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và được phân phối vào DCM (50ml x 2) và nước (50ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng 5-brom-3-xyclopropoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin (1,2g, 2,399mmol, hiệu suất 59,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H),6,86 (dd, *J* = 2,4; 6,8 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 0,84-0,79 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 350,0; 352,0 (M+H).

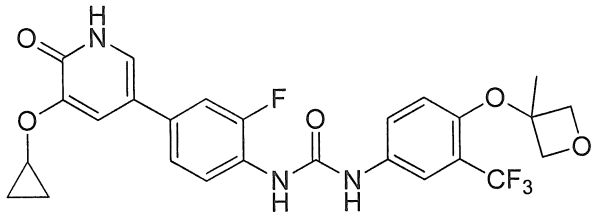
Bước 5: 1-(4-(5-Xyclopropoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (289mg, 0,565mmol), Cs_2CO_3 (335mg, 1,028mmol) và $PdCl_2$(dppf) (37,6mg, 0,051mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-3-xyclopropoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (180mg, 0,514mmol) trong 1,4-dioxan (12ml) và nước (4mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Phản ứng được lọc và chất lọc được làm bay hơi. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 3:1, R_f = 0,6) để thu được chất dầu màu vàng 1-(4-(5-xyclopropoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metylthyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (180mg, 0,275mmol, hiệu suất 53,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,0; 4,0 Hz, 3H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 2,0; 6,4 Hz, 2H), 6,40-6,37 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,94 (d, *J* =

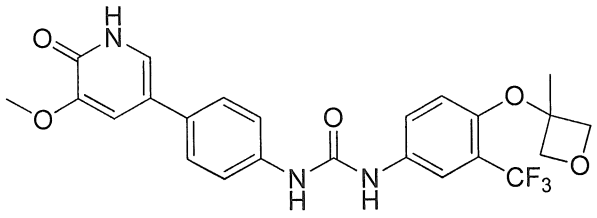
6,4 Hz, 2H), 4,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 0,85-0,80 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 534,0 (M-PMB+H).

Bước 6: 1-(4-(5-Xyclopropoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

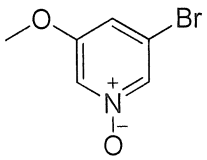


Bổ sung Pd/C (18mg, 10%) vào hỗn hợp chứa 1-(4-(5-xyclopropoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (180mg, 0,275mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong môi trường hydro trong 16 giờ. Phản ứng được làm bay hơi và được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(5-xyclopropoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (46,27mg, 0,085mmol, hiệu suất 30,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,4 Hz, 9,2 Hz, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 0,89-0,77 (m, 4H); ES-LCMS *m/z* 534,2 (M+H).

Ví dụ 21: 1-(4-(5-Metoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



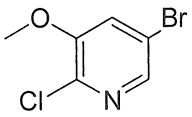
Bước 1: 3-brom-5-metoxypyridin 1-oxit



Bổ sung *m*-CPBA (3,96g, 22,98mmol) vào hỗn hợp chứa 3-brom-5-metoxypyridin

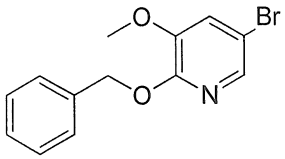
(3,6g, 19,15mmol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Chất cặn của phản ứng được phân phối vào DCM (100ml) và dung dịch bão hòa Na_2SO_3 (100ml x 2). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thu được 3-brom-5-metoxypyridin 1-oxit (4g, 14,70mmol, hiệu suất 77%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02-8,01 (m 1H), 7,92-7,91(m 1H), 7,03 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 204,1; 206,1 (M+H).

Bước 2: 5-brom-2-clo-3-metoxypyridin



Bổ sung $POCl_3$ (18,27ml, 196mmol) vào hỗn hợp chứa 3-brom-5-metoxypyridin 1-oxit (2g, 9,80mmol) trong DCM (40ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi và được phân phối vào EA (100ml x 2) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (200ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 5-brom-2-clo-3-metoxypyridin (1g, 4,27mmol, hiệu suất 43,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 222,0; 224,0 (M+H).

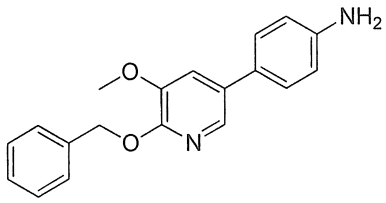
Bước 3: 2-(Benzyloxy)-5-brom-3-metoxypyridin



Bổ sung natri (0,310g, 13,49mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-2-clo-3-metoxypyridin (1g, 4,50mmol) trong phenylmetanol (4,86g, 45,0mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được phân phối vào DCM (100ml x 2) và nước (80ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA=10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA=10:1, R_f = 0,6)

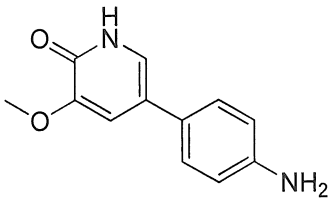
được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-(benzyloxy)-5-brom-3-metoxypyridin (1,5g, 4,33mmol, hiệu suất 96%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,31-7,29 (m, 3H), 7,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 294,0; 296,0 (M+H).

Bước 4: 4-(6-(Benzyloxy)-5-metoxypyridin-3-yl)anilin



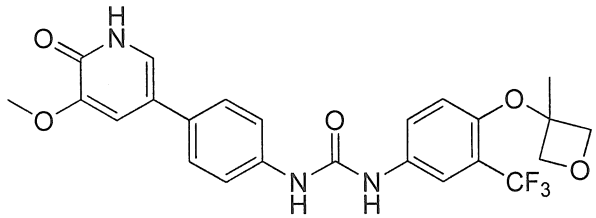
Bổ sung axit (4-aminophenyl)boronic hydroclorua (0,394ml, 3,74mmol), Cs_2CO_3 (4,43g, 13,60mmol) và $PdCl_2$(dppf) (0,249g, 0,340mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(benzyloxy)-5-brom-3-metoxypyridin (1g, 3,40mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và nước (10,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Chất cặn được lọc và chất lọc được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được 4-(6-(benzyloxy)-5-metoxypyridin-3-yl)anilin (800mg, 2,481mmol, hiệu suất 73,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 5H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,78-6,73 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 2H); ES-LCMS *m/z* 307,0 (M+H).

Bước 5: 5-(4-Aminophenyl)-3-metoxypyridin-2(1*H*)-on



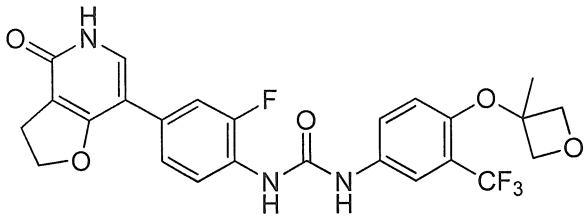
Hỗn hợp chứa 4-(6-(benzyloxy)-5-metoxypyridin-3-yl)anilin (800mg, 2,61mmol) trong axit clohydric (1587µL, 52,2mmol) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Chất cặn của phản ứng được cô để thu được 5-(4-aminophenyl)-3-metoxypyridin-2(1*H*)-on (500mg, 2,312mmol, hiệu suất 89%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67-7,62 (m, 4H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 217,2 (M+H).

Bước 6: 1-(4-(5-Metoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

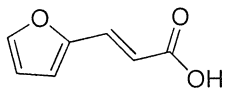


Bổ sung 5-(4-aminophenyl)-3-metoxypyridin-2(1*H*)-on (218mg, 1,007mmol) và Et_3N (0,255ml, 1,830mmol) vào hỗn hợp chứa 3-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)phenoxy)-3-metyloxetan (250mg, 0,915mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau đó, chất cặn của phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu hồng 1-(4-(5-metoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (131,55mg, 0,269mmol, hiệu suất 29,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 4H), 7,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,75 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 490,1 (M+H).

Ví dụ 22: 1-(2-Flo-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



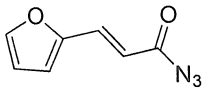
Bước 1: axit (E)-3-(Furan-2-yl)acrylic



Bổ sung piperidin (3,09ml, 31,2mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp chứa furan-2-carbaldehyt (30g, 312mmol) và axit malonic (35,7g, 343mmol) trong pyridin (300ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (200ml) và được axit hóa bằng axit clohydric 6M. Phần kết tủa thu được được gom lại bằng cách lọc để thu được axit (E)-3-(Furan-2-yl)acrylic (32g, 227mmol, hiệu suất 72,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* =

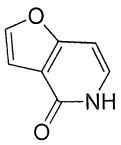
15,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 2,0; 3,6 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 139,1 (M+H).

Bước 2: (*E*)-3-(Furan-2-yl)acryloyl azit



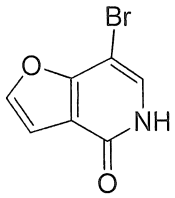
Bổ sung DPPA (54,8g, 199mmol) trong điều kiện làm lạnh bằng nước đá vào hỗn hợp chứa axit (E)-3-(Furan-2-yl)acrylic (25g, 181mmol) và Et_3N (30,3ml, 217mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào hỗn hợp chứa EA (300ml) và dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (300ml), và hỗn hợp này được chiết bằng EA (200ml). Phần chiết được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được rửa bằng MeOH để thu được (*E*)-3-(furan-2-yl)acryloyl azit (24g, 144mmol, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, *J* = 2,0; 3,6 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

Bước 3: Furo[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on



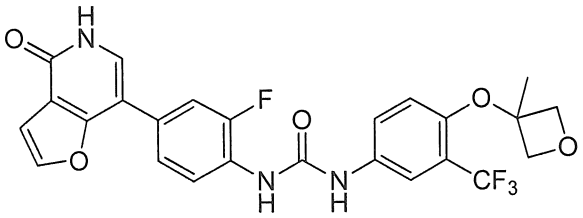
Hỗn hợp chứa (*E*)-3-(furan-2-yl)acryloyl azit (10g, 61,3mmol) trong toluen (100ml) được khuấy ở 100°C trong 30 phút. Dung môi được làm bay hơi. Chất cặn được hòa tan trong 1,2-diclobenzen (90g, 613mmol) và iot (0,062g, 0,245mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 180°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Chất cặn được hòa tan trong MeOH (200ml). Chất cặn được lọc bỏ, và chất lọc được cô và được rửa bằng TBME (50ml) để thu được furo[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on (5g, 31,5mmol, hiệu suất 51,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 1,2; 2,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 0,8; 7,2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 136,1 (M+H).

Bước 4: 7-bromfuro[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on



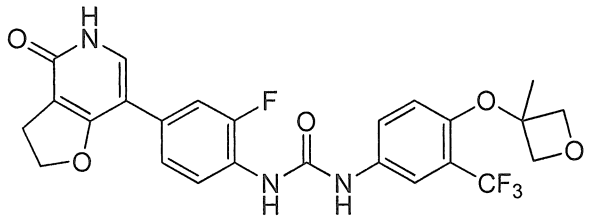
Bổ sung dung dịch chứa NBS (8,56g, 48,1mmol) trong MeCN ở 0°C vào hỗn hợp chứa furo[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on (5g, 37,0mmol) trong MeCN (50ml) trong 10 phút. Huyền phù thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Nước (250ml) và nước bão hòa $NaHCO_3$ (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Các chất rắn màu trắng nhợt được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được 7-bromfuro[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on (1,5g, 5,96mmol, hiệu suất 16,10%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 214,0; 215,9 (M+H).

Bước 5: 1-(2-Flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



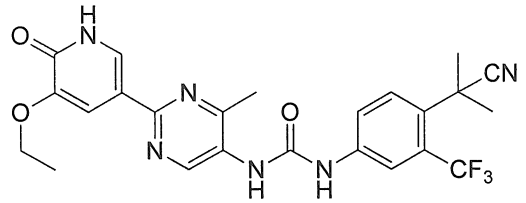
Bổ sung 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl) ure (656mg, 1,285mmol), $PdCl_2$(dppf) (85mg, 0,117mmol) và Cs_2CO_3 (761mg, 2,336mmol) vào hỗn hợp chứa 7-bromfuro[3,2-c]pyridin-4(5*H*)-on (250mg, 1,168mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 30 phút trong môi trường nitơ trong điều kiện vi sóng. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (45mg, 0,082mmol, hiệu suất 7,00%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,61-7,51 (m, 4H), 7,06 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 518,0 (M+H).

Bước 6: 1-(2-Flo-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

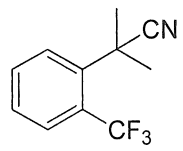


Bổ sung Pd/C (3mg, 0,028mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (30mg, 0,058mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong môi trường hydro trong 48 giờ. Chất cặn của phản ứng được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện bazơ) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-flo-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-c]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (17,18mg, 0,032mmol, hiệu suất 55,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57-7,56 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,15 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 520,0 (M+H).

Ví dụ 23: 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



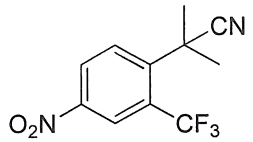
Bước 1: 2-metyl-2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril



Bổ sung NaH (1,620g, 67,5mmol) và MeI (4,22ml, 67,5mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(2-(triflometyl)phenyl)axetonitril (5g, 27,0mmol) trong DMF (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (100ml) và được chiết bằng DCM (120ml x 2). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm

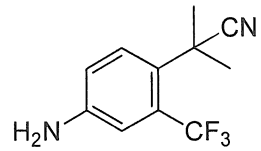
khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-metyl-2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril (4,8g, 19,14mmol, hiệu suất 70,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (dd, *J* = 8,4; 14,4 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 1,89 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 214,1 (M+H).

Bước 2: 2-metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril



Bổ sung axit kali nitroperoxous (2,73g, 27,0 mol) vào hỗn hợp chứa 2-metyl-2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril (4,8g, 22,51mmol) trong H_2SO_4 (22,08g, 225mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (50ml x 2) và được rửa bằng nước (50ml) để thu được lớp hữu cơ. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (5g, 17,04mmol, hiệu suất 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H) 8,53 (dd, *J* = 2,4; 9,2 Hz, 1H) 8,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H) 1,95 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 259,0 (M+H).

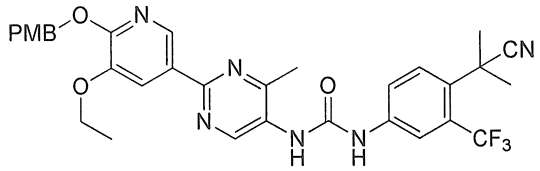
Bước 3: 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril



Bổ sung Pd/C (800mg, 10%) vào hỗn hợp chứa 2-metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (8g, 31,0mmol) trong MeOH (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu đỏ 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril (6,7g, 24,95mmol, hiệu suất 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H); ES-LCMS *m/z*

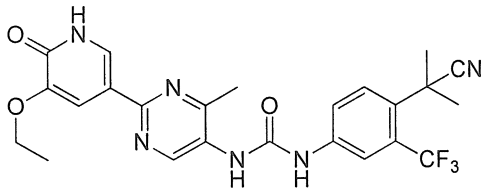
229,1 (M+H).

Bước 4: 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,053ml, 0,379mmol) và DPPA (84mg, 0,303mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,253mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, bổ sung 2-(4-amino-2-(triflometyl) phenyl)-2-metylpropannitril (69,3mg, 0,303mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (100mg, 0,137mmol, hiệu suất 54,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 621,1 (M+H).

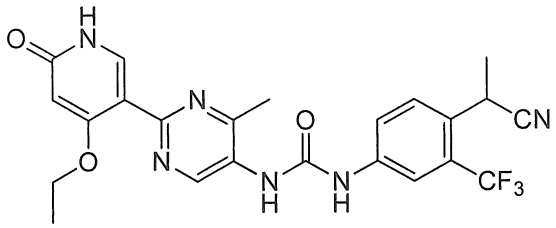
Bước 5: 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



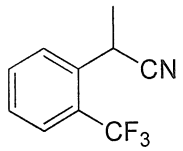
Bổ sung TFA (1ml, 12,98mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (100mg, 0,161mmol) trong DCM (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. NH_4OH (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp này và sau đó chất cặn của phản ứng được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện axit; Dụng cụ: DC; Cột: Gemini: C18 150*25mm*10uL; Pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha

động B: MeCN; Tốc độ chảy: 25ml/phút; Thời gian chảy: 15 phút; Mô tả profil gradien: 25-55(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure hydroclorua (19,12mg, 0,036mmol, hiệu suất 22,10%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 501,1 (M+H).

Ví dụ 24: 1-(4-(1-Xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

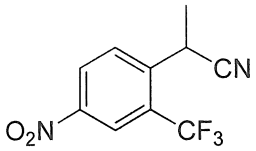


Bước 1: 2-Metyl-2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril



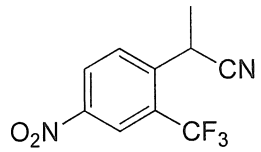
Bổ sung MeI (3,38ml, 54,0mmol) và NaH (2,59g, 64,8mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(2-(triflometyl)phenyl)axetonitril (10g, 54,0mmol) trong DMF (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô, được rửa bằng nước và được chiết bằng DCM. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril (8g, 34,1mmol, hiệu suất 63,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,81 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2: 2-Metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril



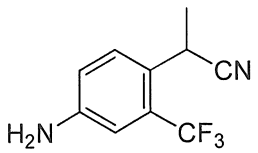
Bổ sung axit kali nitroperoxous (4,87g, 48,2mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril (8g, 40,2mmol) trong H_2SO_4 (39,4g, 402mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (50mlx 2) và được rửa bằng nước (50ml) để thu được lớp hữu cơ. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được hỗn hợp màu vàng nhạt (7,8g, 19,17mmol, hiệu suất 47,7%) chứa 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril và 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl) propanamit. TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 3: 2-Metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril



Bổ sung Et_3N (8,29ml, 59,5mmol) và TFAA (6,30ml, 44,6mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanamit (7,8g, 29,7mmol) trong DCM (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thu được 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (7,5g, 26,1mmol, hiệu suất 88%). TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0,6): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

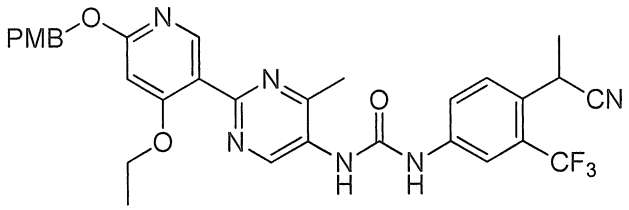
Bước 4: 2-(4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril



Bổ sung Pd/C (90mg, 10%) vào hỗn hợp chứa 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (9g, 36,9mmol) trong MeOH (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ trong môi trường hydro. Chất cặn của phản ứng được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3:1). Tất cả các phần

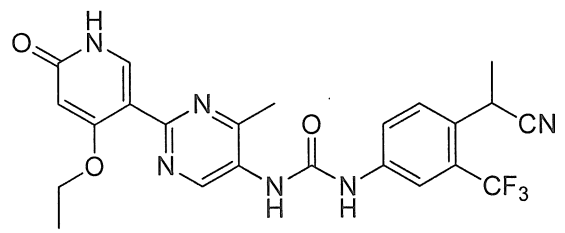
được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl) propannitril (7g, 29,4mmol, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 215,1 (M+H).

Bước 5: 1-(4-(1-Xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (167mg, 0,607mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, bổ sung 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (130mg, 0,607mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (10mg, 0,014mmol, hiệu suất 2,77%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 607,1 (M+H).

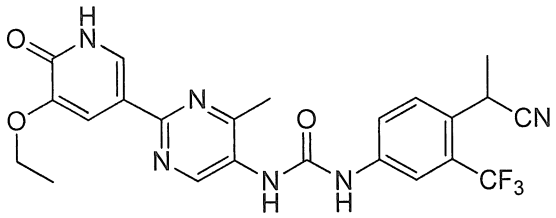
Bước 6: 1-(4-(1-Xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-di hydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



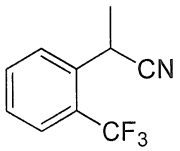
Bổ sung TFA (1ml, 12,98mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(4-(1-xyanoetyl)-3-

(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (10mg, 0,016mmol) trong DCM (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và NH_4OH (0,5ml) được bổ sung vào. Sau đó, chất cặn của phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm; Pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha động B: MeCN; Tốc độ chảy: 25ml/phút; Mô tả profil gradien: 32-62(B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure hydroclorua (3,14mg, 5,91µmol, hiệu suất 35,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 487,1 (M+H); TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4).

Ví dụ 25: 1-(4-(1-Xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



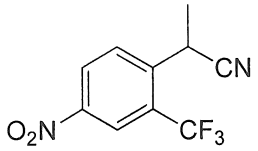
Bước 1: 2-Metyl-2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril



Bổ sung MeI (3,38ml, 54,0mmol) và NaH (2,59g, 64,8mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(2-(triflometyl)phenyl)axetonitril (10g, 54,0mmol) trong DMF (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô, được rửa bằng nước và được chiết bằng DCM. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril (8g, 34,1mmol, hiệu suất 63,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,81 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 4,39 (q, J = 7,2

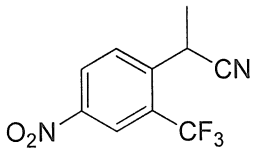
Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 2: 2-Metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril



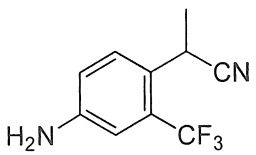
Bổ sung axit kali nitroperoxous (4,87g, 48,2mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril (8g, 40,2mmol) trong H_2SO_4 (39,4g, 402mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (50ml x 2) và được rửa bằng nước (50ml) để thu được lớp hữu cơ. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được hỗn hợp màu vàng nhạt (7,8g, 19,17mmol, hiệu suất 47,7%) chứa 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril và 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl) propanamit. TLC(PE/EA = 5:1, R_f = 0,6): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Bước 3: 2-Metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril



Bổ sung Et_3N (8,29ml, 59,5mmol) và TFAA (6,30ml, 44,6mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propanamit (7,8g, 29,7mmol) trong DCM (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thu được 2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (7,5g, 26,1mmol, hiệu suất 88%). TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0,6): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65-8,58 (m, 2H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,55 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

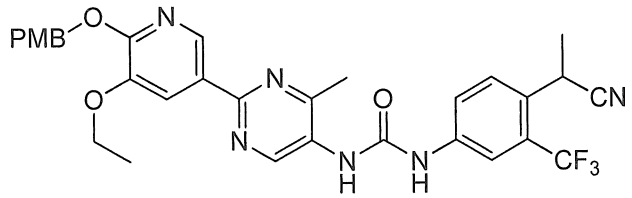
Bước 4: 2-(4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril



Bổ sung Pd/C (90mg, 10%) vào hỗn hợp chứa 2-(4-nitro-2-

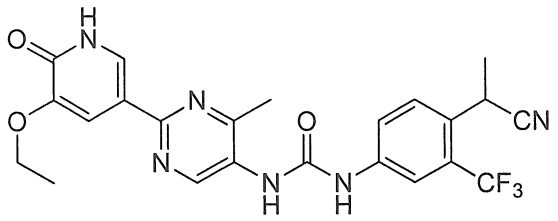
(triflometyl)phenyl)propannitril (9g, 36,9mmol) trong MeOH (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ trong môi trường hydro. Chất cặn của phản ứng được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl) propannitril (7g, 29,4mmol, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 215,1 (M+H).

Bước 5: 1-(4-(1-Xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-methoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



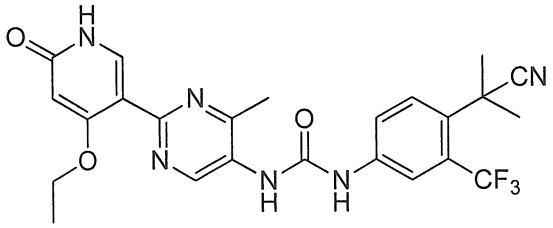
Bổ sung Et_3N (0,053ml, 0,379mmol) và DPPA (84mg, 0,303mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,253mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, bổ sung 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (65,0mg, 0,303mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (100mg, 0,132mmol, hiệu suất 52,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 607,1 (M+H).

Bước 6: 1-(4-(1-Xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

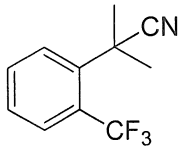


Bổ sung TFA (1ml, 12,98mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (100mg, 0,165mmol) trong DCM (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. NH_4OH (5ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện axit; Cột: ASB C18 150*25mm; Pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha động B: MeCN; Tốc độ chảy: 25ml/phút; Thời gian chảy: 15 phút; Mô tả profil gradien: 36-66(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure hydroclorua (18,56mg, 0,035mmol, hiệu suất 21,41%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 4,31 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 487,1 (M+H).

Ví dụ 26: 1-(4-(2-Xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



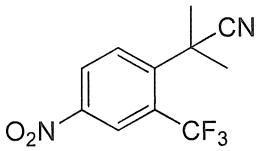
Bước 1: 2-Metyl-2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril



Bổ sung NaH (1,620g, 67,5mmol) và MeI (4,22ml, 67,5mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(2-(triflometyl)phenyl)axetonitril (5g, 27,0mmol) trong DMF (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (100ml) và được chiết bằng DCM (120ml x 2). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm

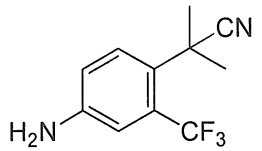
khô bằng MgSO4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-metyl-2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril (4,8g, 19,14mmol, hiệu suất 70,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (dd, *J* = 8,4; 14,4 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 1,89 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 214,1 (M+H).

Bước 2: 2-Metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril



Bổ sung axit kali nitroperoxous (2,73g, 27,0 mol) vào hỗn hợp chứa 2-metyl-2-(2-(triflometyl)phenyl)propannitril (4,8g, 22,51mmol) trong H_2SO_4 (22,08g, 225mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được chiết bằng EA (50mlx 2) và được rửa bằng nước (50ml) để thu được lớp hữu cơ. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (5g, 17,04mmol, hiệu suất 76%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 2,4; 9,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,95 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 259,0 (M+H).

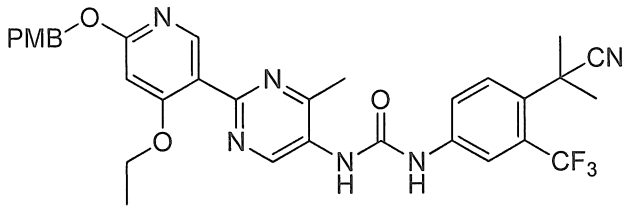
Bước 3: 2-(4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril



Bổ sung Pd/C (800mg, 10%) vào hỗn hợp chứa 2-metyl-2-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)propannitril (8g, 31,0mmol) trong MeOH (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 giờ trong môi trường hydro. Hỗn hợp này được lọc và cô. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 3:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu đỏ 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril (6,7g, 24,95mmol, hiệu suất 81%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

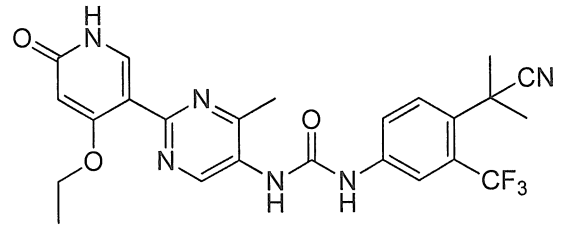
7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H); ES-LCMS m/z 229,1 (M+H).

Bước 4: 1-(4-(2-Xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (167mg, 0,607mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, bổ sung 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril (139mg, 0,607mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (10mg, 0,014mmol, hiệu suất 2,71%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (s., 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,84 (s, 6H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 501,2 (M-PMB+H).

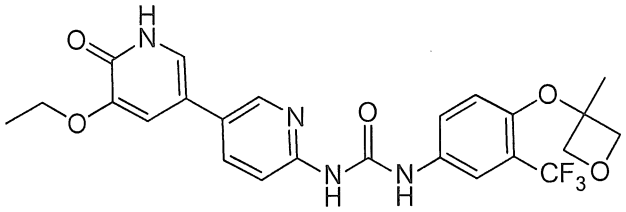
Bước 5: 1-(4-(2-Xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



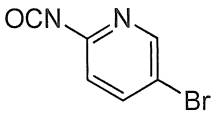
Bổ sung TFA (1ml, 12,98mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (10mg, 0,016mmol) trong DCM (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô và NH_4OH (1ml) được bổ sung vào.

Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC; Cột: Gemini: C18 150*25mm*10uL; Pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha động B: MeCN; Tốc độ chảy: 25ml/phút; Thời gian chảy: 15 phút; Mô tả profil gradien: 30-60(B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure hydroclorua (5,81mg, 10,28µmol, hiệu suất 63,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,32 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 501,1 (M+H).

Ví dụ 27: 1-(5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl) oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

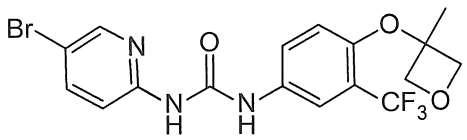


Bước 1: 5-brom-2-isoxyanatopyridin



Hỗn hợp chứa 5-brompyridin-2-amin (900mg, 5,20mmol) trong THF (20mL) được bổ sung triphosgen (509mg, 1,717mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được 5-brom-2-isoxyanatopyridin (912mg, 3,97mmol, hiệu suất 76%).

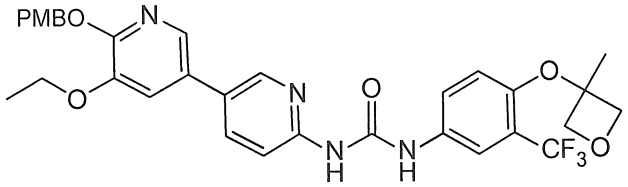
Bước 2: 1-(5-brompyridin-2-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung Et_3N (0,700ml, 5,03mmol) và 4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin (621mg, 2,51mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-2-isoxyanatopyridin (500mg, 2,51mmol) trong THF (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng sắc

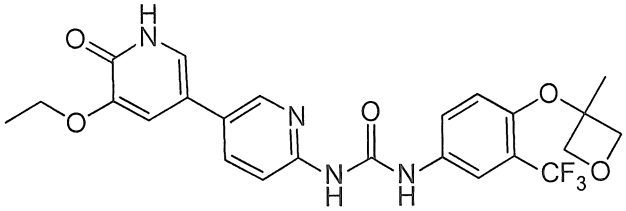
ký cột (PE/EA = 2:1, R_f 0,2) để thu được 1-(5-brompyridin-2-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl) ure (426mg, 0,834mmol, hiệu suất 33,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83(dd, *J* =2,4; 8,8 Hz, 2H), 7,61(dd, *J* = 2,4; 9,2 Hz, 1H), 7,25(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* =7,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 446,0 (M+H).

Bước 3: 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



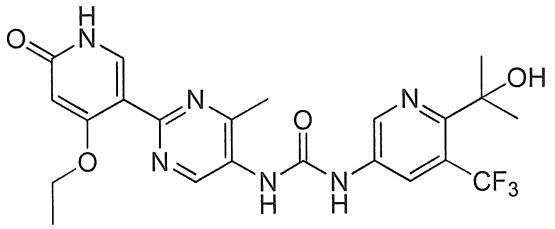
Bổ sung 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (173mg, 0,448mmol), $PdCl_2$(dppf) (32,8mg, 0,045mmol) và Cs_2CO_3 (292mg, 0,896mmol) trong môi trường N_2 vào hỗn hợp chứa 1-(5-brompyridin-2-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl) phenyl)ure (200mg, 0,448mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong điều kiện vi sóng trong 30 phút. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô và được tinh chế bằng TLC (DCM/MeOHc = 30:1, R_f 0,3) để thu được 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (112mg, 0,157mmol, hiệu suất 35,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84-6,82 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,43 (t, *J* =7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 625,1(M+H).

Bước 4: 1-(5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl) oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

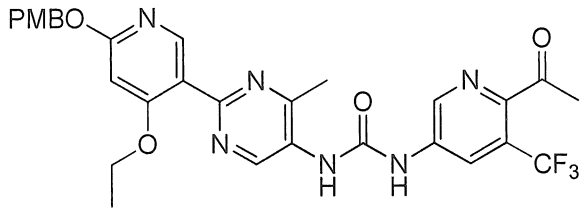


Bổ sung Pd/C (17,04mg, 0,160mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (100mg, 0,160mmol) trong MeOH (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong môi trường H_2 trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô và được tinh chế bằng HPLC để thu được 1-(5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (31,83mg, 0,063mmol, hiệu suất 39,4%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11,80 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,4,8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,63(s, 3H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 505,0(M+H).

Ví dụ 28: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure



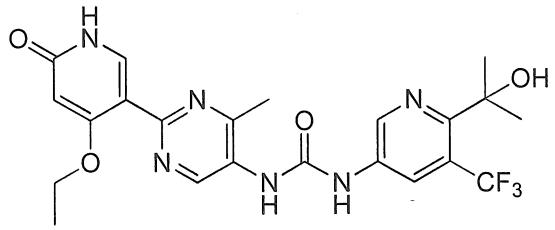
Bước 1: 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,102g, 1,012mmol), DPPA (0,209g, 0,759mmol) và 1-(5-amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)etanon (0,103g, 0,506mmol) ở 20°C vào hỗn hợp chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,2g, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0,3) và LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0,3) để thu được 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-

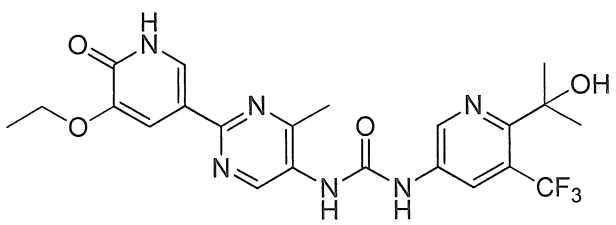
yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (45mg, 0,075mmol, hiệu suất 14,91%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,55 (s., 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 6,87-6,83 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,12 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (d, J = 1,5 Hz, 3H);ES-LCMS *m/z* 597,2 (M+H).

Bước 2: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure

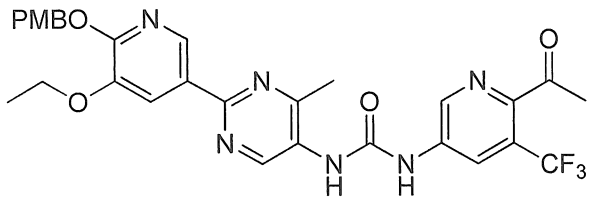


Bổ sung MeMgBr (0,111ml, 0,111mmol) ở 0°C vào hỗn hợp chứa 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (22mg, 0,037mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0,4) cho thấy phản ứng hoàn thành. Phản ứng được làm dừng bằng H_2O (0,2ml) và nước HCl (0,1ml, 1N). Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được làm khô, được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0,2) và HPLC điều chế để thu được 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure (2,07mg, 4,18µmol, hiệu suất 11,32%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9,14 (s, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 493,1(M+H).

Ví dụ 29: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure

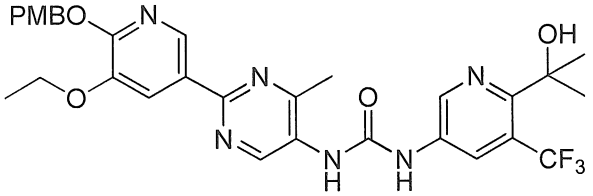


Bước 1: 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,102g, 1,012mmol), DPPA (0,209g, 0,759mmol) và 1-(5-amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl) etanon (0,103g, 0,506mmol) ở 20°C vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,2g, 0,506mmol) trong dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0,3) và LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC (DCM/MeOH = 15:1, R_f 0,3) để thu được 1-(6-axetyl-5-(triflometyl) pyridin-3-yl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (50mg, 0,064mmol, hiệu suất 12,68%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41-7,40 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91-6,87 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 4,15 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,45 (d, J = 2,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 597,1 (M+H).

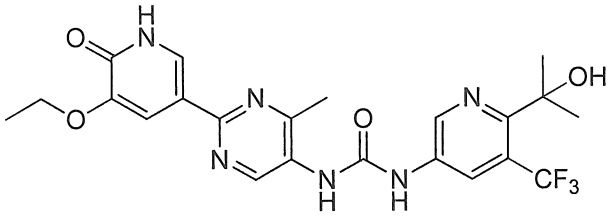
Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure



Bổ sung MeMgBr (0,251ml, 0,251mmol) ở 20°C vào hỗn hợp chứa 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (50mg, 0,084mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy 1 giờ. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) cho thấy phản ứng hoàn thành. Phản ứng được làm dừng bằng nước (0,3ml). Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0,5) để thu được 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure (20mg, 0,023mmol, hiệu

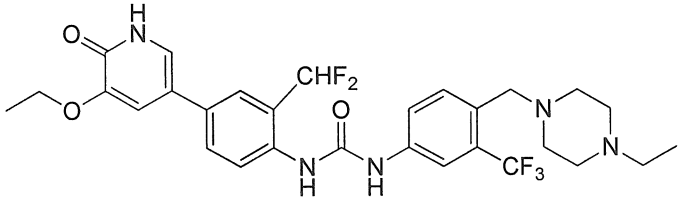
suất 27,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,41 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,8; 4,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,89-6,85 (m, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,49-1,42 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 493,1 (M-PMB+H).

Bước 3: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure

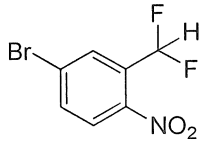


Bổ sung Pd/C (3,47mg, 0,033mmol, 10%) trong môi trường N_2 vào hỗn hợp chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure (20mg, 0,033mmol) trong MeOH (10mL). Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro trong 1 giờ. LCMS và TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,3) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure (3,91mg, 7,83µmol, hiệu suất 23,97%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9,01 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,60 (s, 6H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H);ES-LCMS *m/z* 493,1(M+H).

Ví dụ 30: 1-(2-(Diflometyl)-4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

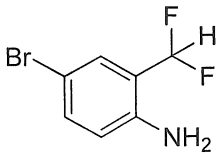


Bước 1: 4-brom-2-(diflometyl)-1-nitrobenzen



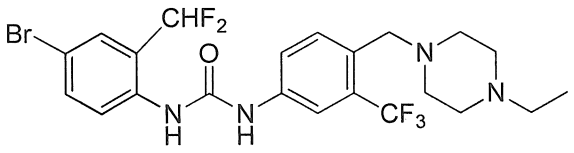
Bổ sung DAST (0,431ml, 3,26mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 5-brom-2-nitrobenzaldehyt (0,5g, 2,174mmol) trong DCM (20ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, TLC phân tích (PE/EA = 3/1) cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được rót lên nước đá. Hỗn hợp sản phẩm thu được được chiết bằng DCM (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô và được cô để thu được 4-brom-2-(diflometyl)-1-nitrobenzen (0,5g, 1,936mmol, hiệu suất 89%), mà: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12-8,09 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,51-7,24 (m, 1H).

Bước 2: 4-brom-2-(diflometyl)anilin



Bổ sung NH_4Cl (1,061g, 19,84mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-(diflometyl)-1-nitrobenzen (0,5g, 1,984mmol) và kẽm (1,297g, 19,84mmol) trong MeOH (30ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C qua đêm. Sau khi TLC phân tích (PE/EA = 3/1) cho thấy không còn chất ban đầu. Hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô để thu được chất cặn, mà được hòa tan trong EA (60ml) và được rửa bằng H_2O (30ml) và nước muối (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 3/1) để thu được chất rắn màu vàng 4-brom-2-(diflometyl)anilin (0,26g, 0,713mmol, hiệu suất 36,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 6,69-6,41 (m, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,07 (brs, 2H); ES-LCMS m/z 221,9; 224,0 (M+H).

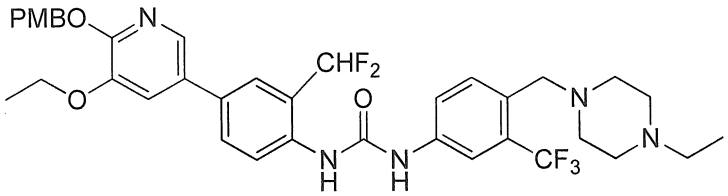
Bước 3: 1-(4-brom-2-(diflometyl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung triphosgen (46,8mg, 0,158mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-(diflometyl)anilin (100mg, 0,450mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau 30 phút, phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 4-brom-2-(diflometyl)-1-

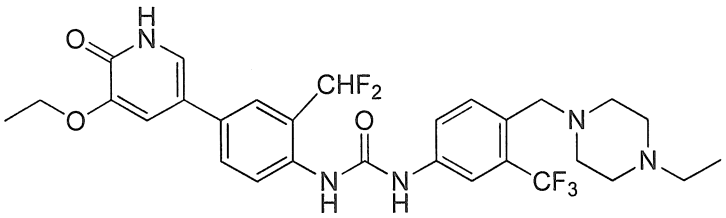
isoxyanatobenzen (110mg, 0,417mmol, hiệu suất 93%). Bổ sung dung dịch chứa 4-brom-2-(diflometyl)-1-isoxyanatobenzen (110mg, 0,444mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch chứa 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin (153mg, 0,532mmol), Et_3N (0,124ml, 0,887mmol) và DMAP (10,84mg, 0,089mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được chất rắn 1-(4-brom-2-(diflometyl) phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (130mg, 0,172mmol, hiệu suất 38,9%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 4H), 7,03-6,76 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,96 (m, 8H), 1,30 (m, 3H); ES-LCMS m/z 535,1; 537,1 (M+H).

Bước 4: 1-(2-(Diflometyl)-4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



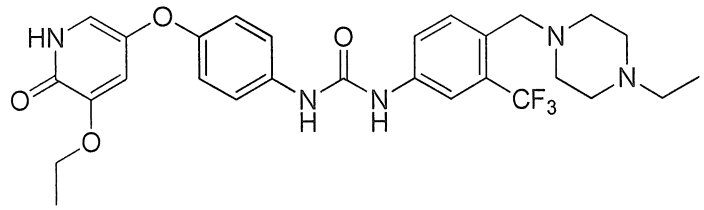
Dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (72,0mg, 0,187mmol), 1-(4-brom-2-(diflometyl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (100mg, 0,187mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (15,25mg, 0,019mmol) và Cs_2CO_3 (122mg, 0,374mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (3,00ml) được khuấy ở 110°C trong 15 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, ung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được 1-(2-(diflometyl)-4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (60mg, 0,063mmol, hiệu suất 33,8%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95-7,88 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,67-7,50 (m, 2H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66-3,65 (m, 2H), 3,56-3,55 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 8H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 714,3 (M+H).

Bước 5: 1-(2-(Diflometyl)-4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

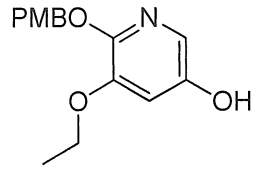


Dung dịch chứa 1-(2-(diflometyl)-4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (60mg, 0,084mmol) trong HCl trong MeOH (10ml, 175mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(diflometyl)-4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure dihydroclorua (21,83mg, 0,033mmol, hiệu suất 39,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 3H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,10-5,83 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 4H), 3,72-3,26 (m, 8H), 3,12 (m, 2H), 1,49 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 594,2 (M+H).

Ví dụ 31: 1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



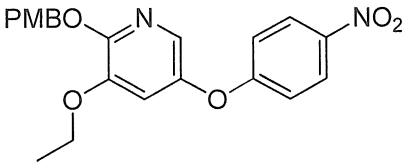
Bước 1: 5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-ol



Bổ sung từng giọt dihydrat (3,12g, 26,0mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (2g, 5,19mmol) và $NaHCO_3$ (3,05g, 36,3mmol) trong axeton (60ml) và nước (60ml) qua

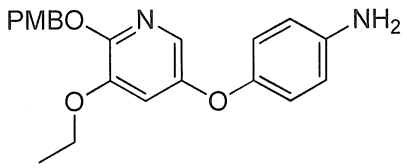
đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (100ml) và được rửa bằng H_2O (30ml) và nước muối (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3/1) để thu được chất rắn màu vàng 5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-ol (1,3g, 4,72mmol, hiệu suất 91%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,32 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 276,1 (M+H).

Bước 2: 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4-nitrophenoxy)pyridin



Dung dịch chứa 5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-ol (0,3g, 1,090mmol), 1-flo-4-nitrobenzen (0,161g, 1,144mmol) và K_2CO_3 (0,301g, 2,179mmol) trong MeCN (30ml) được khuấy ở 70°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5/1) để thu được chất rắn màu vàng 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4-nitrophenoxy)pyridin (0,39g, 0,924mmol, hiệu suất 85%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 397,1 (M+H).

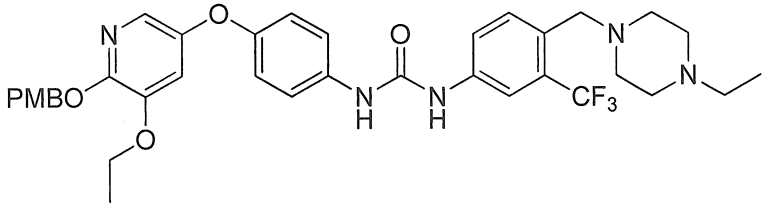
Bước 3: 4-((5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)oxy)anilin



Bổ sung NH_4Cl (525mg, 9,81mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4-nitrophenoxy)pyridin (390mg, 0,981mmol) và kẽm (642mg, 9,81mmol) trong MeOH (80ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C. Sau

khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô, mà được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 2/1) để thu được 4-((5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)oxy)anilin (250mg, 0,646mmol, hiệu suất 65,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36-7,34 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 3H), 6,79 (dd, *J* = 6,8; 2,4 Hz, 2H), 6,77-6,71 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 367,0 (M+H).

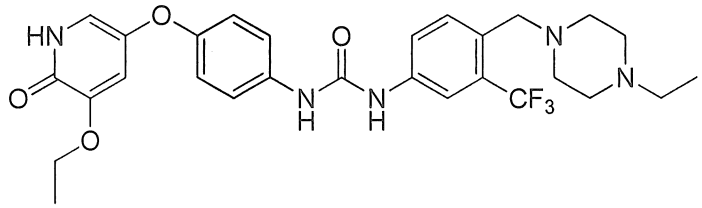
Bước 4: 1-(4-((5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung triphosgen (21,69mg, 0,073mmol) vào dung dịch chứa 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin (60mg, 0,209mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau 30 phút, TLC phân tích (PE/EA = 3/1) cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất dầu màu nâu 1-etyl-4-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (65mg, 0,197mmol, hiệu suất 94%). Bổ sung dung dịch chứa 1-etyl-4-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (64,1mg, 0,205mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch chứa 4-((5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)oxy)anilin (50mg, 0,136mmol) và Et_3N (44mg, 0,4mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được rửa bằng H_2O. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-((5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (50mg, 0,070mmol, hiệu suất 51,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 5H), 6,99-6,95 (m, 3H), 6,89 (dd, *J* = 6,8; 2,0 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,31-2,65 (m, 8H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-

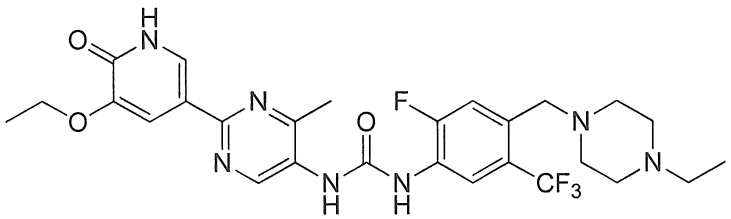
LCMS m/z 680,1 (M+H).

Bước 5: 1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

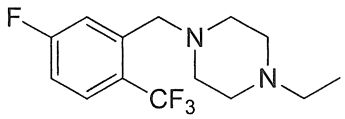


Dung dịch chứa 1-(4-((5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (50mg, 0,074mmol) trong HCl trong MeOH (5ml, 20,00mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được chất dầu không màu 1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure dihydroclorua (34,97mg, 0,054mmol, hiệu suất 74,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,46-7,44 (dd, J = 6,8; 2,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8; 2,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,70-3,47 (m, 8H), 3,30-3,19 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 6H); ES-LCMS m/z 560,2 (M+H).

Ví dụ 32: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure



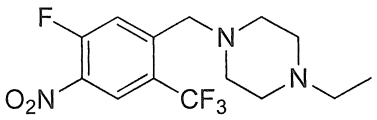
Bước 1: 1-Etyl-4-(5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin



Dung dịch chứa 5-flo-2-(triflometyl)benzaldehyt (2g, 10,41mmol) và 1-etylpiperazin (1,783g, 15,62mmol) trong DCM (60ml) được khuấy ở 20°C. Sau 2 giờ, $NaBH(OAc)_3$ (6,62g, 31,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 20°C

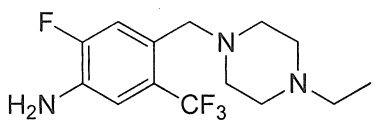
qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được hòa tan trong H_2O (30ml) và được điều chỉnh đến độ pH bằng 8 bằng nước $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi được lọc, chất lọc được cô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 0 đến 20/1) để thu được chất dầu màu vàng 1-etyl-4-(5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (3g, 8,74mmol, hiệu suất 84%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ7,78-7,75 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,24 (br. s., 4H), 3,13 (m, 2H), 2,77 (br. s., 4H), 1,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 291,1 (M+H).

Bước 2: 1-Etyl-4-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)piperazin



Bổ sung axit nitric (0,716g, 11,37mmol) vào dung dịch chứa 1-etyl-4-(5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (3g, 10,33mmol) trong H_2SO_4 (6ml, 113mmol). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi TLC phân tích (PE/EA = 10/1) cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH bằng 8 bằng nước NaOH và được chiết bằng EA (50ml x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O (50ml) và nước muối (50ml). Sau khi được làm khô bằng Na_2SO_4 và được lọc. Chất lọc được cô để thu được chất dầu màu vàng 1-etyl-4-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (2,2g, 6,56mmol, hiệu suất 63,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ8,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,60 - 2,47 (m, 10H), 1,14 - 1,10 (m, 3H); ES-LCMS m/z 336,1 (M+H).

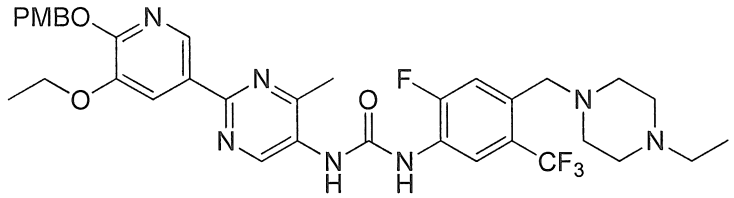
Bước 3: 4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin



Bổ sung NH_4Cl (3,51g, 65,6mmol) từng phần vào dung dịch chứa 1-etyl-4-(5-flo-4-nitro-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (2,2g, 6,56mmol) và kẽm (4,29g, 65,6mmol) trong MeOH (100ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc. Chất lọc

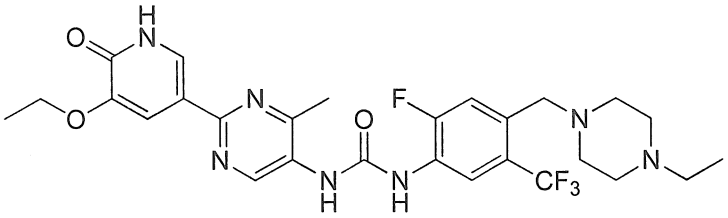
được cô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha động A: nước với 0,05% $NH_3.H_2O$ dung dịch/ Pha động B: MeCN/ Tốc độ chảy: 80ml/phút/Dò: UV 220nm/ 254nm/ Cột: Phenomenex Gemini C18 250*50mm,10um/ nhiệt độ cột: RT/ Mô tả profil gradien: 40-70(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin (0,7g, 2,265mmol, hiệu suất 34,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ7,31 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,74 - 2,15 (m, 10H), 1,10 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 306,1 (M+H).

Bước 4: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure



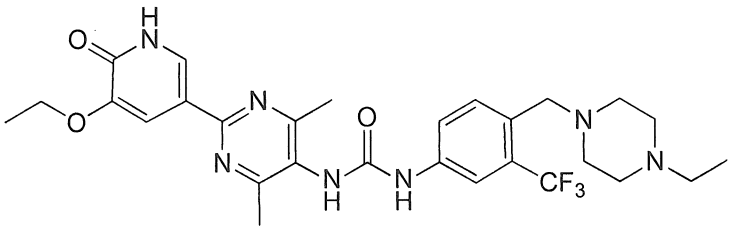
Dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (300mg, 0,759mmol), 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin (232mg, 0,759mmol), DPPA (313mg, 1,138mmol) và Et_3N (0,159ml, 1,138mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được khuấy ở 70°C trong môi trường nitơ trong 12 giờ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được phân phối vào EA (30ml) và H_2O (20ml), được chiết bằng EA (30ml x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được sản phẩm, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0,4) để thu được chất rắn màu nâu 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (200mg, 0,272mmol, hiệu suất 35,9%): ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 9,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,18 (m, 3H), 3,04 - 2,87 (m, 4H), 2,83 - 2,52 (m, 7H), 1,44 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 - 1,20 (m, 3H); ES-LCMS m/z 578,2 (M+H-PMB).

Bước 5: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure

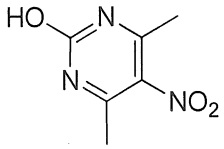


Dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (200mg, 0,287mmol) trong TFA trong DCM (5ml, 3,72mmol) được khuấy ở 25°C. Sau 0,5 giờ, phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong MeCN và được điều chỉnh đến độ pH bằng 8 bằng $NH_3.H_2O$. Hỗn hợp này được cô, rồi được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: Gilson GX 281/ Cột: Gemini 150*25mm*5um / nhiệt độ cột: 30°C / Pha động: A: nước với dung dịch amoniac 0,05% B: MeCN/ Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 40-70(B%)). Sau khi làm khô lạnh thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (40mg, 0,069mmol, hiệu suất 24,16%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,78 - 2,38 (m, 13H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 578,3 (M+H).

Ví dụ 33: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



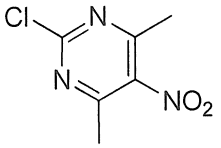
Bước 1: 4,6-Dimetyl-5-nitropyrimidin-2-ol



Bổ sung axit nitric (1,620ml, 36,2mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 4,6-dimetylpyrimidin-2-ol (3g, 24,17mmol) trong sulfamic (10ml, 24,17mmol). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được bổ

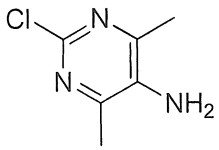
sung vào nước NaOH ở 0°C được điều chỉnh đến độ pH bằng 8. Hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô và muối. Hỗn hợp này được tạo huyền phù trong MeOH (200ml) và được lọc. Chất lọc được cô, rồi được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 30/1 tới 10/1) để thu được chất rắn màu vàng 4,6-dimetyl-5-nitropyrimidin-2-ol (1,6g, 8,99mmol, hiệu suất 37,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,51 (s, 6H); ES-LCMS m/z 170,1 (M+H).

Bước 2: 2-Clo-4,6-dimetyl-5-nitropyrimidin



Bổ sung *N*,*N*-dimetylanilin (0,036g, 0,296mmol) vào dung dịch chứa 4,6-dimetyl-5-nitropyrimidin-2-ol (0,5g, 2,96mmol) trong $POCl_3$ (5ml, 53,8mmol). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được bổ sung vào nước đá và được điều chỉnh đến độ pH bằng 8 bằng nước Na_2CO_3. Hỗn hợp này được lọc. Bánh lọc được làm khô và được tinh chế bằng sắc ký cột (PE/EA = 3/1) để thu được 2-clo-4,6-dimetyl-5-nitropyrimidin (130mg, 0,606mmol, hiệu suất 20,52%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,54 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 188,1 (M+H).

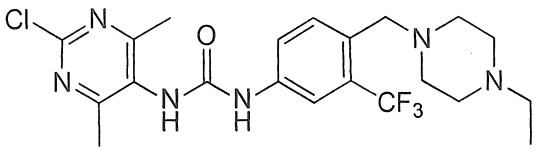
Bước 3: 2-Clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-amin



Bổ sung NH_4Cl (37,1mg, 0,693mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-4,6-dimetyl-5-nitropyrimidin (130mg, 0,693mmol) và kẽm (45,3mg, 0,693mmol) trong MeOH (20ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (PE/EA = 3/1) để thu được chất rắn màu trắng 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-amin (80mg, 0,508mmol, hiệu suất 73,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,33 (s, 6H).

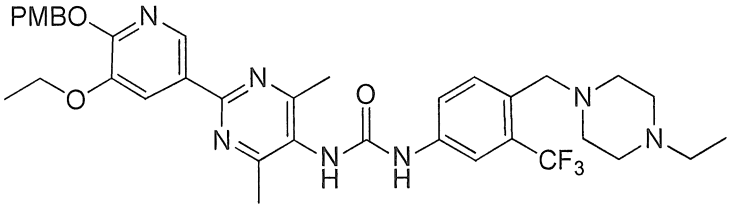
Bước 4: 1-(2-Clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-

(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung triphosgen (33,0mg, 0,111mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-amin (50mg, 0,317mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 2-clo-5-isoxyanato-4,6-dimetylpyrimidin (50mg, 0,257mmol, hiệu suất 81%). Bổ sung dung dịch chứa 2-clo-5-isoxyanato-4,6-dimetylpyrimidin (50mg, 0,272mmol) trong THF (10ml) vào dung dịch chứa 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin (94mg, 0,327mmol) và Et_3N (0,114ml, 0,817mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl) phenyl)ure (80mg, 0,167mmol, hiệu suất 61,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,04 (m, 8H), 2,49 (m, 8H), 1,37 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 471,0 (M+H).

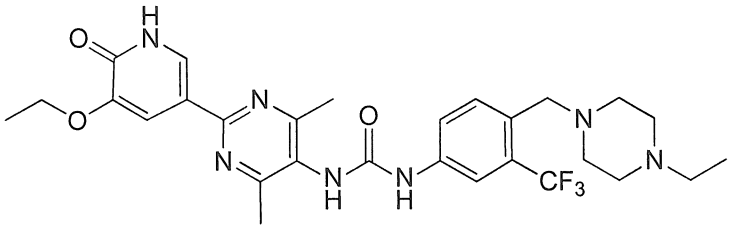
Bước 5: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (40,9mg, 0,106mmol), 1-(2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (50mg, 0,106mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM sản phẩm cộng (8,67mg, 10,62µmol) và Cs_2CO_3 (69,2mg, 0,212mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) được khuấy ở 110°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được hòa tan trong EA

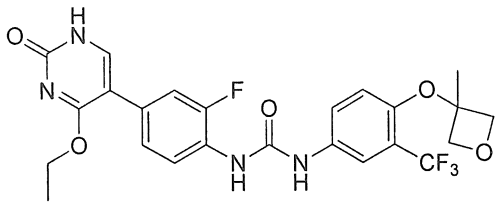
(60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (20mg, 0,024mmol, hiệu suất 22,77%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,81-2,62 (m, 10H), 2,53 (s, 6H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 694,2 (M+H).

Bước 6: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

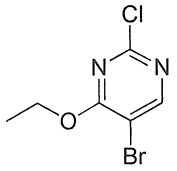


Dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (40mg, 0,058mmol) trong HCl trong MeOH (10ml, 175mmol) được khuấy ở 20°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure trihydroclorua (7,79mg, 10,92µmol, hiệu suất 18,94%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 4,19-4,13 (m, 4H), 3,68-3,47 (m, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 574,2 (M+H).

Ví dụ 34: 1-(4-(4-etoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

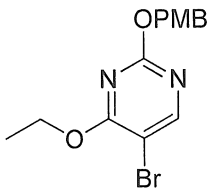


Bước 1: 5-brom-2-clo-4-etoxypyrimidin



Fresh cut natri (0,202g, 8,78mmol) được bổ sung vào EtOH (50ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C. Sau khi natri đã hết, 5-brom-2,4-diclopyrimidin (2g, 8,78mmol) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn màu trắng 5-brom-2-clo-4-etoxypyrimidin (2g, 6,22mmol, hiệu suất 70,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 4,54-4,49 (m, 2H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 236,9; 238,9 (M+H).

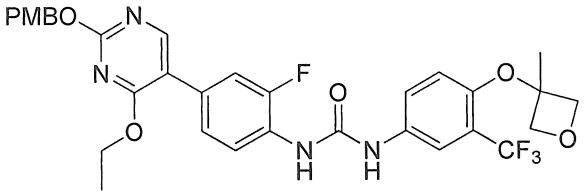
Bước 2: 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrimidin



Bổ sung NaH (0,202g, 5,05mmol) vào dung dịch chứa (4-metoxyphenyl)metanol (0,640g, 4,63mmol) trong DMF (30ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, 5-brom-2-clo-4-etoxypyrimidin (1g, 4,21mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 90°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica để thu được 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrimidin (180mg, 0,425mmol, hiệu suất 10,08%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,34 (s, 2H), 4,55-4,50 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338,9;

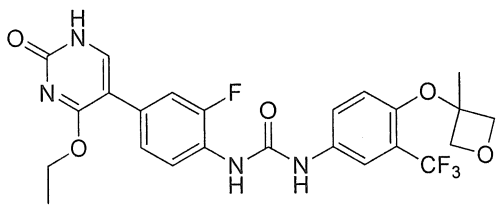
340,9 (M+H).

Bước 3: 1-(4-(4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrimidin-5-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Dung dịch chứa 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrimidin (100mg, 0,295mmol), axit (3-flo-4-(3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ureido)phenyl)boronic (126mg, 0,295mmol), $PdCl_2$(dppf) (21,57mg, 0,029mmol) và Cs_2CO_3 (192mg, 0,590mmol) trong 1,4-Dioxan (9ml) và nước (3ml) được khuấy ở 110°C trong 15 phút trong vi sóng. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 2/1) để thu được chất dầu của 1-(4-(4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrimidin-5-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (70mg, 0,086mmol, hiệu suất 29,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 6,92 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,89 (m, 2H), 4,63-4,53 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,39 (m, 3H); ES-LCMS m/z 643,1 (M+H).

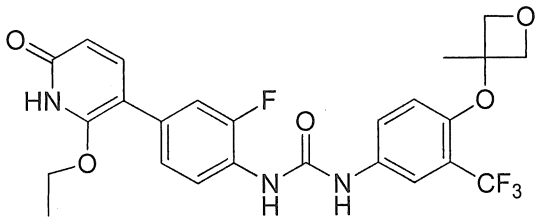
Bước 4: 1-(4-(4-etoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



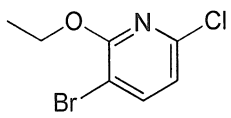
Dung dịch chứa 1-(4-(4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyrimidin-5-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (40mg, 0,062mmol) trong TFA trong DCM (5ml, 7,44mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH bằng 8 bằng nước

K_2CO_3. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong MeOH và được lọc. Chất lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(4-etoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (18mg, 0,034mmol, hiệu suất 55,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 12,4; 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,93-4,91 (m, 2H), 4,65 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,52-4,47 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 523,2 (M+H).

Ví dụ 35: 1-(4-(2-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

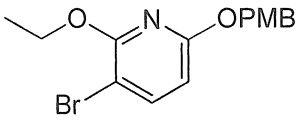


Bước 1: 3-brom-6-clo-2-etoxypyridin



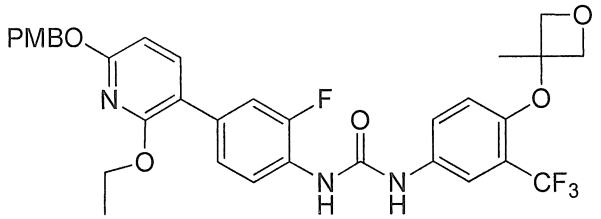
Na mới cắt (0,101g, 4,41mmol) được bổ sung vào EtOH (50ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi chất rắn được hòa tan, 3-brom-2,6-diclopyridin (1g, 4,41mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 20/1) để thu được chất rắn màu trắng là hỗn hợp gồm 3-brom-2-clo-6-etoxypyridin, 3-brom-2,6-dietoxypyridin và 3-brom-6-clo-2-etoxypyridin (930mg, 3,85mmol, hiệu suất 87%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 235,9; 237,9 (M+H).

Bước 2: 3-brom-2-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin



Bổ sung NaH (135mg, 3,38mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa (4-metoxyphenyl)metanol (257mg, 1,861mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 0,5 giờ, 3-brom-6-clo-2-etoxypyridin (400mg, 1,691mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 80°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica và HPLC bất đối để thu được chất rắn màu trắng 3-brom-2-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin (100mg, 0,296mmol, hiệu suất 17,48%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 6,8; 2,0 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 338,0; 340,0 (M+H).

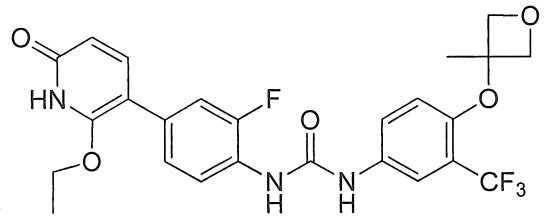
Bước 3: 1-(4-(2-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Dung dịch chứa axit 3-brom-2-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (30mg, 0,089mmol), (3-flo-4-(3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ureido)phenyl) boronic (45,6mg, 0,106mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (7,24mg, 8,87µmol) và Cs_2CO_3 (57,8mg, 0,177mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) được khuấy ở 110°C trong vi sóng trong 15 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được chiết bằng EA (20ml) và được rửa bằng H_2O (10ml) và nước muối (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 3/1) để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(2-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (30mg, 0,044mmol, hiệu suất 49,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (t, J = 8,6 Hz, 1H),

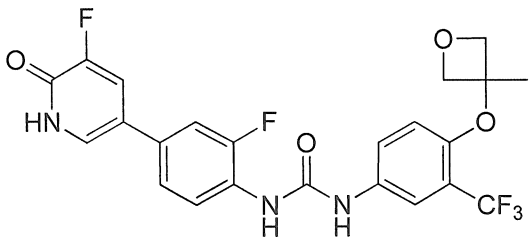
7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,44-4,39 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 642,2 (M+H).

Bước 4: 1-(4-(2-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

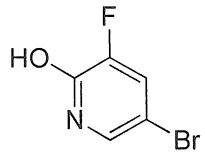


Dung dịch chứa 1-(4-(2-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (30mg, 0,047mmol) trong TFA trong DCM (5ml, 3,72mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH bằng 7 bằng nước Na_2CO_3. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong MeOH (5ml), được lọc, và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(2-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (3mg, 5,70µmol, hiệu suất 12,20%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8; 2,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 12,8; 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,38-4,33 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 522,0 (M+H).

Ví dụ 36: 1-(2-Flo-4-(5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

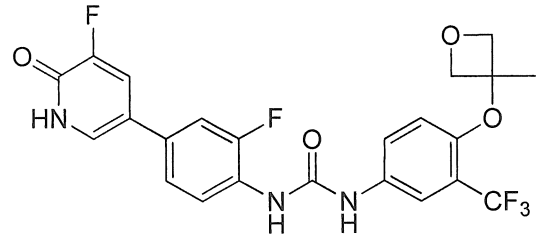


Bước 1: 5-brom-3-flopyridin-2-ol



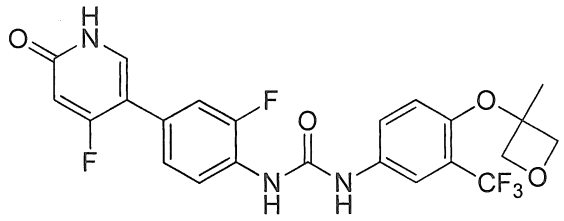
Dung dịch chứa 5-brom-3-flo-2-metoxypyridin (300mg, 1,456mmol) trong nước HBr (5ml, 48%) được khuấy ở 80°C qua đêm. Sau khi TLC phân tích (DCM/MeOH = 10/1) cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn màu trắng nhợt 5-brom-3-flopyridin-2-ol (0,2g, 1,042mmol, hiệu suất 71,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (dd, *J* = 10,0; 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,4; 1,6 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 192,0; 193,9 (M+H).

Bước 2: 1-(2-Flo-4-(5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

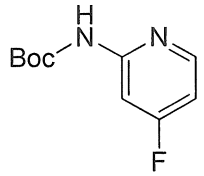


Dung dịch chứa 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (300mg, 0,588mmol), 5-brom-3-flopyridin-2-ol (135mg, 0,705mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (48,0mg, 0,059mmol) và Cs_2CO_3 (575mg, 1,764mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) và nước (2ml) được khuấy ở 110°C trong vi sóng trong 15 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được hòa tan trong H_2O (20ml) và được chiết bằng EA (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) và HPLC điều chế (điều kiện trung hòa) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-flo-4-(5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (8mg, 0,016mmol, hiệu suất 2,75%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 2H), 4,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,75 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 496,0 (M+H).

Ví dụ 37: 1-(2-Flo-4-(4-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

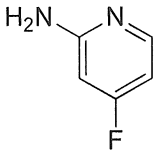


Bước 1: *tert*-Butyl (4-flopyridin-2-yl)carbamat



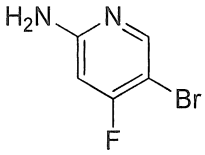
Dung dịch chứa dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,072g, 0,152mmol), 2-clo-4-flopyridin (1g, 7,60mmol), *tert*-butyl carbamat (4,45g, 38,0mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,070g, 0,076mmol) và Cs_2CO_3 (12,39g, 38,0mmol) trong THF (80ml) được khuấy ở 80°C trong môi trường N_2 qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được rửa bằng H_2O (100ml) và được chiết bằng EA (100ml). Lớp hữu cơ được làm khô và được cô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được *tert*-butyl (4-flopyridin-2-yl)carbamat (1,3g, 5,55mmol, hiệu suất 73,1%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt, ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,16 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 12,0; 2,4 Hz, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 1,52 (s, 9H); ES-LCMS m/z 213,1 (M+H).

Bước 2: 4-Flopyridin-2-amin



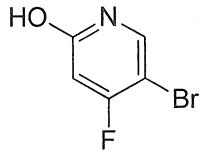
Dung dịch chứa *tert*-butyl (4-flopyridin-2-yl)carbamat (0,7g, 3,30mmol) trong HCl trong MeOH (50ml, 200mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi TLC phân tích cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn 4-flopyridin-2-amin hydroclorua (0,5g, 3,20mmol, hiệu suất 97%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H); ES-LCMS m/z 134,9 (M+Na).

Bước 3: 5-brom-4-flopyridin-2-amin



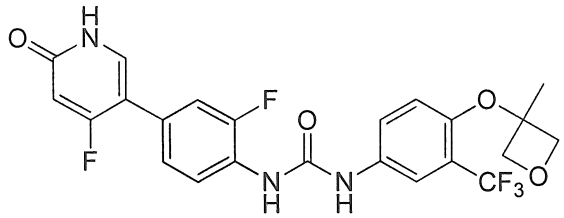
Bổ sung Et_3N (0,563ml, 4,04mmol) vào huyền phù chứa 4-flopyridin-2-amin (0,6g, 4,04mmol) trong MeCN (20ml). Toàn bộ chất rắn được hòa tan. Sau đó, NBS (0,719g, 4,04mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C qua đêm. Phân tích LCMS chỉ cho thấy 50% sản phẩm. NBS (0,719g, 4,04mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (100ml) và được rửa bằng H_2O (50ml) và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 3/1) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 5-brom-4-flopyridin-2-amin (0,3g, 1,319mmol, hiệu suất 32,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,55 (brs, 2H); ES-LCMS *m/z* 192,9 (M+H).

Bước 4: 5-brom-4-flopyridin-2-ol



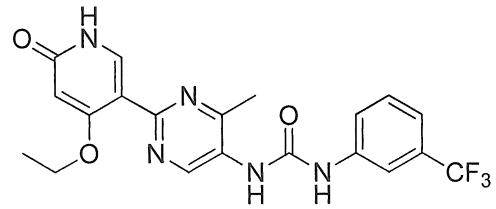
5-brom-4-flopyridin-2-amin (100mg, 0,524mmol) được trộn với dung dịch nước H_3PO_2 50% (691mg, 5,24mmol) và nước (3ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến khoảng 2°C và dung dịch chứa $NaNO_2$ (43,3mg, 0,628mmol) trong nước (1ml) được bổ sung trong khi khuấy mạnh để giữ nhiệt độ dưới 5°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ thấp hơn và sau đó trong 12 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, phần kết tủa thu được được lọc và được rửa bằng nước. Bánh lọc được làm khô và được cô để thu được chất dầu màu vàng 5-brom-4-flopyridin-2-ol (80mg, 0,417mmol, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 10,8 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 191,9; 193,9 (M+H).

Bước 5: 1-(2-Flo-4-(4-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

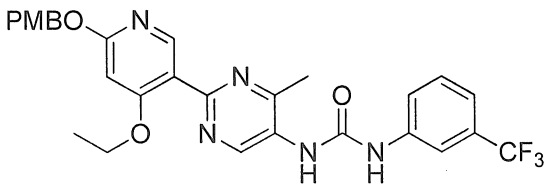


Dung dịch chứa 5-brom-4-flopyridin-2-ol (40mg, 0,208mmol), axit (3-flo-4-(3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ureido)phenyl)boronic (107mg, 0,250mmol), Cs_2CO_3 (136mg, 0,417mmol) và $PdCl_2$(dppf) (15,24mg, 0,021mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) được khuấy ở 110°C trong 15 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong EA (20ml) và được rửa bằng H_2O (10ml) và nước muối (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1) để thu được 1-(2-flo-4-(4-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (2,88mg, 5,81µmol, hiệu suất 2,79%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 496,1 (M+H).

Ví dụ 38: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure



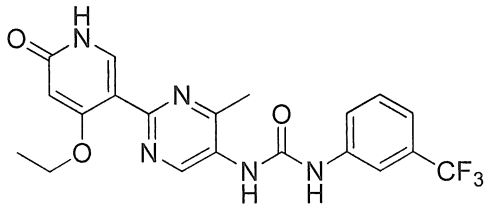
Bước 1: 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung DPPA (84mg, 0,303mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-

metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,253mmol) và Et_3N (0,053ml, 0,379mmol) trong 1,4-dioxan (5ml). Sau 10 phút, 3-(triflometyl)anilin (61,1mg, 0,379mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure (10mg, 0,018mmol, hiệu suất 7,14%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (br. s., 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 554,1 (M+H).

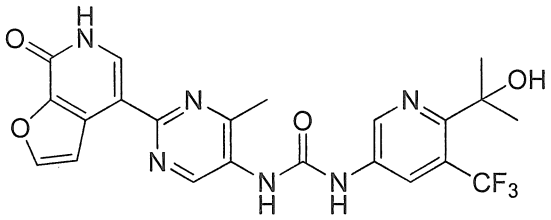
Bước 2: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure



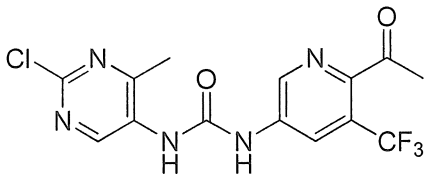
Dung dịch chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure (10mg, 0,018mmol) trong HCl trong MeOH (2ml, 8,00mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DB /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 30-60(B%)). Sau khi làm khô lạnh thu được chất rắn màu vàng 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua (3mg, 6,23µmol, hiệu suất 34,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 434,1 (M+H).

Ví dụ 39: 1-(6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(4-metyl-2-(7-

oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-c]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)ure

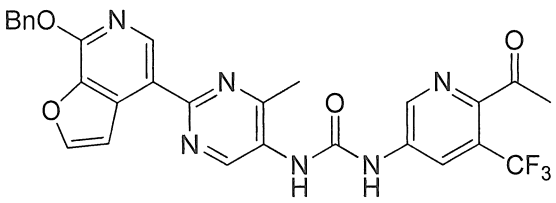


Bước 1: 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung triphosgen (53,7mg, 0,181mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (65mg, 0,453mmol) trong THF (5ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 50°C. Sau 30 phút, phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 2-clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin (70mg, 0,397mmol, hiệu suất 88%). Bổ sung dung dịch chứa 2-clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin (68,5mg, 0,404mmol) trong THF (5ml) vào dung dịch chứa 1-(5-amino-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)etanon(75mg, 0,367mmol) và Et_3N (0,154ml, 1,102mmol) trong THF (5ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 50°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong EA và được rửa bằng H_2O. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1) để thu được chất rắn màu vàng 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (50mg, 0,134mmol, hiệu suất 36,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ9,03 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); ES-LCMS m/z 374,0 (M+H).

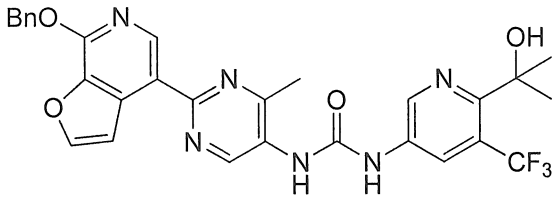
Bước 2: 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(7-(benzyloxy)furo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Dung dịch chứa 7-(benzyloxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxolan-2-yl)furo[2,3-

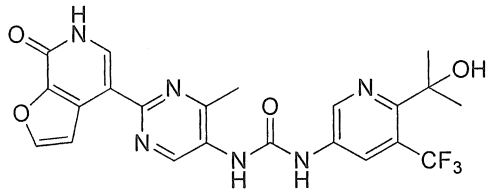
c]pyridin (56,4mg, 0,161mmol), 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (60mg, 0,161mmol), $PdCl_2$(dppf) (11,75mg, 0,016mmol) và Cs_2CO_3 (105mg, 0,321mmol) trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (3ml) được khuấy ở 110°C trong vi sóng trong 15 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong EA (30ml) và được rửa bằng H_2O (10ml) và nước muối (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 1/1) để thu được chất rắn màu nâu 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(7-(benzyloxy)furo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (60mg, 0,107mmol, hiệu suất 66,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ9,18 (s, 1H), 8,97-8,92 (m, 2H), 8,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 3H), 5,66 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); ES-LCMS m/z 563,0 (M+H).

Bước 3: 1-(2-(7-(Benzyloxy)furo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure



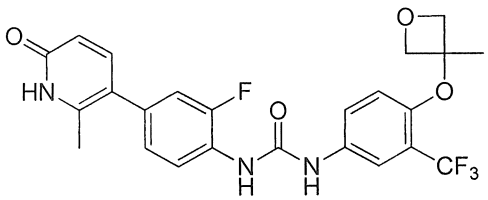
Bổ sung metylmagie clorua (0,356ml, 1,067mmol) ở 20°C vào dung dịch chứa 1-(6-axetyl-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(2-(7-(benzyloxy)furo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (60mg, 0,107mmol) trong THF (5ml). Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1) để thu được 1-(2-(7-(benzyloxy)furo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure (30mg, 0,051mmol, hiệu suất 47,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ9,15 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 5,62 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,60 (s, 6H); ES-LCMS m/z 579,1 (M+H).

Bước 4: 1-(6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(4-metyl-2-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-c]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)ure



Dung dịch chứa 1-(2-(7-(benzyloxy)furo[2,3-c]pyridin-4-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure (15mg, 0,026mmol) và Pd/C (10mg, 10%) trong MeOH (5ml) được khuấy ở 20°C trong môi trường hydro. Sau khi 0,5 giờ, TLC phân tích (DCM/MeOH = 20/1) cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (trong điều kiện môi trường trung tính) để thu được chất rắn màu trắng 1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(4-metyl-2-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-c]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)ure (3,29mg, 6,74µmol, hiệu suất 26,0%) ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ9,08 (s, 1H), 8,77 (br. s., 1H), 8,41 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,61 (s, 6H); ES-LCMS m/z 489,1 (M+H).

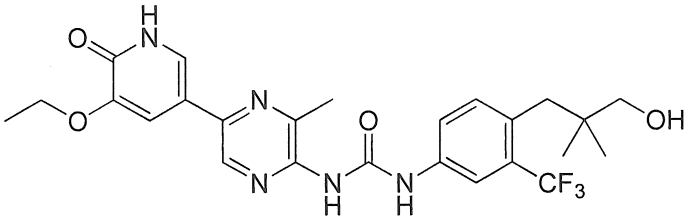
Ví dụ 40: 1-(2-Flo-4-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



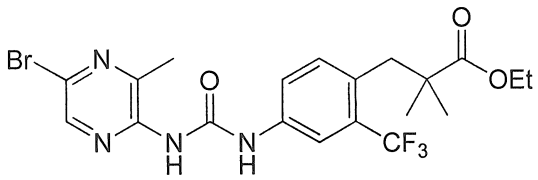
Dung dịch chứa 5-brom-6-metylpyridin-2-ol (17,69mg, 0,094mmol), 1-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl) phenyl)ure (40mg, 0,078mmol), $PdCl_2$(dppf) (5,74mg, 7,84µmol) và Cs_2CO_3 (51,1mg, 0,157mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml) và nước (0,5ml) được khuấy ở 110°C trong vi sóng trong 15 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được hòa tan trong EA (20ml) và được rửa bằng H_2O (10ml). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế. Sau khi làm khô lạnh thu được chất rắn màu trắng 1-(2-flo-4-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (10,21mg, 0,020mmol, hiệu suất 26,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz,

1H), 6,42 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,72 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 492,1 (M+H).

Ví dụ 41: 1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

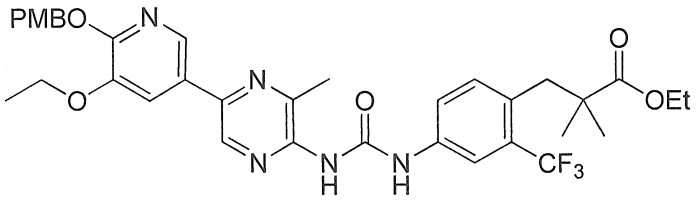


Bước 1: Etyl 3-(4-(3-(5-brom-3-metylpyrazin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



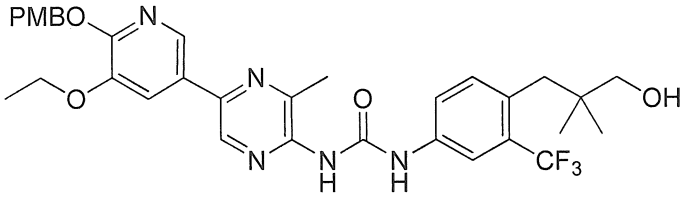
Bổ sung triphosgen (110mg, 0,372mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-metylpyrazin-2-amin (200mg, 1,064mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 5-brom-2-isoxyanato-3-metylpyrazin (220mg, 0,977mmol, hiệu suất 92%). Dung dịch chứa etyl 3-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (270mg, 0,934mmol) trong THF (20ml) được bổ sung NaH (112mg, 2,80mmol). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, dung dịch chứa 5-brom-2-isoxyanato-3-metylpyrazin (200mg, 0,934mmol) trong THF (20ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau 2 giờ, phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong EA (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3/1) để thu được chất rắn màu trắng etyl 3-(4-(3-(5-brom-3-metylpyrazin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (330mg, 0,357mmol, hiệu suất 38,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,26-1,22 (m, 3H), 1,16 (s, 6H); ES-LCMS m/z 503,0; 505,0 (M+H).

Bước 2: Etyl 3-(4-(3-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Dung dịch chứa etyl 3-(4-(3-(5-brom-3-metylpyrazin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl) phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (240mg, 0,477mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl) oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (184mg, 0,477mmol), $PdCl_2$(dppf) (34,9mg, 0,048mmol) và Cs_2CO_3 (311mg, 0,954mmol) trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (3ml) được khuấy ở 110°C trên vi sóng trong 15 phút. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong EA (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 40/1) để thu được chất rắn màu vàng etyl 3-(4-(3-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (160mg, 0,192mmol, hiệu suất 40,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,69 (br. s., 1H), 8,34 (br. s., 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,18-4,14 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,16 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 682,2 (M+H).

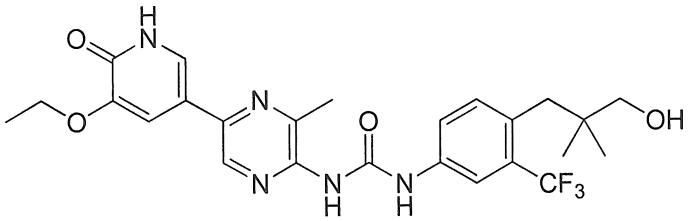
Bước 3: 1-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung LAH (8,91mg, 0,235mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa etyl 3-(4-(3-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (80mg, 0,117mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm dừng bằng H_2O và

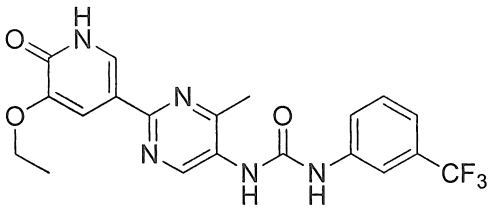
NaOH (10%). Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (40ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 40/1) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (40mg, 0,054mmol, hiệu suất 46,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,63 (s, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 640,2 (M+H).

Bước 4: 1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

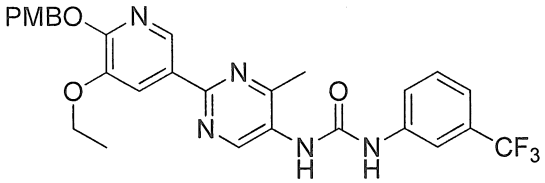


Dung dịch chứa 1-(5-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (40mg, 0,063mmol) trong HCl trong MeOH (10ml, 175mmol) được khuấy ở 20°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua (7,06mg, 0,013mmol, hiệu suất 20,31%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD và DMSO-d_6) 8,68 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,53 (m, 3H), 0,89 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 520,1 (M+H).

Ví dụ 42: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure

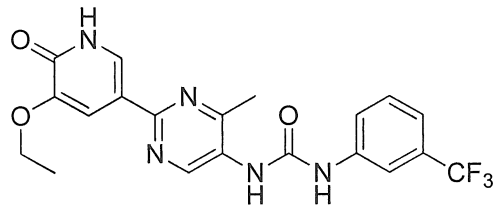


Bước 1: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung DPPA (84mg, 0,303mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,253mmol) và Et_3N (0,053ml, 0,379mmol) trong 1,4-dioxan (5ml). Sau 10 phút, 3-(triflometyl)anilin (61,1mg, 0,379mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure (60mg, 0,108mmol, hiệu suất 42,9%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (br. s., 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,21-4,16 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,49-1,45 (m, 3H); ES-LCMS m/z 554,1 (M+H).

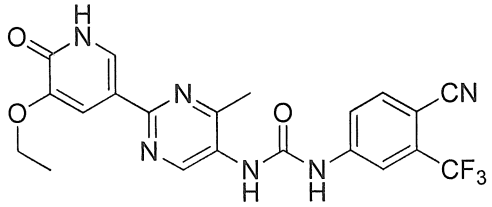
Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure



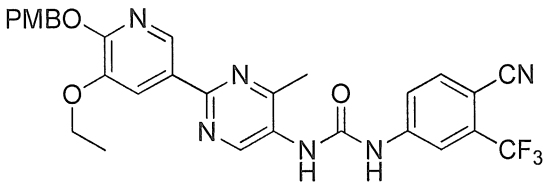
Dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure (60mg, 0,108mmol) trong TFA trong DCM (5ml, 37,2mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không

còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DB /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 38-68(B%)). Sau khi làm khô lạnh thu được chất rắn màu vàng 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua (17mg, 0,036mmol, hiệu suất 33,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 434,0 (M+H).

Ví dụ 43: 1-(4-Xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



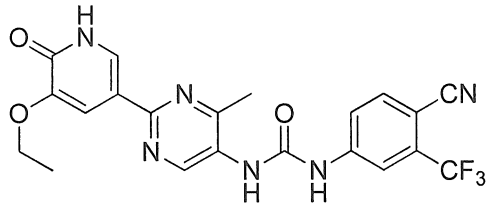
Bước 1: 1-(4-Xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung DPPA (251mg, 0,910mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (300mg, 0,759mmol) và Et_3N (0,159ml, 1,138mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Sau 10 phút, 4-amino-2-(triflometyl)benzonitril (212mg, 1,138mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (rửa giải bằng DCM đến DCM/MeOH = 20/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0,4) được kết hợp lại và được cô trong chân không và chất cặn -được tinh chế lại bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1) để thu được chất rắn màu nâu 1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (40mg, 0,069mmol,

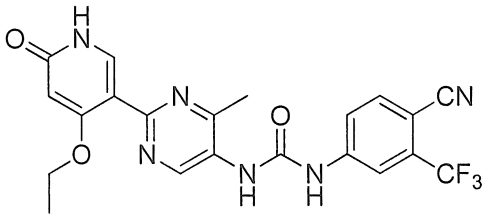
hiệu suất 9,11%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,19-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), LCMS m/z 579,1 (M+H).

Bước 2: 1-(4-Xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

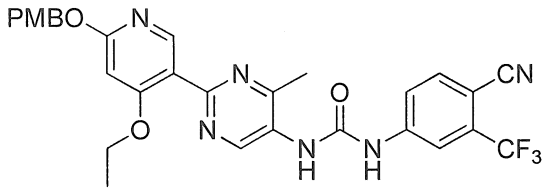


Dung dịch chứa 1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (40mg, 0,069mmol) trong TFA trong DCM (3ml, 2,232mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DB /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 38-68(B%)). Sau khi làm khô lạnh thu được chất rắn màu vàng 1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure hydroclorua (18mg, 0,036mmol, hiệu suất 52,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,91 (br. s., 1H), 9,96 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,91 (br. s., 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 2H), 2,43 (br. s., 3H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 459,0 (M+H).

Ví dụ 44: 1-(4-Xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

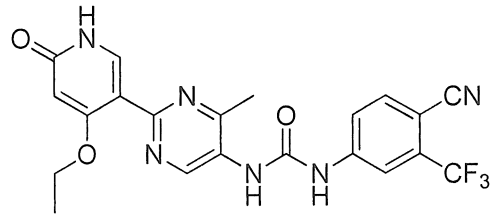


Bước 1: 1-(4-Xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung DPPA (167mg, 0,607mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,506mmol) và Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Sau 10 phút, 4-amino-2-(triflometyl)benzonitril (141mg, 0,759mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1) để thu được chất rắn màu nâu 1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (30mg, 0,052mmol, hiệu suất 10,25%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12-8,08 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 6,92-6,86 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,34-1,31 (m, 3H); LCMS m/z 579,1 (M+H).

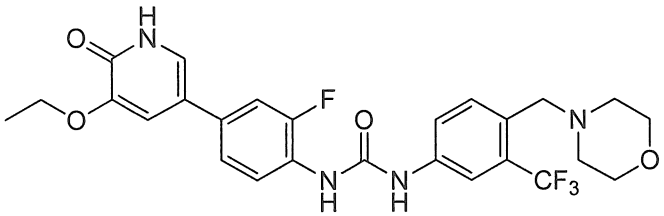
Bước 2: 1-(4-Xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



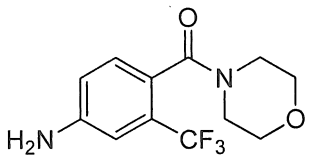
Dung dịch chứa 1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (40mg, 0,069mmol) trong HCl trong MeOH (2ml, 8,00mmol) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DB /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 28-58(B%)). Sau khi làm khô lạnh thu được chất rắn màu vàng 1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure hydroclorua (8mg, 0,016mmol, hiệu suất 23,38%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 10,4 Hz,

1H), 6,14 (s, 1H), 4,31 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 459,1 (M+H).

Ví dụ 45: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(morpholinometyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

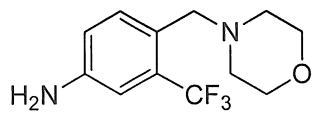


Bước 1: (4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)(morpholino)metanon



Dung dịch chứa axit 4-amino-2-(triflometyl)benzoic (1g, 4,87mmol), morpholin (0,637g, 7,31mmol), EDC (1,402g, 7,31mmol), HOBt (1,120g, 7,31mmol) và DIEA (2,55ml, 14,62mmol) trong DCM (60ml) được khuấy ở 25°C. Sau 2 giờ, phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 20/1) để thu được chất dầu không màu (4-amino-2-(triflometyl)phenyl)(morpholino)metanon (1,3g, 4,59mmol, hiệu suất 94%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 6H), 3,58-3,53 (m, 2H); ES-LCMS m/z 275,1 (M+H).

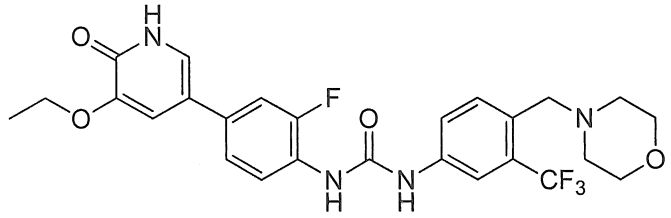
Bước 2: 4-(Morpholinometyl)-3-(triflometyl)anilin



Bổ sung BH_3•THF (8,75ml, 8,75mmol) vào dung dịch chứa (4-amino-2-(triflometyl)phenyl)(morpholino)metanon (0,8g, 2,92mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C qua đêm. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được làm dừng bằng MeOH và được khuấy ở 70°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất dầu màu vàng nhạt 4-(morpholinometyl)-3-(triflometyl)anilin (0,8g, 1,784mmol, hiệu suất

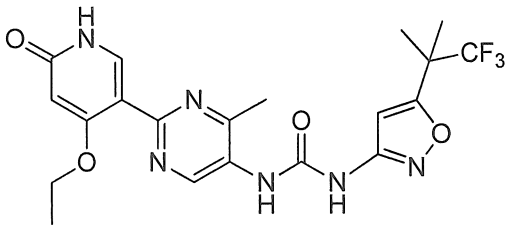
61,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H); ES-LCMS m/z 261,1 (M+H).

Bước 3: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(morpholinometyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



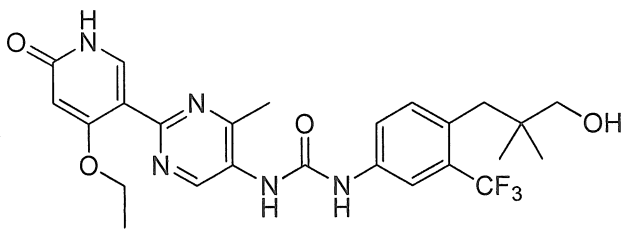
Bổ sung triphosgen (28,2mg, 0,095mmol) vào dung dịch chứa 4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-floanilin (100mg, 0,271mmol) và Et_3N (0,038ml, 0,271mmol) trong THF khan (20ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C trong môi trường nitơ. Sau 30 phút, TLC phân tích (PE/EA = 3/1) cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 3-etoxy-5-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (100mg, 0,254mmol, hiệu suất 93%). Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 3-etoxy-5-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-2-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin (100mg, 0,263mmol) trong THF (20ml) ở 80°C vào dung dịch chứa 4-(morpholinometyl)-3-(triflometyl)anilin (117mg, 0,394mmol) và Et_3N (0,110ml, 0,789mmol) trong THF (20ml) trong môi trường nitơ. Sau khi LC-MS phân tích cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15/1) và HPLC điều chế để thu được chất rắn màu hồng 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(morpholinometyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua (23,07mg, 0,040mmol, hiệu suất 15,13%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6; 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4; 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,19-4,13 (m, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 2H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 535,2 (M+H).

Ví dụ 46: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (Hợp chất A)

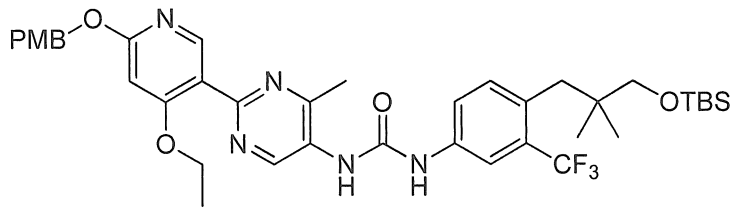


Bổ sung Et_3N (0,38,4mg, 0,379mmol) và DMAP (3,09mg, 0,025mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,253mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Sau đó, DPPA (104mg, 0,379mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. 5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin (49,1mg, 0,253mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,5) để thu được 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (20mg), mà được bổ sung TFA (20ml, 10% trong DCM) và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: Gilson GX 281; Cột: Gemini 150*25mm*5um; Pha động A: nước (dung dịch amoniac 0,05%); Pha động B: MeCN; gradien: 36-66(B%); Tốc độ chảy: 25ml/phút; Thời gian chảy: 10 phút) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (1,83mg, 3,92µmol, hiệu suất 1,551%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS (*m/z*): 467,1 (M+H).

Ví dụ 47: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

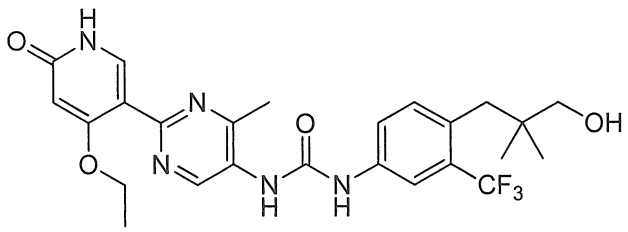


Bước 1: 1-(4-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl) phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (0,167g, 0,607mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,2g, 0,506mmol) trong dioxan (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 4-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)anilin (0,146g, 0,405mmol) trong 1ml 1,4-dioxan (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong khi khuấy trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (40mg, 0,053mmol, hiệu suất 10,5%): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,09 (s, 1H), 8,39 (br. s., 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,04-4,01 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,74 (s, 6H), 0,01 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 754,3 (M+H).

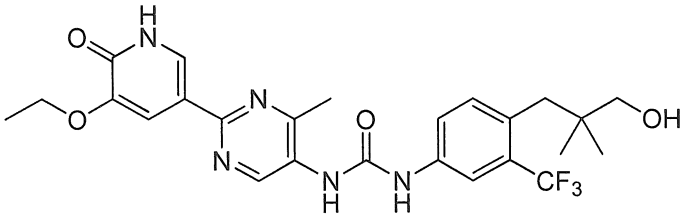
Bước 2: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



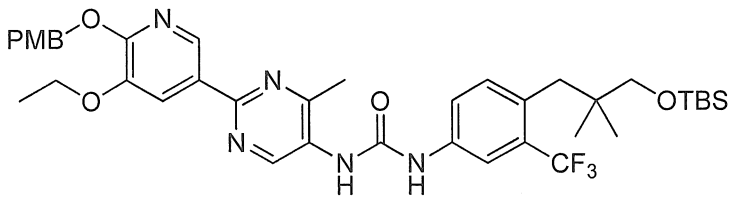
Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl) phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-

metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (40mg, 0,053mmol) trong DCM (3ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 12-42(B%)) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua (10,12mg, 0,018mmol, hiệu suất 34,2%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,46 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 520,1 (M+H).

Ví dụ 48: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



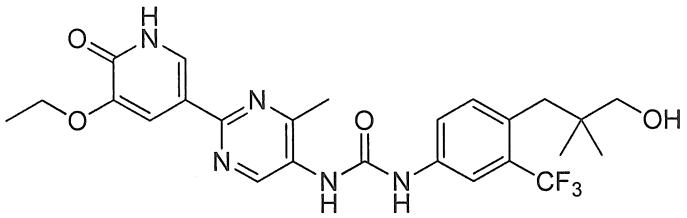
Bước 1: 1-(4-(3-((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl) phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,053ml, 0,379mmol) và DPPA (0,084g, 0,303mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,1g, 0,253mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 4-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)anilin (0,091g, 0,253mmol) trong 1ml 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp này. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong khi khuấy trong 3 giờ.

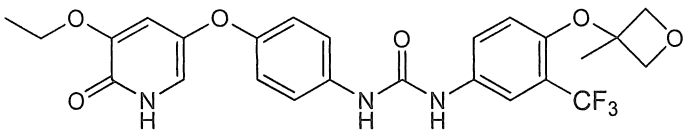
Sau đó, dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (80mg, 0,106mmol, hiệu suất 42,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,88 (br. s., 1H), 6,80 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 5,42 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,40 (t, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,74 (s, 6H), 0,00 (s, 6H).

Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

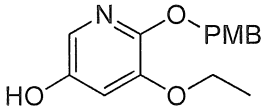


Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (80mg, 0,106mmol) trong DCM (2ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm; Pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha động B: MeCN; Tốc độ chảy: 25ml/phút; Mô tả profil gradien: 34-64(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua (29,96mg, 0,052mmol, hiệu suất 49,3%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,84 (s, 6H) ; ES-LCMS *m/z* 520,1 (M+H).

Ví dụ 49: 1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

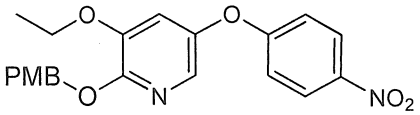


Bước 1: 5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-ol



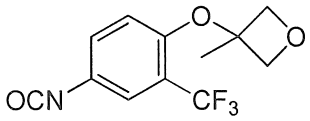
Bổ sung từng giọt H_2O_2 (0,971g, 8,57mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,1g, 2,86mmol) và $NaHCO_3$ (1,679g, 19,99mmol) trong axeton (15ml) và nước (5,00ml) được khuấy trong không khí ở 0°C trong suốt 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Dung dịch này được bổ sung dung dịch bão hòa $NaHSO_3$. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 1:1, R_f 0,6) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-ol (0,6g, 1,744mmol, hiệu suất 61,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,37 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,38 (br, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 276,1 (M+H).

Bước 2: 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4-nitrophenoxy)pyridin



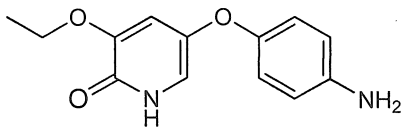
Bổ sung Cs_2CO_3 (888mg, 2,72mmol) vào dung dịch chứa 1-flo-4-nitrobenzen (141mg, 0,999mmol) và 5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-ol (250mg, 0,908mmol) trong MeCN (20ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc, chất lọc được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 3:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 3:1, R_f 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4-nitrophenoxy)pyridin (250mg, 0,378mmol, hiệu suất 41,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 397,1 (M+H).

Bước 3: 3-(4-Isoxyanato-2-(triflometyl)phenoxy)-3-metyloxetan



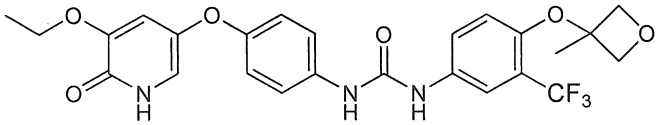
Bổ sung triphosgen (42,0mg, 0,142mmol) vào dung dịch chứa 4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin (100mg, 0,405mmol) trong THF (6ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ.

Bước 4: 5-(4-Aminophenoxy)-3-etoxypyridin-2(1*H*)-on



Hỗn hợp chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4-nitrophenoxy)pyridin (250mg, 0,631mmol) và Pd/C (6,71mg, 0,063mmol, 10%) trong MeOH (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được hydro hóa sử dụng H-cube® (cài đặt: 20°C, tốc độ chảy) và 10% Pd/C là chất xúc tác. TLC cho thấy hỗn hợp này được hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô trong chân không để thu được chất rắn màu nâu 5-(4-aminophenoxy)-3-etoxypyridin-2(1*H*)-on (100mg, 0,268mmol, hiệu suất 42,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,80-6,78 (m, 2H), 6,66-6,63 (m, 4H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,56 (br, 2H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 247,1 (M+H).

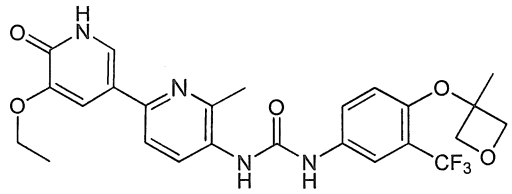
Bước 5: 1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



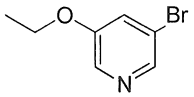
Bổ sung 3-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)phenoxy)-3-metyloxetan (222mg, 0,812mmol) vào dung dịch chứa 5-(4-aminophenoxy)-3-etoxypyridin-2(1*H*)-on (100mg, 0,406mmol), DMAP (2,480mg, 0,020mmol) và Et_3N (0,170ml, 1,218mmol) trong THF (15ml) được khuấy trong N_2 ở 40°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện bazơ) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(4-((5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-((3-

metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (126,16mg, 0,234mmol, hiệu suất 57,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m,1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,96(dd, *J* = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,61(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89-4,83 (m, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 1,71(s, 3H), 1,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 520,1 (M+H).

Ví dụ 50: 1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua

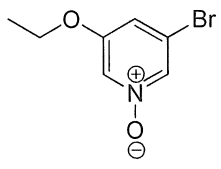


Bước 1: 3-brom-5-etoxypyridin



Bổ sung K_2CO_3 (71,5g, 517mmol) và EtI (48,4g, 310mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brompyridin-3-ol (45g, 259mmol) trong DMF (400mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. LCMS và TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0,4) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột để thu được 3-brom-5-etoxypyridin (30g, 135mmol, hiệu suất 52,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* =7,2 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* =7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 204 (M+2H).

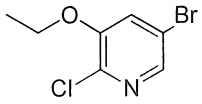
Bước 2: 3-brom-5-etoxypyridin 1-oxit



Hỗn hợp chứa 3-brom-5-etoxypyridin (28g, 139mmol) trong DCM (500ml) được bổ sung *m*-CPBA (28,7g, 166mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 giờ. LCMS và TLC (DCM/MeOH = 40:1, R_f 0,4) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được rửa bằng $NaSO_3$ và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô để thu được 3-brom-5-etoxypyridin 1-oxit (30g, 128mmol, hiệu suất 92%): ^{1}H NMR (400 MHz,

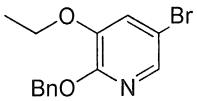
CD_3OD) δ 8,16 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* =7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* =7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 220 (M+2H).

Bước 3: 5-brom-2-clo-3-etoxypyridin



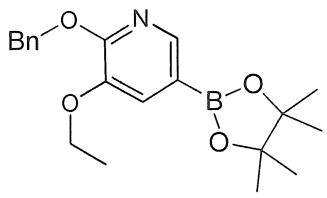
Bổ sung $POCl_3$ (168ml, 1798mmol) vào hỗn hợp chứa 3-brom-5-etoxypyridin 1-oxit (28g, 128mmol) trong DCM (300ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 40 °C trong 12 giờ. LCMS và TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0,6) cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô, và sau đó được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô, rồi được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1) để thu được 5-brom-2-clo-3-etoxypyridin (26g, 106mmol, hiệu suất 82%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* =7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, *J* =7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 238 (M+2H).

Bước 4: 2-(Benzyloxy)-5-brom-3-etoxypyridin



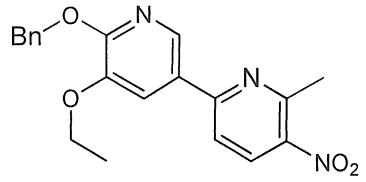
Bổ sung natri (340mg, 14,80mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-2-clo-3-etoxypyridin (700mg, 2,96mmol) trong phenylmetanol (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng EA, được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1) để thu được 2-(benzyloxy)-5-brom-3-etoxypyridin (751mg, 2,193mmol, hiệu suất 74,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 309 (M+2H).

Bước 5: 2-(Benzyloxy)-3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



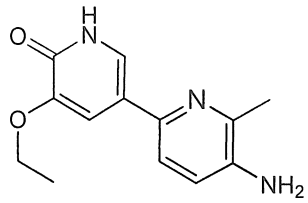
Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (0,178g, 0,243mmol) vào dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-5-brom-3-etoxypyridin (1,5g, 4,87mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,483g, 5,84mmol) và KOAc (0,955g, 9,73mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 2-(benzyloxy)-3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,2g, 1,858mmol, hiệu suất 38,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35-7,26 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 356,2 (M+H).

Bước 6: 6'-(Benzyloxy)-5'-etoxy-6-metyl-5-nitro-2,3'-bipyridin



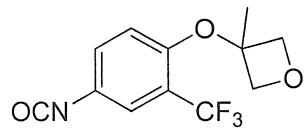
Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (42,1mg, 0,058mmol) vào dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (491mg, 1,382mmol), 6-brom-2-metyl-3-nitropyridin (250mg, 1,152mmol) và Cs_2CO_3 (938mg, 2,88mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) và nước (2,000ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gắn kín và được gia nhiệt trong thiết bị CEM Discover sử dụng bắt đầu từ 100W đến 110°C trong 15 phút. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC (DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0,5) để thu được sản phẩm mong muốn 6'-(benzyloxy)-5'-etoxy-6-metyl-5-nitro-2,3'-bipyridin (250mg, 0,643mmol, hiệu suất 55,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36-8,34 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,50 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 366,1 (M+H).

Bước 7: 5-Amino-5'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-6'(1'*H*)-on



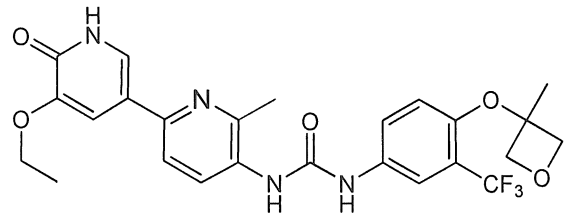
Hỗn hợp chứa 6'-(benzyloxy)-5'-etoxy-6-metyl-5-nitro-2,3'-bipyridin (250mg, 0,684mmol) và 10% Pd/C (7,28mg, 0,068mmol) trong MeOH (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được hydro hóa sử dụng sử dụng H-cube (cài đặt: 20°C, tốc độ chảy) và 10% Pd/C là chất xúc tác. TLC cho thấy hỗn hợp này được hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô trong chân không để thu được chất dầu màu vàng 5-amino-5'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-6'(1'*H*)-on (150mg, 0,605mmol, hiệu suất 88%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,86 (br, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 246,1 (M+H).

Bước 8: 3-(4-Isoxyanato-2-(triflometyl)phenoxy)-3-metyloxetan



Bổ sung triphosgen (21,01mg, 0,071mmol) vào dung dịch chứa 4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin (50mg, 0,202mmol) trong THF (6ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ.

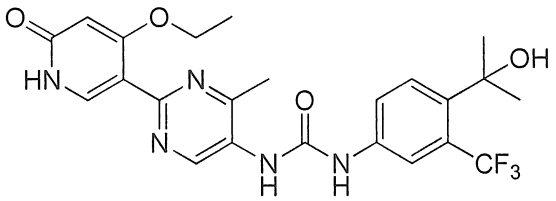
Bước 9: 1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua



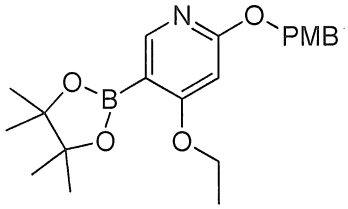
Bổ sung 3-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)phenoxy)-3-metyloxetan (66,8mg, 0,245mmol) vào dung dịch chứa 5-amino-5'-etoxy-6-metyl-[2,3'-bipyridin]-6'(1'*H*)-on (40mg, 0,163mmol), DMAP (0,996mg, 8,15µmol) và Et_3N (0,068ml, 0,489mmol) trong THF (10ml) được khuấy trong N_2 ở 40°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy

ở 40 °C trong 1 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu vàng 1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua (41,7mg, 0,074mmol, hiệu suất 45,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7.,58 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,50 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 519,2 (M+H).

Ví dụ 51: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



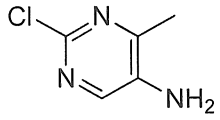
Bước 1: 4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Bổ sung từng phần *n*-BuLi (7,81ml, 19,52mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (5,5g, 16,26mmol) trong THF (40ml) được khuấy trong N_2 ở -70°C trong suốt 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung 4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,7g, 4,41mmol, hiệu suất 27,1%) trong THF (1ml) ở -70°C vào dung dịch này trong khi khuấy. Dung dịch này được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp này. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC

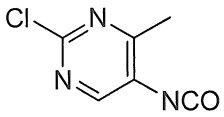
(PE/EA = 5:1, R_f = 0,4) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,7g, 4,41mmol, hiệu suất 27,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,00 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (s, 12H); ES-LCMS *m/z* 386,2 (M +H).

Bước 2: 2-Clo-4-metylpyrimidin-5-amin



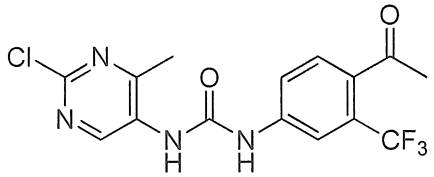
Bổ sung kẽm (62,9g, 962mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-6-metyl-5-nitropyrimidin (20g, 96mmol) và NH_4Cl (51,4g, 962mmol) trong MeOH (600ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 50 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 30:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EA/EA=1 = 1:1, R_f 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (1,8g, 12,54mmol, hiệu suất 13,04%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 7,92 (s, 1H), 2,33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 144,1 (M+1).

Bước 3: 2-Clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin



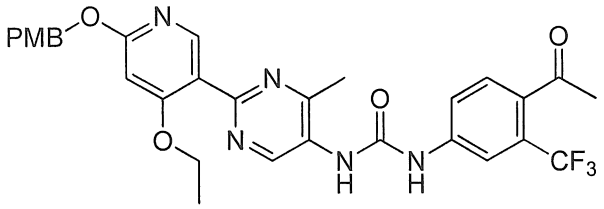
Bổ sung triphosgen (181mg, 0,609mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (250mg, 1,741mmol) trong THF (8ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 30 phút. ES-LCMS *m/z* 202,1 (M+32).

Bước 4: 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



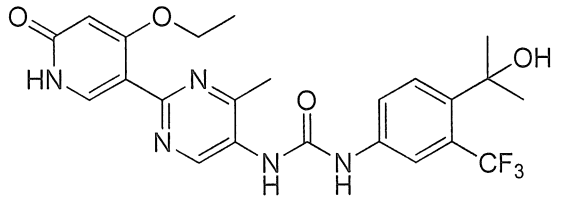
Bổ sung 2-clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin (240mg, 1,413mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)etanon dihydroclorua (300mg, 1,087mmol), DMAP (398mg, 3,26mmol) và Et_3N (7,57µL, 0,054mmol) trong THF (6ml) được khuấy trong N_2 ở 40°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 1:1, R_f 0,2) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (30mg, 0,080mmol, hiệu suất 7,41%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 373,1 (M+H).

Bước 5: 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



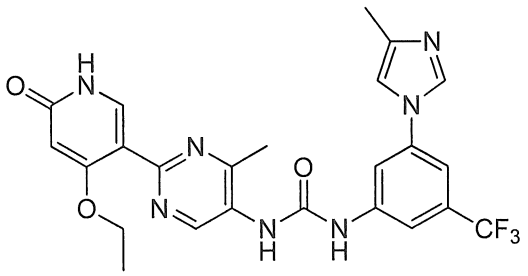
Bổ sung $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8,47mg, 0,012mmol) vào dung dịch chứa axit (4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)boronic (73,2mg, 0,241mmol), 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (90mg, 0,241mmol) và Cs_2CO_3 (197mg, 0,604mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1,000ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gắn kín và được gia nhiệt trong CEM Discover sử dụng bắt đầu từ nhiệt độ thường đến 110°C trong 20 phút. Sau khi làm lạnh dung dịch phản ứng được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu nâu 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (30mg, 0,050mmol, hiệu suất 20,86%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (br. s., 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (br. s., 1H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,10 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 596,1 (M+H).

Bước 6: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

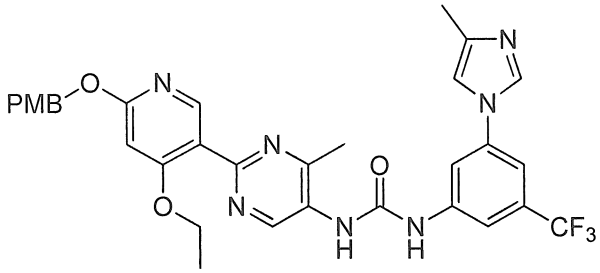


Bổ sung MeMgBr (0,168ml, 0,504mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (50mg, 0,084mmol) trong DCM (10ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào dung dịch này. Hỗn hợp được cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4) để thu được chất rắn màu vàng nhạt chứa sản phẩm không tinh khiết mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (4,18mg, 8,28µmol, hiệu suất 9,87%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9,16 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 492. (M+1).

Ví dụ 52: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure

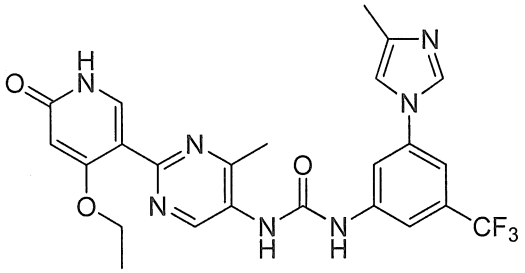


Bước 1: 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (0,167g, 0,607mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,2g, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin (0,122g, 0,506mmol) trong 1ml 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong khi khuấy trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (60mg, 0,095mmol, hiệu suất 18,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,40-1,36 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 634,2 (M+H).

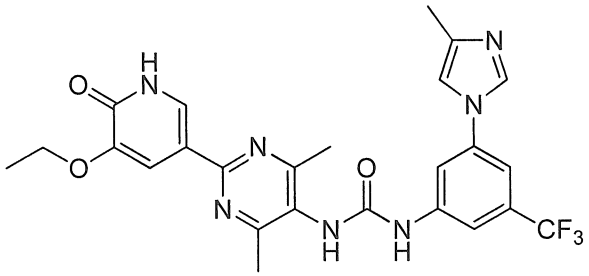
Bước 2: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



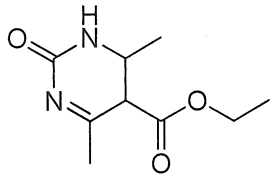
Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (70mg, 0,110mmol) trong DCM (5ml) được khuấy trong

N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 32-62(B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure dihydroclorua (17,58mg, 0,030mmol, hiệu suất 27,0%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,49 (s, 1H), 9,47 - 9,44 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 514,2 (M+H).

Ví dụ 53: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure

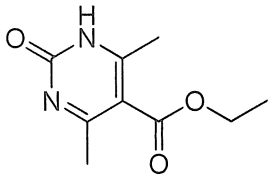


Bước 1: Etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



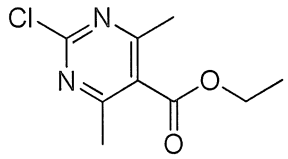
Hỗn hợp chứa etyl 3-oxobutanoat (16,27g, 125mmol), axetaldehyt (5,51g, 125mmol), ure (7,51g, 125mmol), và glacial AcOH (1ml, 17,47mmol) trong EtOH (35ml) được gia nhiệt đến 90°C qua đêm trong bình áp suất 350ml. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước. Chất cặn được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong không khí để thu được chất rắn màu trắng etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (12g, 60,5mmol, hiệu suất 48,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (br. s., 1H), 7,18 (br. s., 1H), 4,13 - 3,95 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* 199,0 (M+H).

Bước 2: Etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat



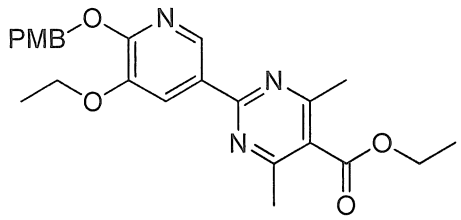
Bổ sung từng giọt etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (3,5g, 17,66mmol) vào axit nitric (12ml, 17,66mmol) được khuấy trong N_2 ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được rót vào 60g nước đá, sau đó được chiết bằng EA. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Sản phẩm thu được etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (2,6g, 13,25mmol, hiệu suất 75%). TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,71-13,48 (m, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 197,1 (M+H).

Bước 3: Etyl 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat



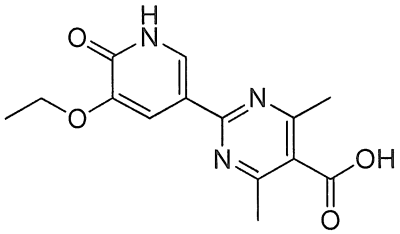
Bổ sung từ từ etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (2,4g, 12,23mmol) vào dung dịch chứa $POCl_3$ (10,42ml, 122mmol) và DIEA (33ml, 189mmol) được khuấy trong N_2 ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,7) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng etyl 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat (1,6g, 7,45mmol, hiệu suất 60,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 215,1 (M+H).

Bước 4: Etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (0,477g, 0,652mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (2,51g, 6,52mmol), etyl 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat (1,4g, 6,52mmol) và Cs_2CO_3 (4,25g, 13,04mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) và nước (5,00ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA =10:1, 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat (1,7g, 3,89mmol, hiệu suất 59,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86-8,82 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,52 - 1,45 (m, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LCMS *m/z* 438,2 (M+H).

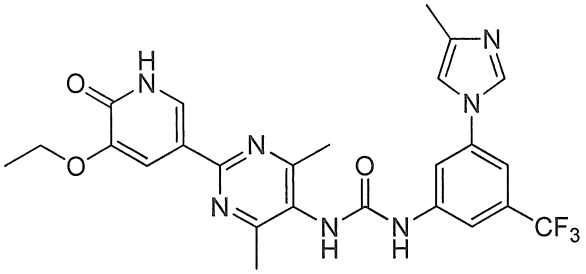
Bước 5: axit 2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylic



Bổ sung NaOH (2,5ml, 6,25mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat (500mg, 1,143mmol) trong THF (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được trung hòa bằng HCl đậm đặc đến độ pH = 7,0 trong khi khuấy. Sau đó, được lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước (10ml). Bánh lọc được làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng nhợt là axit 2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-

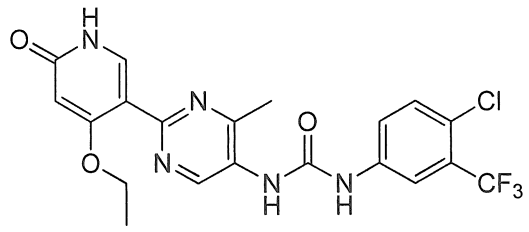
dimetylpyrimidin-5-carboxylic (300mg, 1,037mmol, hiệu suất 91%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 6H), 1,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); LCMS *m/z* 290,2 (M+H).

Bước 6: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure

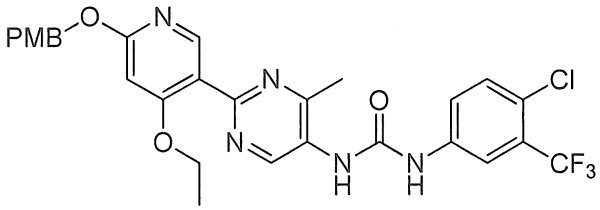


Bổ sung DPPA (171mg, 0,622mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylic (150mg, 0,519mmol), 3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin (125mg, 0,519mmol) và Et_3N (79mg, 0,778mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 15-55(B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure dihydroclorua (11,53mg, hiệu suất 3,67%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44-9,40 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 528,2 (M+H).

Ví dụ 54: 1-(4-Clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

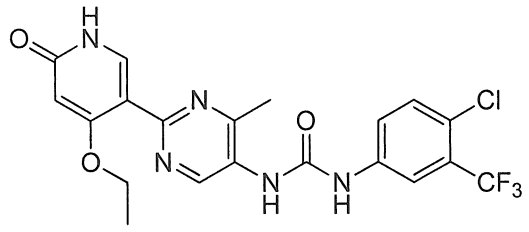


Bước 1: 1-(4-Clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (167mg, 0,607mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,506mmol) trong 1,4-Dioxan (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 4-clo-3-(triflometyl)anilin (79mg, 0,405mmol) trong 1ml 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong khi khuấy trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (25mg, 0,043mmol, hiệu suất 8,41%): ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (br. s., 1H), 7,85 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,42-1,39 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 588,1 (M+H).

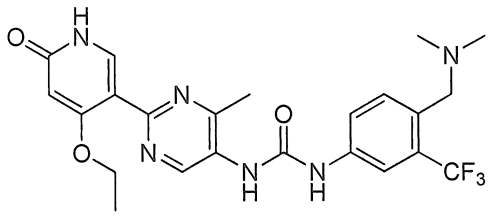
Bước 2: 1-(4-Clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



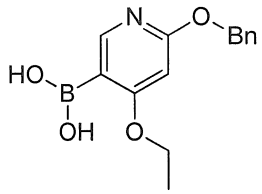
Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (25mg, 0,043mmol) trong DCM (2ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ

chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 33-63(B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(4-clo-3-(triflometyl) phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure hydroclorua (6,15mg, 0,012mmol, hiệu suất 28,5%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,34 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 468 (M+H).

Ví dụ 55: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

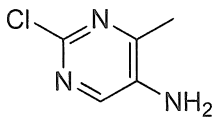


Bước 1: axit (6-(Benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)boronic



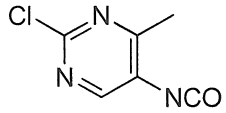
Bổ sung từng phần *n*-BuLi (0,619ml, 1,549mmol) vào dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-4-etoxy-5-iodopyridin (500mg, 1,408mmol) trong THF (12ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở -70°C trong suốt 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Sau đó, bổ sung từ từ 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (288mg, 1,549mmol) trong THF (1ml) ở -70°C trong khi khuấy vào dung dịch này. Dung dịch này được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa vào hỗn hợp này. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Sản phẩm thu được là axit (6-(benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)boronic (300mg, 1,099mmol, hiệu suất 78%). TLC (PE/EA = 2:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (br. s., 1H), 7,46-7,22 (m, 5H), 6,15 (br. s., 1H), 5,26 (br. s., 2H), 4,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,41 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 274,1 (M+1).

Bước 2: 2-Clo-4-metylpyrimidin-5-amin



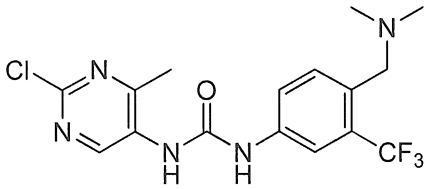
Bổ sung kẽm (62,9g, 962mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-6-metyl-5-nitropyrimidin (20g, 96mmol) và 20 (51,4g, 962mmol) trong MeOH (600ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 50 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 30:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EA/EA=1 = 1:1, R_f 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (1,8g, 12,54mmol, hiệu suất 13,04%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 2,33 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 144,1 (M+H).

Bước 3: 2-Clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin



Bổ sung triphosgen (181mg, 0,609mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (250mg, 1,741mmol) trong THF (8ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 30 phút. ES-LCMS *m/z* 202,1 (M+32).

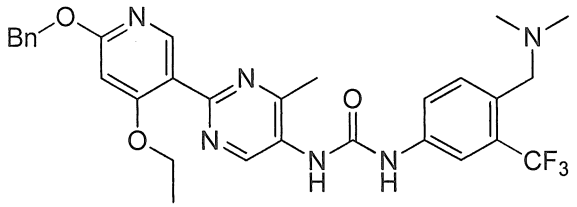
Bước 4: 1-(2-Clo-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung 2-clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin (175mg, 1,030mmol) vào dung dịch chứa 4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)anilin dihydroclorua (200mg, 0,687mmol), DMAP (252mg, 2,061mmol) và Et_3N (4,79µL, 0,034mmol) trong THF (6ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 40°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40 °C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 1:1, R_f 0,2) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino) metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

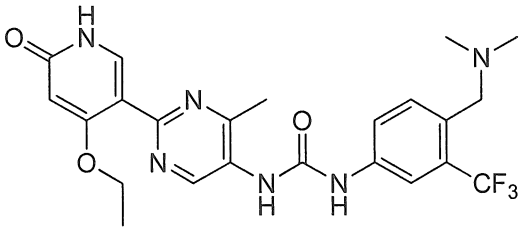
(210mg, 0,542mmol, hiệu suất 79%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (br. s., 2H), 2,83-2,77 (m, 6H), 2,53 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 388,1 (M+H).

Bước 5: 1-(2-(6-(Benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



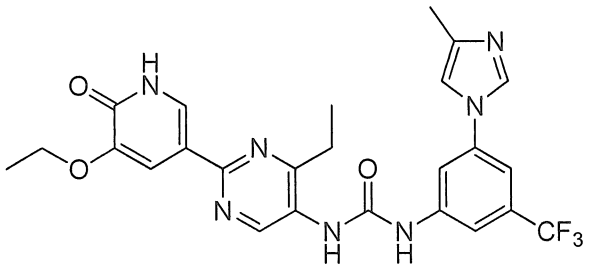
Bổ sung $PdCl_2(PPh_3)_2$ (13,58mg, 0,019mmol) vào dung dịch chứa axit (6-(benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)boronic (127mg, 0,464mmol), 1-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (150mg, 0,387mmol) và Cs_2CO_3 (315mg, 0,967mmol) trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (3,00ml) được khuấy ở N_2 trong môi trường ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gắn kín và được gia nhiệt trong CEM Discover sử dụng bắt đầu bình thường tới 110°C trong 20 phút. Sau khi làm lạnh dung dịch phản ứng được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 1:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1:1, R_f 0,3) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu nâu 1-(2-(6-(benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (30mg, 0,052mmol, hiệu suất 13,36%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,11 (br. s., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,62 (br. s., 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,72 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 581,0 (M+H).

Bước 6: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

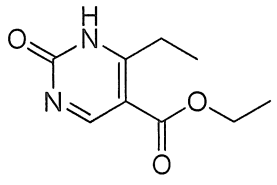


Bổ sung Pd/C (3mg, 10% trong nước) vào dung dịch chứa 1-(2-(6-(benzyloxy)-4-etoxypyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (30mg, 0,052mmol) trong MeOH (10ml) được khuấy ở N_2 trong môi trường ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (10,86mg, 0,019mmol, hiệu suất 36,5%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0,3): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,49 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,34 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 491,1 (M+H).

Ví dụ 56: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



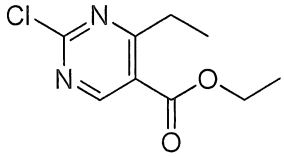
Bước 1: Etyl 6-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Dung dịch chứa ure (7,5g, 125mmol), etyl 3-oxopentanoat (19,80g, 137mmol) trong trietoxymetan (20,36g, 137mmol) được khuấy trong 28 giờ trong khi chưng cất EtOH ở

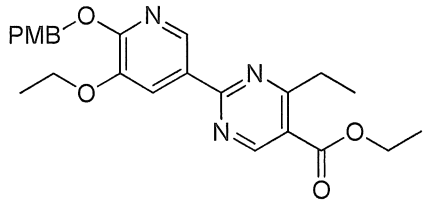
80°C trong môi trường nitơ. Sau đó, hỗn hợp này được làm lạnh đến 20°C và EtOH (50ml) được bổ sung vào, NaOEt (12,75g, 187mmol) trong EtOH (50ml) được bổ sung vào hỗn hợp trên và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 80°C, hỗn hợp này được làm lạnh đến 20°C, sau đó bổ sung nước (100ml), AcOH (10ml) được bổ sung ở 20°C-30°C, sau đó hỗn hợp này được lọc, chất rắn này được rửa bằng nước (150ml), được làm khô để thu được etyl 6-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (12g, 61,2mmol, hiệu suất 49,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,87 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 7,5 Hz, 3H); LCMS m/z 197,0 (M+H).

Bước 2: Etyl 2-clo-4-etylpyrimidin-5-carboxylat



Etyl 4-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (2,4g, 12,23mmol) được hòa tan trong $POCl_3$ (28,1g, 183mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt etyl 2-clo-4-etylpyrimidin-5-carboxylat (0,7g, 3,26mmol, hiệu suất 26,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 3H), 1,32-1,28 (m, 3H).

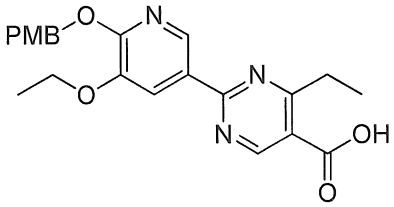
Bước 3: Etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (0,170g, 0,233mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (0,897g, 2,329mmol), etyl 2-clo-4-etylpyrimidin-5-carboxylat (0,5g, 2,329mmol) và Cs_2CO_3 (1,518g, 4,66mmol) trong 1,4-dioxan (9ml) và nước (3,00ml) được khuấy trong N_2 ở

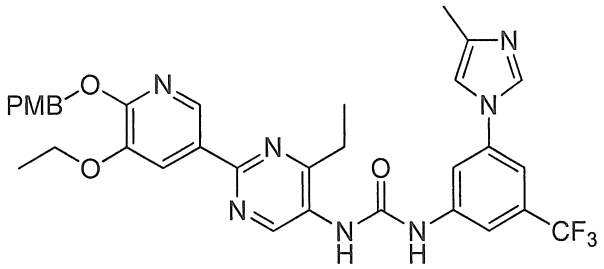
20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA =10:1, 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-carboxylat (0,7g, 1,600mmol, hiệu suất 68,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 5,50 (s, 2H), 4,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 2H), 1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); LCMS *m/z* 438,2 (M+H).

Bước 4: Axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-carboxylic



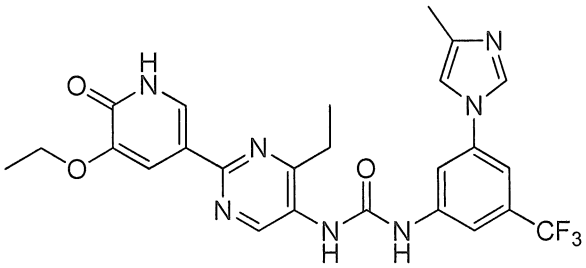
Bổ sung NaOH (5ml, 12,50mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-carboxylat (0,7g, 1,600mmol) trong MeOH (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được trung hòa bằng HCl đậm đặc đến độ pH = 7,0 trong khi khuấy. Sau đó, được lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước (10ml). Bánh lọc được làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng nhợt là axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-carboxylic (0,5g, 1,221mmol, hiệu suất 76%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,8-8,77 (m, 1H), 8,76-8,72 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,16-3,11 (m, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); LCMS *m/z* 410,1 (M+H).

Bước 5: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung DPPA (121mg, 0,440mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-carboxylic (150mg, 0,366mmol), 3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin (88mg, 0,366mmol) và Et_3N (55,6mg, 0,550mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (50mg, 0,077mmol, hiệu suất 21,07%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,74-8,72 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,98 (br. s., 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,50 (br. s., 1H), 7,41 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,91 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,42 (td, *J* = 7,3; 14,6 Hz, 6H); ES-LCMS *m/z* 648,3 (M+H).

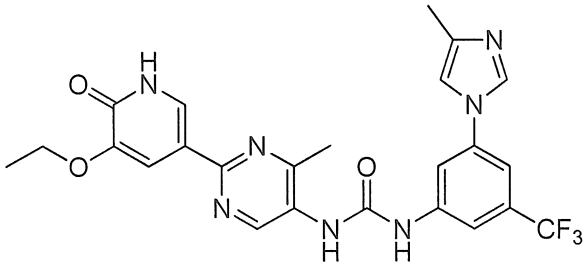
Bước 6: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



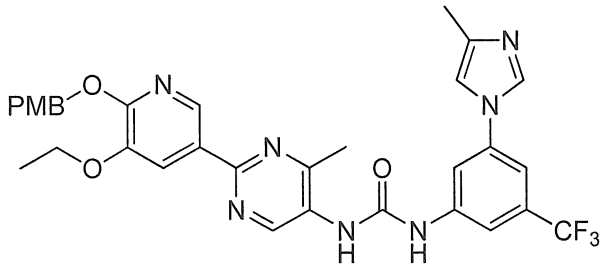
Bổ sung HCl trong MeOH (1ml, 4,00mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (50mg, 0,077mmol) trong DCM (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 25-55(B%)) để thu được chất rắn màu trắng

nhợt 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure dihydroclorua (10,25mg, 0,017mmol, hiệu suất 21,67%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95-11,87 (m, 1H), 10,44 (br. s., 1H), 9,56 (br. s., 1H), 8,98 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 8,10-7,87 (m, 4H), 7,74 (br. s., 1H), 7,59 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 528,2 (M+H).

Ví dụ 57: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



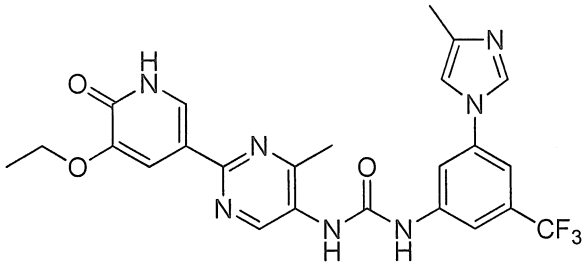
Bước 1: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (0,167g, 0,607mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,2g, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Dung dịch chứa 3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin (0,122g, 0,506mmol) trong 1ml 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp, và được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trên thiết bị bay hơi quay. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM : MeOH = 10:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (70mg, 0,110mmol, hiệu suất 21,84%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98

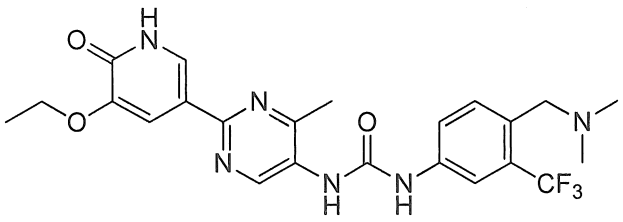
(s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H); LCMS *m/z* 634,2 (M+H).

Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



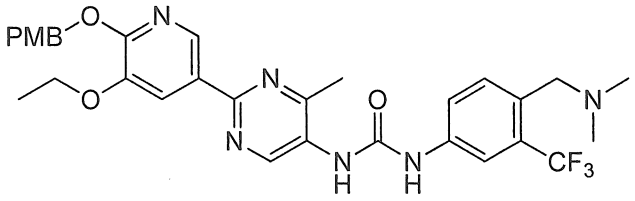
Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (70mg, 0,110mmol) trong DCM (5ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC; Cột: Gemini: C18 150*25mm*10ul; Pha động A: Nước+0,1% HCl / Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút/Thời gian chảy: 15 phút / Mô tả profil gradien: 18-48(B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure dihydroclorua (39,06mg, 0,065mmol, hiệu suất 58,5%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (br. s., 1H), 9,64 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (br. s., 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 514,1 (M+H).

Ví dụ 58: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



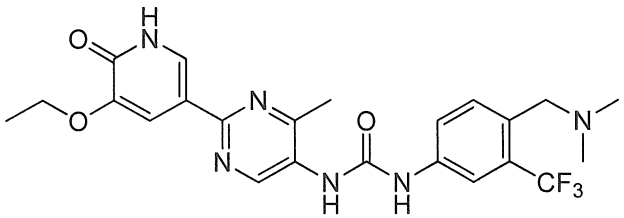
Bước 1: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-

metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (0,167g, 0,607mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,2g, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)anilin (0,088g, 0,405mmol) trong 1ml 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp, và được gia nhiệt đến 100°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (110mg, 0,180mmol, hiệu suất 35,6%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (br. s., 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 1,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 611,1 (M+H).

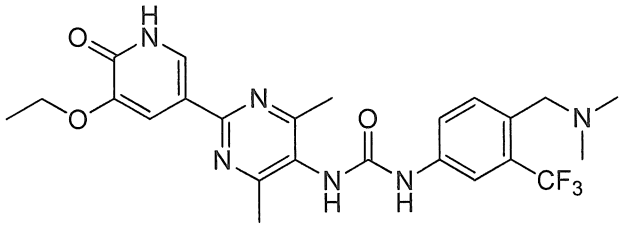
Bước 2: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



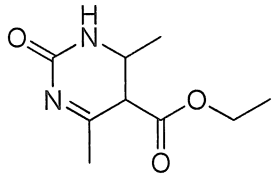
Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (110mg, 0,180mmol) trong DCM (2ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1%

HCl)/Pha động B: MeCN /Tốc độ chảy: 25ml/phút/Thời gian chảy: 15 phút/Mô tả profil gradien: 15-45(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (21,34mg, 0,037mmol, hiệu suất 20,5%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 2,1; 5,4 Hz, 2H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,18-4,15 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 491,2 (M+H).

Ví dụ 59: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)ure

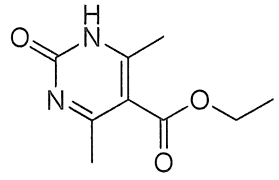


Bước 1: Etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Hỗn hợp chứa etyl 3-oxobutanoat (16,27g, 125mmol), axetaldehyt (5,51g, 125mmol), ure (7,51g, 125mmol), và nước đá AcOH (1ml, 17,47mmol) trong EtOH (35ml) được gia nhiệt đến 90°C qua đêm trong bình áp suất 350ml. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước. Chất cặn được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong không khí để thu được chất rắn màu trắng etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (12g, 60,5mmol, hiệu suất 48,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (br. s., 1H), 7,18 (br. s., 1H), 4,13 - 3,95 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); LCMS *m/z* 202,1 (M+H).

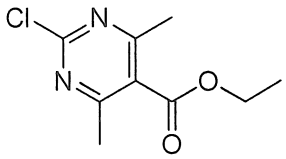
Bước 2: Etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung từng giọt etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

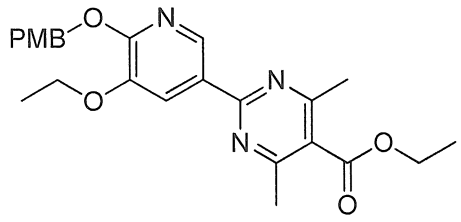
(3,5g, 17,66mmol) vào axit nitric (12ml, 17,66mmol) được khuấy trong N_2 ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được rót vào 60g nước đá, sau đó được chiết bằng EA. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Sản phẩm thu được là etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (2,6g, 13,25mmol, hiệu suất 75%). TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13,71-13,48 (m, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,56 (s, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 197,1 (M+H).

Bước 3: Etyl 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung từ từ etyl 4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-carboxylat (2,4g, 12,23mmol) vào dung dịch chứa $POCl_3$ (10,42ml, 122mmol) và DIEA (33ml, 189mmol) được khuấy trong N_2 ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,7) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng etyl 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat (1,6g, 7,45mmol, hiệu suất 60,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,43 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 215,2 (M+H).

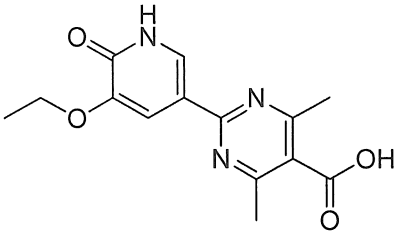
Bước 4: Etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (0,477g, 0,652mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (2,51g,

6,52mmol), etyl 2-clo-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat (1,4g, 6,52mmol) và Cs_2CO_3 (4,25g, 13,04mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) và nước (5,00ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và nước. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA =10:1, 5:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat (1,7g, 3,89mmol, hiệu suất 59,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86-8,82 (m, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 6H), 1,52 - 1,45 (m, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); LCMS *m/z* 438,2 (M+H).

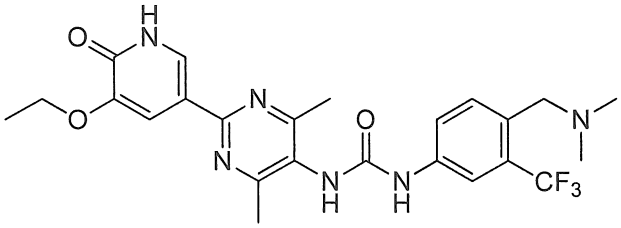
Bước 5: Axit 2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylic



Bổ sung NaOH (2,5ml, 6,25mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylat (500mg, 1,143mmol) trong THF (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được trung hòa bằng HCl đậm đặc đến độ pH = 7,0 trong khi khuấy. Sau đó được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (10ml). Bánh lọc được làm khô trong chân không để thu được chất rắn màu trắng nhợt là axit 2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylic (300mg, 1,037mmol, hiệu suất 91,0%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 6H), 1,47 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); LCMS *m/z* 290,1 (M+H).

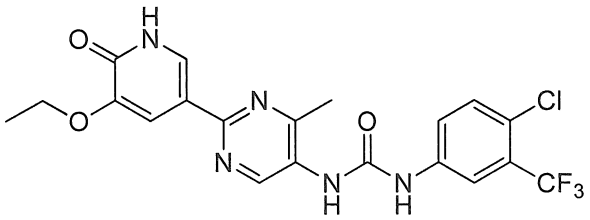
Bước 6: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-

dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)ure

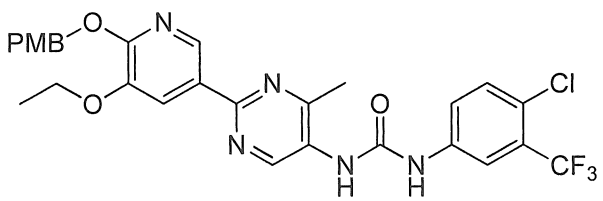


Bổ sung DPPA (171mg, 0,622mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-carboxylic (150mg, 0,519mmol), 4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl) anilin (113mg, 0,519mmol) và Et_3N (79mg, 0,778mmol) trong 1,4-dioxan (8ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 15-55(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (14,17mg, 0,024mmol, hiệu suất 4,72%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,0; 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,59 (s, 6H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 505,3 (M+H).

Ví dụ 60: 1-(4-Clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



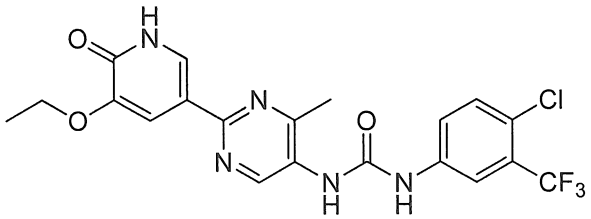
Bước 1: 1-(4-Clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,053ml, 0,379mmol) và DPPA (84mg, 0,303mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic

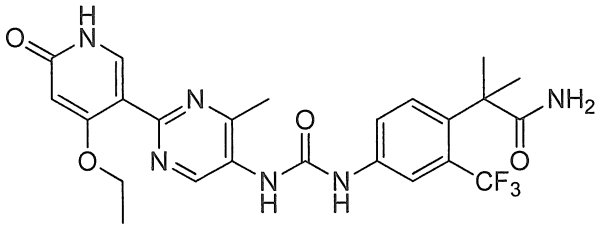
(100mg, 0,253mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 4-clo-3-(triflometyl)anilin (39,6mg, 0,202mmol) trong 1ml 1,4-dioxan (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong khi khuấy trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (70mg, 0,088mmol, hiệu suất 34,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,44-1,41 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 588,0 (M+H).

Bước 2: 1-(4-Clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

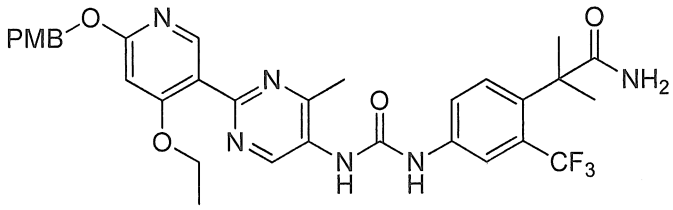


Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (70mg, 0,088mmol) trong DCM (2ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl)/Pha động B: MeCN /Tốc độ chảy: 25ml/phút/Thời gian chảy: 15 phút/Mô tả profil gradien: 40-70(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure hydroclorua (35,11mg, 0,069mmol, hiệu suất 78%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 467,9 (M+H).

Ví dụ 61: 2-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit

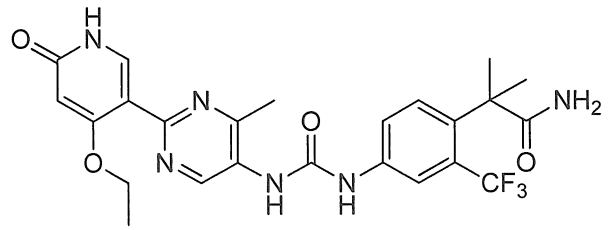


Bước 1: 2-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit



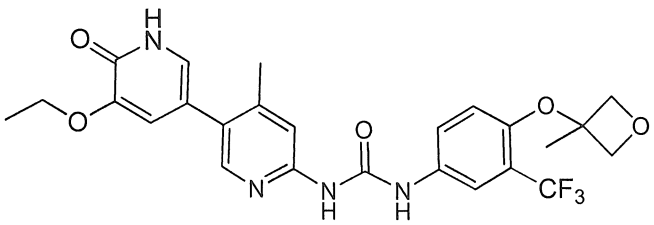
Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (0,167g, 0,607mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,2g, 0,506mmol) trong dioxan (5ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit (0,125g, 0,506mmol) trong 1ml 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong khi khuấy trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 2-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl) phenyl)-2-metylpropanamit (25mg, 0,039mmol, hiệu suất 7,74%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,14-4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,37-1,35 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 639,2 (M+H).

Bước 2: 2-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit

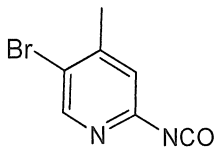


Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit (25mg, 0,039mmol) trong DCM (3ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 20-50(B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 2-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit hydroclorua (9,34mg, 0,017mmol, hiệu suất 43,0%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,35 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)ES-LCMS *m/z* 519,1 (M+H).

Ví dụ 62: 1-(5'-etoxy-4-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

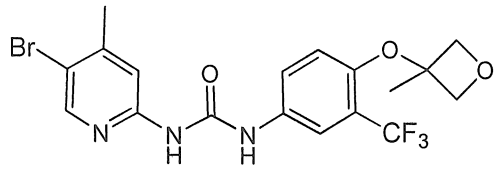


Bước 1: 5-brom-2-isoxyanato-4-metylpyridin



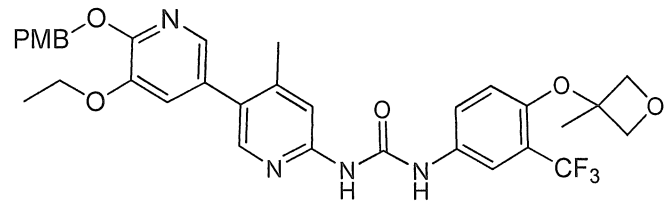
Bổ sung triphosgen (278mg, 0,936mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-4-metylpyridin-2-amin (500mg, 2,67mmol) trong THF (6ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ.

Bước 2: 1-(5-brom-4-metylpyridin-2-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung 5-brom-2-isoxyanato-4-metylpyridin (500mg, 1,831mmol) vào dung dịch chứa 4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)anilin (453mg, 1,831mmol), DMAP (11,18mg, 0,092mmol) và Et_3N (0,765ml, 5,49mmol) trong THF (8ml) được khuấy trong N_2 ở 40°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40 °C trong 1 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu vàng 1-(5-brom-4-metylpyridin-2-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (500mg, 0,880mmol, hiệu suất 48,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,92 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* (M+H) 459,8; 461,9.

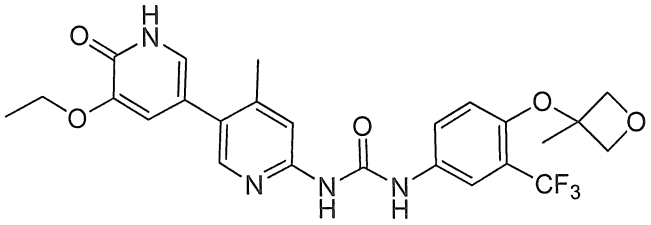
Bước 3: 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (11,92mg, 0,016mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (126mg, 0,326mmol), 1-(5-brom-4-metylpyridin-2-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (150mg, 0,326mmol) và Cs_2CO_3 (265mg, 0,815mmol) trong DMF (12ml) và nước (4,00ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Bình phản ứng được gắn kín và được gia nhiệt trong CEM Discover sử dụng 100W ban đầu đến 130°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh phản ứng được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC (DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0,7) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-

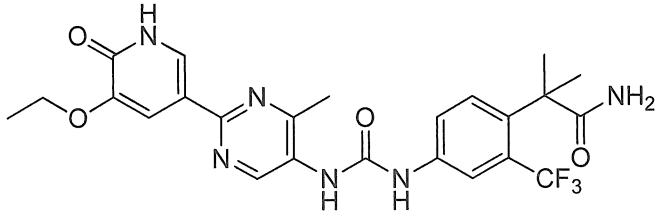
((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (70mg, 0,068mmol, hiệu suất 20,85%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (br, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 2H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,92 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 639,2 (M+H).

Bước 4: 1-(5'-etoxy-4-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure

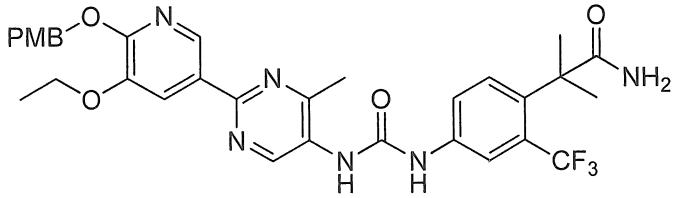


Bổ sung TFA trong DCM (3ml, 4,46mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hợp chất 1-(5'-etoxy-6'-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-metyl-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (70mg, 0,110mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế ($MeCN/H_2O$ là chất rửa giải, điều kiện bazơ) để thu được chất rắn màu trắng 1-(5'-etoxy-4-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure (26mg, 0,049mmol, hiệu suất 44,8%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f 0,3): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,70-6,67 (m, 2H), 6,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,53 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 519,2 (M+H).

Ví dụ 63: 2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit

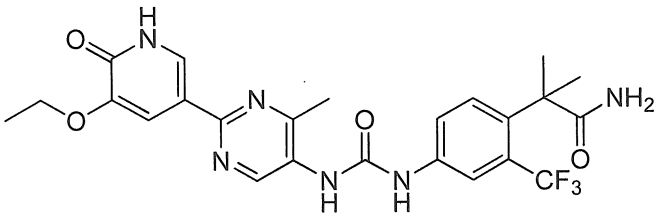


Bước 1: 2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit



Bổ sung Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) và DPPA (0,167g, 0,607mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,2g, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Dung dịch chứa 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit (0,125g, 0,506mmol) trong 1ml 1,4-dioxan được bổ sung vào hỗn hợp, và được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trên máy bay hơi quay. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM : MeOH = 10:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng 2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit (0,15g, 0,235mmol, hiệu suất 46,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H) 8,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 6,94-6,92 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,47 (s, 6H), 1,35-1,33 (m, 3H); LCMS *m/z*: 639,8 (M+H).

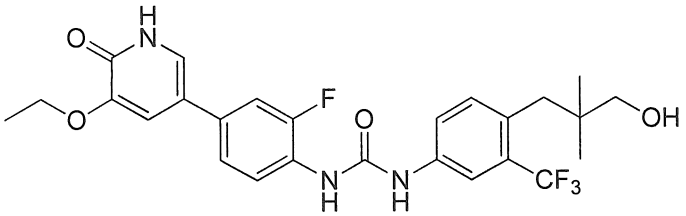
Bước 2: 2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit



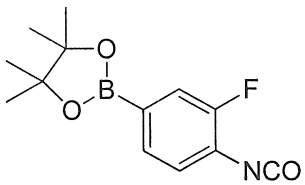
Bổ sung HCl trong MeOH (0,5ml, 2,000mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit (150mg, 0,235mmol) trong DCM (5ml) được khuấy trong môi trường N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC/Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 17-47(B%)) để thu

được chất rắn màu trắng nhợt 2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit hydroclorua (69,57mg, 0,121mmol, hiệu suất 51,6%). TLC (DCM/MeOH = 5:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 2H), 4,19 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,50 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 519,1 (M+H).

Ví dụ 64: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

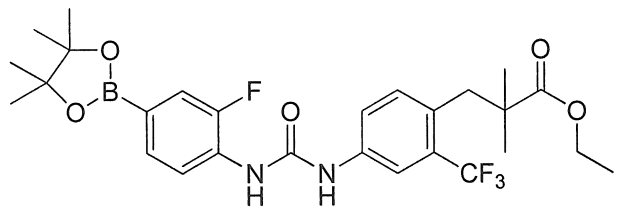


Bước 1: 2-(3-Flo-4-isoxyanatophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan



Hỗn hợp chứa 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (450mg, 1,898mmol) trong THF (10mL) được bổ sung triphosgen (225mg, 0,759mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được 2-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (478mg, 1,733mmol, hiệu suất 91%).

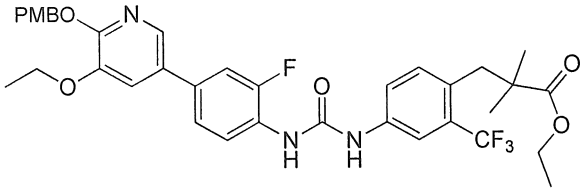
Bước 2: Etyl 3-(4-(3-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenyl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



Bổ sung Et_3N (0,440ml, 3,16mmol) và etyl 3-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (456mg, 1,578mmol) vào hỗn hợp chứa 2-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (415mg, 1,578mmol) trong

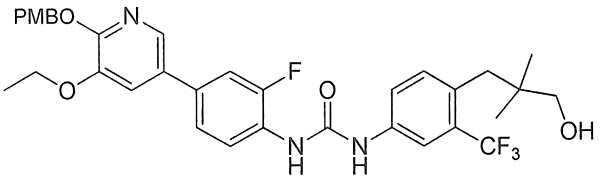
THF (20mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (PE/EA = 3:1, R_f 0,2) để thu được etyl 3-(4-(3-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (857mg, 1,341mmol, hiệu suất 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54(d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,29-1,25 (m, 3H); 1,23 (s, 6H), ES-LCMS *m/z* 553,1(M+H).

Bước 3: 3-(4-(3-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl) ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat



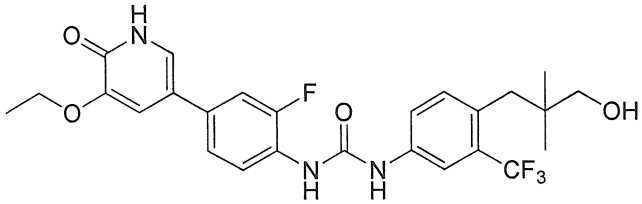
Bổ sung 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (100mg, 0,296mmol), $PdCl_2$(dppf) (19,87mg, 0,027mmol) và Cs_2CO_3 (177mg, 0,543mmol) vào hỗn hợp chứa etyl 3-(4-(3-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (150mg, 0,272mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) trong môi trường N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc, và chất lọc được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC để thu được etyl 3-(4-(3-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-2-flophenyl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (104mg, 0,133mmol, hiệu suất 49,1%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,11-8,05 (m, 1H), 7,85 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 4H), 7,17(d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,05 (s, 2H), 1,40-1,39 (m, 3H), 1,38-1,37 (m, 3H), 1,25 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 564,2 (M-PMB+H).

Bước 4: 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung LAH (4,44mg, 0,117mmol) trong môi trường N_2 vào hỗn hợp chứa etyl 3-(4-(3-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2,2-dimetylpropanoat (80mg, 0,117mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong môi trường H_2 trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng TLC (PE/EA = 2:1, R_f 0,2) để thu được 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (30mg, 0,042mmol, hiệu suất 35,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,11-8,07 (m, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37-7,32 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,99-6,77 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,07-4,02 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,38-1,34 (m, 3H), 1,22 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 522,0(M-PMB+H).

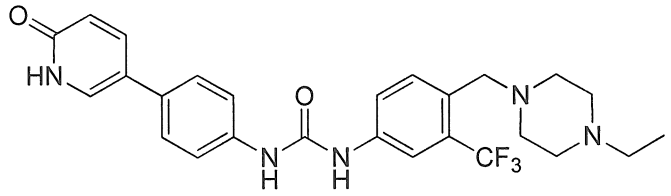
Bước 5: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



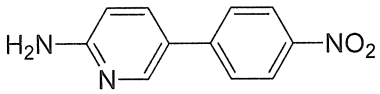
Bổ sung Pd/C (4,98mg, 0,047mmol) trong môi trường N_2 vào hỗn hợp chứa 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (30mg, 0,047mmol) trong MeOH (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong môi trường H_2 trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (2,79mg, 5,26µmol, hiệu suất 11,24%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,15-8,13 (m, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 4,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,84 (s, 6H); ES-LCMS

m/z 522,2 (M+H).

Ví dụ 65: 1-(4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure

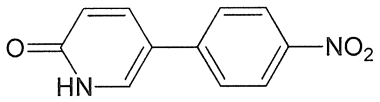


Bước 1: 4-((1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin



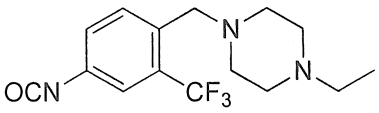
Hỗn hợp chứa axit 5-brompyridin-2-amin (2g, 11,56mmol), (4-nitrophenyl)boronic (1,930g, 11,56mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,423g, 0,578mmol), Cs_2CO_3 (7,53g, 23,12mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và nước (5ml) được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ trong vi sóng. Sau đó, hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn mà được chiết bằng DCM (20ml x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được chất cặn mà được tinh chế qua sắc ký cột để thu được 5-(4-nitrophenyl)pyridin-2-amin (1g, 4,65mmol, hiệu suất 40,2%); ES-LCMS *m/z* 216,1 (M+1).

Bước 2: 5-(4-Nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on



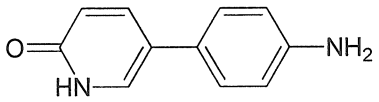
Bổ sung $NaNO_2$ (20,10ml, 2 M, 40,2mmol) ở 0°C vào hỗn hợp chứa 5-(4-nitrophenyl)pyridin-2-amin (1g, 4,65mmol) trong H_2SO_4 (33,2ml, 3,5 M, 116mmol). Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa, hỗn hợp này được rót vào nước đá và được chiết bằng DCM (200ml x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được 5-(4-nitrophenyl)pyridin-2(1H)-on (800mg, 3,70mmol, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30-8,27 (dd, *J* = 8,8; 2,8 Hz, 2H), 8,02 (dd, *J* = 9,2; 2,8 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 6,68-6,65 (m, 1H); ES-LCMS *m/z* 217,1 (M+H).

Bước 3: 1-(2-Flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-3-(4-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



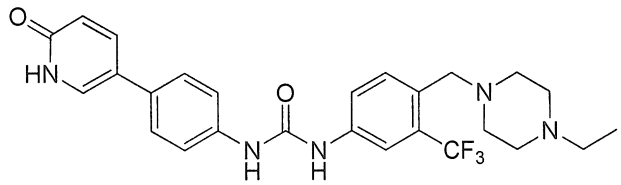
Bổ sung triphosgen (27,3mg, 0,092mmol) vào hỗn hợp chứa 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin (80mg, 0,278mmol) trong THF (10ml), sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C trong 30 phút, hỗn hợp này được cô để thu được 1-etyl-4-(4-isoxyanato-2-(triflometyl)benzyl)piperazin (84mg, 0,268mmol, hiệu suất 96%).

Bước 4: 5-(4-Aminophenyl)pyridin-2(1H)-on



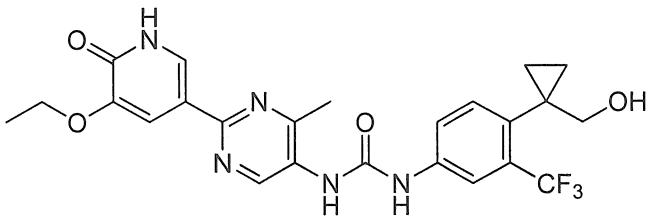
Hỗn hợp chứa 5-(4-nitrophenyl)pyridin-2(1*H*)-on (800mg, 3,70mmol), niken (21,72mg, 0,370mmol) trong MeOH (20ml) được khuấy qua đêm ở 20psi trong môi trường hydro. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô để thu được 5-(4-aminophenyl)pyridin-2(1H)-on (400mg, 2,148mmol, hiệu suất 58,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88-7,85 (dd, *J* = 8,8; 2,8 Hz, 1H), 7,58-7,57 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,62-6,59 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H); ES-LCMS *m/z* 187,1 (M+H).

Bước 5: 1-(4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure

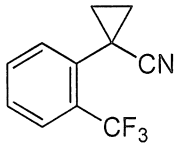


Hỗn hợp chứa 5-(4-aminophenyl)pyridin-2-ol (50mg, 0,269mmol), 5-(4-aminophenyl)pyridin-2-ol (50mg, 0,269mmol), Et_3N (0,075ml, 0,537mmol) trong THF (10ml) được khuấy trong qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure dihydroclorua (119,55mg, 0,209mmol, hiệu suất 78%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (dd, *J* = 9,2; 2,4 Hz, 1H), 8,41-8,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17-8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,66 (s, 4H), 7,32-7,29 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,88-3,70 (m, 8H), 3,40-3,34 (m, 2H), 1,43 (t, *J* = 7,20 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 500,1 (M+H).

Ví dụ 66: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua

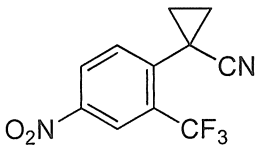


Bước 1: 1-(2-(Triflometyl)phenyl)xyclopropancarbonitril



Dung dịch chứa 2-(2-(triflometyl)phenyl)axetonitril (7g, 37,8mmol), *N*-benzyl-*N*,*N*-dietyletanaminium clorua (0,172g, 0,756mmol), 1-brom-2-cloetan (8,13g, 56,7mmol) được gia nhiệt đến 50°C. Sau đó, NaOH (9,07g, 227mmol) trong nước (10ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp trên ở 50°C, hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến 25°C, được rót vào 150ml nước, được chiết bằng DCM (150ml ×2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(2-(triflometyl)phenyl) xyclopropancarbonitril (8g, 36,0mmol, hiệu suất 95%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 212 (M+1).

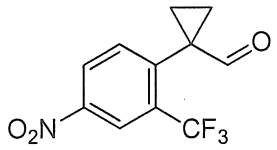
Bước 2: 1-(4-Nitro-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbonitril



Bổ sung từng giọt axit kali nitroperoxous (4,07g, 40,2mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 1-(2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbonitril (8,5g, 40,2mmol) trong H_2SO_4 (40ml), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 20 phút. Hỗn hợp này được rót vào 100ml nước đá/nước, được chiết bằng DCM (100ml × 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbonitril (9g, 26,0mmol, hiệu suất 64,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8,57 (d, *J* = 2,2 Hz,

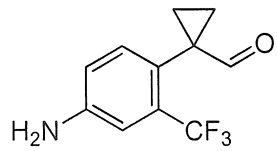
1H), 8,49 (dd, *J* = 2,3; 8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H).

Bước 3: 1-(4-Nitro-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbaldehyt



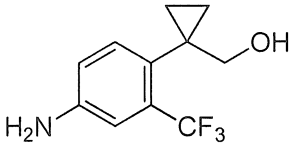
Bổ sung từng phần DIBAl-H ở -78°C vào dung dịch chứa 1-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbonitril (8g, 31,2mmol) trong DCM (100ml), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào 50ml dung dịch HCl 2N, được chiết bằng DCM (150ml ×2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng khan Na_2SO_4khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbaldehyt (8g, 24,69mmol, hiệu suất 79%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 2,3; 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 202 (M+1).

Bước 4: 1-(4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbaldehyt



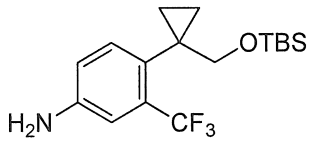
Hỗn hợp chứa 1-(4-nitro-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbaldehyt (8g, 30,9mmol), Pd/C (3,28g, 30,9mmol) trong MeOH (100ml) được khuấy trong 2 giờ trong môi trường hydro ở 25°C. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô được tinh chế bằng sắc ký cột silica (20% EA:80% PE, cột silica 80g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EA : PE = 1:2, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl) xyclopropancarbaldehyt (3,5g, 12,22mmol, hiệu suất 39,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 9,01 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,82 (dd, *J* = 2,1; 8,3 Hz, 1H), 1,58 (br. s., 2H), 1,38 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H); ES-LCMS *m/z* 230 (M+1).

Bước 5: (1-(4-Amino-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)metanol



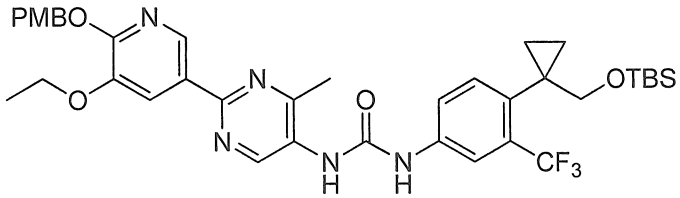
Bổ sung từng phần $NaBH_4$ (1,321g, 34,9mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa 1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropancarbaldehyt (4g, 17,45mmol) trong MeOH (50ml), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô, 20ml nước được bổ sung vào, được chiết bằng DCM (50ml × 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)metanol (3,1g, 12,07mmol, hiệu suất 69,1%) : ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2,2; 8,4 Hz, 1H), 3,49 (br. s., 2H), 0,90-0,83 (m, 2H), 0,80-0,73 (m, 2H); ES-LCMS *m/z* 232 (M+1).

Bước 6: 4-(1-(((*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)anilin



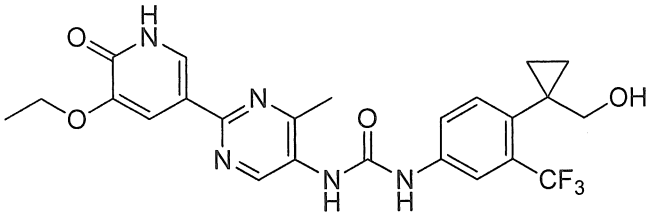
Bổ sung TBSCl (1,506g, 9,99mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)xyclopropyl)metanol (2,1g, 9,08mmol), 1H-imidazol (1,546g, 22,71mmol) trong DCM (30ml), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào 50ml nước, được chiết bằng DCM (50ml ×2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được chất cặn mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica (20% EA:80% PE, cột silica 24g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (EA : PE = 1:2, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất dầu màu vàng nhạt 4-(1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy) metyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)anilin (2,5g, 6,51mmol, hiệu suất 71,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,2; 8,4 Hz, 1H), 3,72 (br. s., 2H), 1,02-0,99 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,89 (s, 2H), 0,00 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 346 (M+1).

Bước 7: 1-(4-(1-(((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl) phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung từng phần DPPA (77mg, 0,278mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,253mmol), Et_3N (0,053ml, 0,379mmol) trong 1,4-dioxan (10ml), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 20 phút. 4-(1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)anilin (96mg, 0,278mmol) được bổ sung vào hỗn hợp trên và được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào 20ml nước, được chiết bằng DCM (50ml ×2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM : MeOH = 20:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(1-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (50,0mg, 0,047mmol, hiệu suất 18,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 9,16 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 3H), 3,75 (br. s., 2H), 2,68 (s, 3H), 1,61 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 738 (M+1).

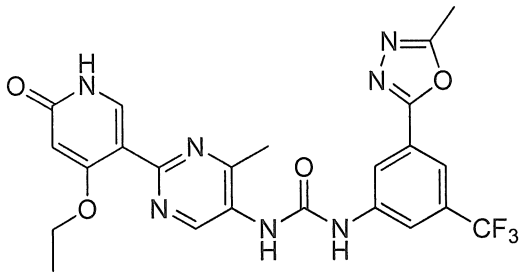
Bước 8: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure hydroclorua



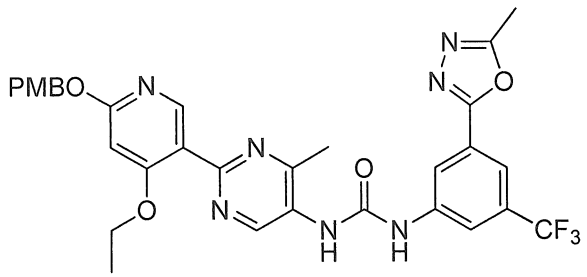
Dung dịch chứa 1-(4-(1-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl) phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (50mg, 0,068mmol) trong TFA trong DCM (20%, 10ml) được

khuấy trong 30 phút. Sau đó, dung dịch này được cô, chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC/Cột:Gemini C18 150*25mm*10ul /Pha động A: nước (Nước+0,1% HCl)/Pha động B: MeCN/ gradien: 30-60(B%)/ Tốc độ chảy: 25ml/phút/Thời gian chảy: 15 phút) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl) ure hydroclorua (6,71mg, 0,012mmol, hiệu suất 18,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*4) δ 9,09 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,54 (br. s., 2H), 2,58 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (s, 2H), 0,87 (br. s., 2H); ES-LCMS *m/z* 504,1 (M+H).

Ví dụ 67: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



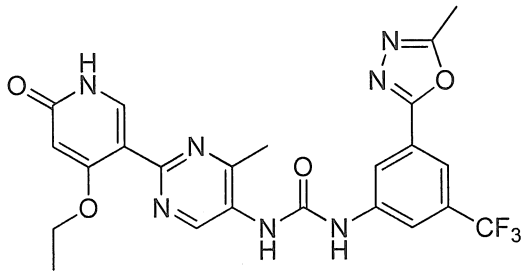
Bước 1: 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung từng phần DPPA (77mg, 0,278mmol) ở 25°C vào dung dịch chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,253mmol), Et_3N (0,053ml, 0,379mmol) trong 1,4-dioxan (10ml), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong 20 phút. 3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)anilin (67,7mg, 0,278mmol) được bổ sung vào hỗn hợp trên và được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào 20ml nước, được chiết bằng DCM (50ml × 2). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM : MeOH =

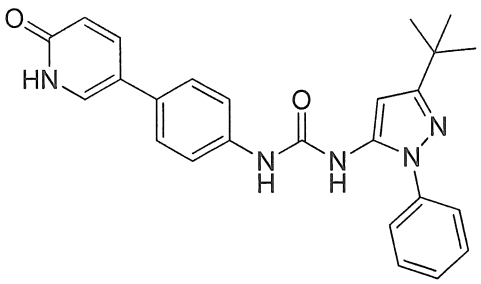
20:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)phenyl) ure (20mg, 0,031mmol, hiệu suất 12,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 9,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 5,97-5,94 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 4,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,37-1,33 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 738 (M+1).

Bước 2: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure

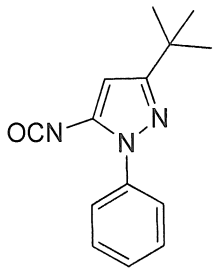


Hỗn hợp chứa 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (25mg, 0,039mmol), Pd/C (4,19mg, 0,039mmol) trong MeOH (10ml) được khuấy trong 2 giờ trong môi trường khí cầu H_2 ở 25°C. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và chất lọc được cô để thu được chất cặn mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ:Gilson 215/Cột: Gemini C18 10u 150*25mm /Pha động A: Nước(0,01mol/L $(NH_4)HCO_3$)/Pha động B: MeCN(neutral)/ gradien: 20-50(B%)/Tốc độ chảy: 25ml/phút) để thu được 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (4,08mg, 7,64μmol, hiệu suất 19,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,44-11,33 (m, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,01 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 515,8 (M+H).

Ví dụ 68: 1-(3-(*tert*-Butyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure

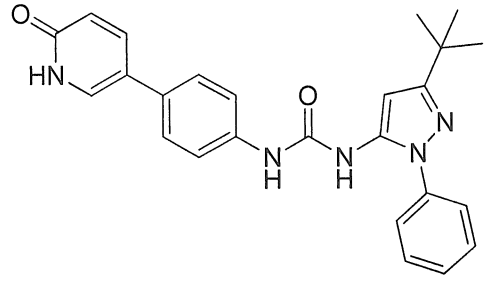


Bước 1: 3-(4-Isoxyanato-2-(triflometyl)phenoxy)-3-metyloxetan



Bổ sung triphosgen (45,5mg, 0,153mmol) vào hỗn hợp chứa 3-(tert-butyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-amin (100mg, 0,464mmol), $NaHCO_3$ (195mg, 2,322mmol) trong DCM (10ml) và H_2O (10ml) ở 0°C. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, hỗn hợp này được chiết bằng DCM (20ml x 2), được làm khô bằng Na_2SO_4, được cô để thu được 3-(*tert*-butyl)-5-isoxyanato-1-phenyl-1H-pyrazole (40mg, 0,166mmol, hiệu suất 35,7%).

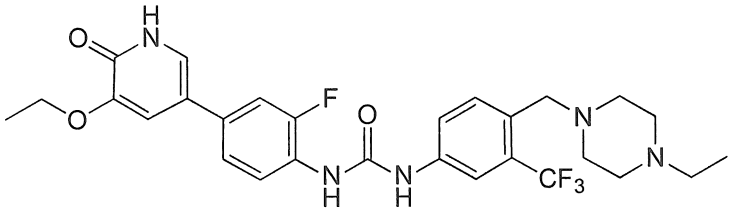
Bước 2: 1-(3-(*tert*-Butyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure



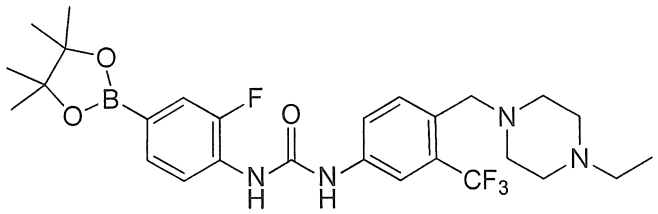
Bổ sung Et_3N (0,046ml, 0,332mmol) vào hỗn hợp chứa 5-(4-aminophenyl)pyridin-2(1H)-on (30,9mg, 0,166mmol) và 3-(*tert*-butyl)-5-isoxyanato-1-phenyl-1*H*-pyrazole (40mg, 0,166mmol) trong THF (15ml). Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 60 phút, Sau đó hỗn hợp này được cô để thu được chất cặn mà được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 1-(3-(*tert*-butyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure (15,87mg, 0,037mmol, hiệu suất 22,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31-8,28 (dd, J = 9,20, 2,80 Hz, 1H), 8,08-8,07 (d, J = 2,80 Hz,

1H), 7,75-7,73 (m, 3H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 1,45 (s, 9H);.ES-LCMS *m/z* 428,2 (M+H).

Ví dụ 69: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



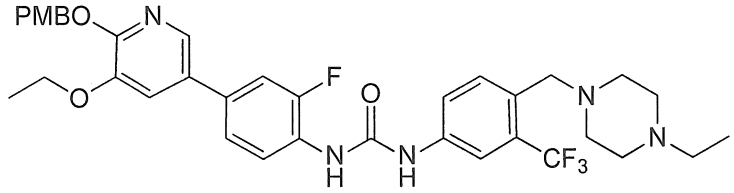
Bước 1: 1-(4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ure



Bổ sung triphosgen (219mg, 0,738mmol) vào dung dịch chứa 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (500mg, 2,109mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 70°C. Sau 30 phút, phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 2-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (520mg, 1,977mmol, hiệu suất 94%). Bổ sung dung dịch chứa 2-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (520mg, 1,977mmol) ở 70°C vào dung dịch chứa 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)anilin (568mg, 1,977mmol), Et_3N (0,827ml, 5,93mmol) và DMAP (24,15mg, 0,198mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (100ml) và được rửa bằng H_2O (30ml) và nước muối (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 20/1) để thu được 1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ure (0,67g, 0,851mmol, hiệu suất 43,0%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17-8,14 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,60 (s,

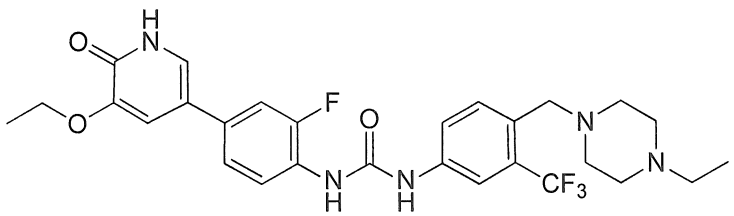
2H), 2,52-2,47 (m, 8H), 1,33 (s, 12H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z m/z 551,2 (M+H).

Bước 2: 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Dung dịch chứa 1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)ure (0,67g, 1,217mmol), 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (0,412g, 1,217mmol), sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,099g, 0,122mmol) và Cs_2CO_3 (0,793g, 2,435mmol) trong 1,4-dioxan (12ml) và nước (4ml) được khuấy ở 110°C qua đêm trong môi trường nitơ. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong EA (120ml) và được rửa bằng H_2O (40ml) và nước muối (40ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 30/1 đến 20/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 10/1) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu nâu 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (0,53g, 0,638mmol, hiệu suất 52,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 5H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,17-4,11 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67-3,65 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 8H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12-1,08 (m, 3H); ES-LCMS m/z 682,2 (M+H).

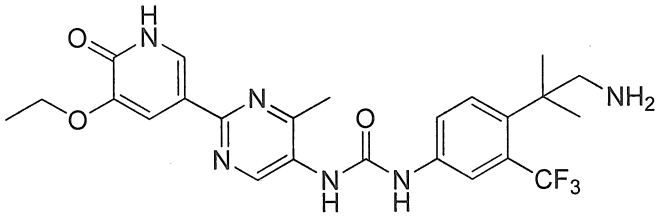
Bước 3: 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



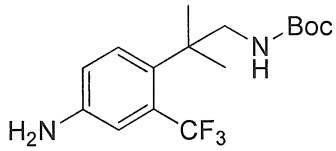
Dung dịch chứa 1-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-

(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (0,53g, 0,777mmol) trong HCl trong MeOH (10ml) được khuấy ở 25°C. Sau khi phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không và chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure dihydroclorua (293,81mg, 0,459mmol, hiệu suất 59,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 4,24-4,18 (m, 4H), 3,76-3,25 (m, 8H), 3,12 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 562,1 (M+H).

Ví dụ 70: 1-(4-(1-Amino-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua



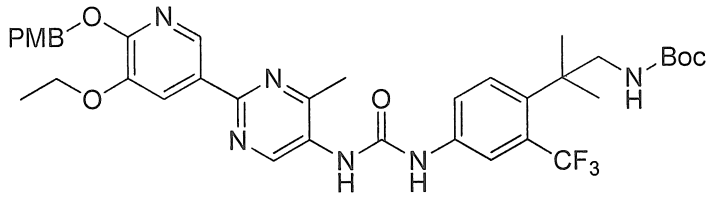
Bước 1: tert-Butyl (2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropyl)carbamat



Bổ sung Boc_2O (2,238ml, 9,64mmol) và Raney Ni (0,514g, 8,76mmol, 50% trong H_2O) vào huyền phù chứa 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril (2g, 8,76mmol) trong MeOH (20ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro (15psi) ở 28°C trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc, được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1, Silicagel = 3g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt tert-butyl (2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropyl)carbamat (2,1g, 6,09mmol, hiệu suất 69,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35-7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,79-6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,78 (br. s., 2H), 3,43-3,42 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,40 (s, 15H); ES-LCMS *m/z* 355,1

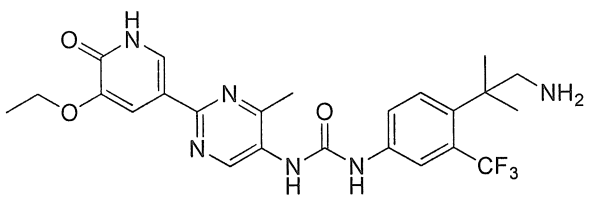
(M+23H).

Bước 2: tert-Butyl (2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropyl)carbamat



Bổ sung Et_3N (0,317ml, 2,276mmol) và DPPA (313mg, 1,138mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (300mg, 0,759mmol) và tert-butyl (2-(4-amino-2-(triflometyl) phenyl)-2-metylpropyl)carbamat (252mg, 0,759mmol) trong 1,4-Dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt tert-butyl (2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropyl)carbamat (125mg, 0,138mmol, hiệu suất 18,19%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,42-7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,93-6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,19-4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H),), 3,79 (s, 3H), 3,37 (s., 2H), 2,57 (m, 3H), 1,52-1,26 (m, 18H); ES-LCMS *m/z* 725,2 (M+H).

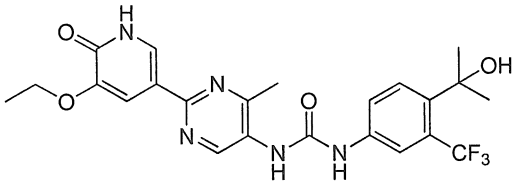
Bước 3: 1-(4-(1-Amino-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua



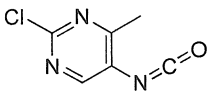
Bổ sung TFA (6,64ml, 8,62mmol)(10% trong DCM) vào huyền phù chứa tert-butyl (2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropyl)carbamat (125mg, 0,172mmol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được

cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 12-42(B%)) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (70,82mg, 0,122mmol, hiệu suất 70,6%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,15-8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 4,20-4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,52-1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 505,2 (M+H).

Ví dụ 71: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

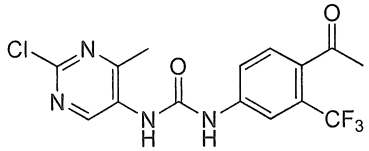


Bước 1: 2-Clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin



Bổ sung triphosgen (140mg, 0,470mmol) vào huyền phù chứa 2-clo-4-metylpyrimidin-5-amin (150mg, 1,045mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô. Sản phẩm thu được 2-clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin (170mg, 1,003mmol, hiệu suất 96%). TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,5); ES-LCMS m/z 202,0 (M+MeOH+H).

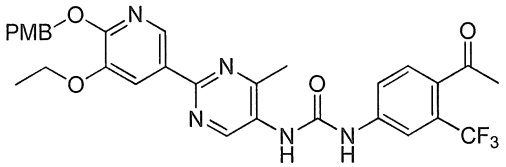
Bước 2: 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Huyền phù chứa 1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)etanon (213mg, 1,048mmol) trong

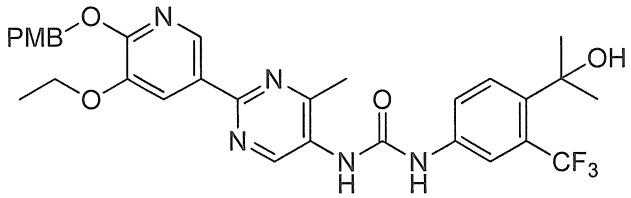
THF (5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clo-5-isoxyanato-4-metylpyrimidin (178mg, 1,048mmol) trong THF (5ml). Et_3N (0,365ml, 2,62mmol) và DMAP (12,81mg, 0,105mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được giữ ở 60°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (110mg, 0,295mmol, hiệu suất 28,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06-9,05 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 373,0 (M+H).

Bước 3: 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



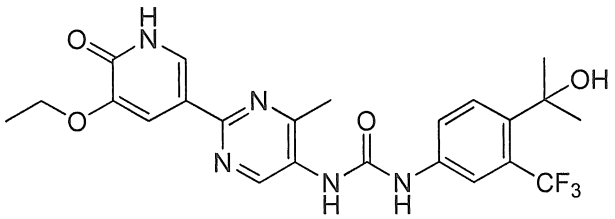
Bổ sung 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (114mg, 0,295mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-clo-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (110mg, 0,295mmol) trong DMF (2,4ml) và nước (0,800ml). Cs_2CO_3 (240mg, 0,738mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20,71mg, 0,030mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được giữ ở 110°C trong 15 phút trong điều kiện vi sóng. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (120mg, 0,201mmol, hiệu suất 68,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98-7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,62 (m, 3H), 7,41-7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,18-4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,59-2,55 (m, 6H), 1,45-1,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 596,1 (M+H).

Bước 4: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung MeMgBr (3,36ml, 10,07mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 1-(4-axetyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (120mg, 0,201mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được giữ ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được làm dừng phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa, được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (21mg, 0,029mmol, hiệu suất 14,48%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08-8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,41-7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92-6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,18-4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,59 (s 6H), 1,45-1,41 (m, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 612,2 (M+H).

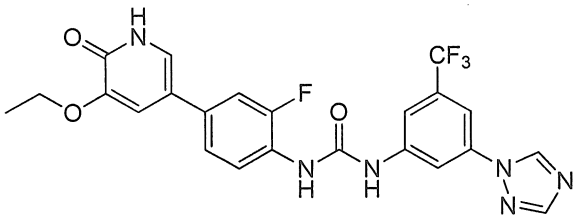
Bước 5: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



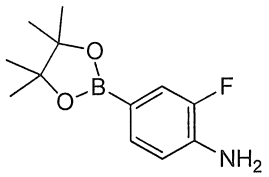
Bổ sung Pd/C (3,65mg, 0,034mmol, 10%) vào huyền phù chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (21mg, 0,034mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro (15psi) ở 26°C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa

giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu trắng 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxyprop-an-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (9,63mg, 0,020mmol, hiệu suất 57,1%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (br. s., 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (br. s., 1H), 7,90-7,88 (dd, J = 2,0; 8,4 Hz, 2H), 7,62-7,57 (m, 3H), 5,01 (s, 1H), 4,03-3,98 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,49 (s, 6H), 1,35-1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 492,1 (M+H).

Ví dụ 72: 1-(3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure hydroclorua

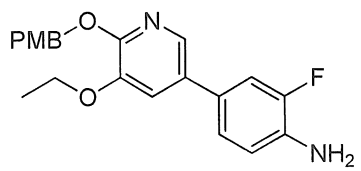


Bước 1: 2-Flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin



Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (7,70g, 10,53mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-2-floanilin (40g, 211mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (64,1g, 253mmol) và KOAc (41,3g, 421mmol) trong 1,4-dioxan (500ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không để thu được 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (44g, 158mmol, hiệu suất 74,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 1,30 (s, J = 3,6 Hz, 12H); ES-LCMS *m/z* 238,1 (M+H).

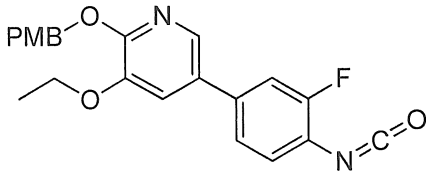
Bước 2: 4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-floanilin



Bổ sung 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin (5g, 14,78mmol), Cs_2CO_3 (9,63g, 29,6mmol) và $PdCl_2$(dppf) (1,082g, 1,478mmol) vào hỗn hợp chứa 5-brom-3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (5g, 14,78mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và

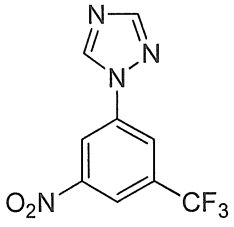
nước (10,0ml). Hỗn hợp này được khuấy trong N_2 ở 110°C trong 16 giờ. Sau đó, chất cặn của phản ứng được lọc và chất lọc được cô, rồi được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 8/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 8/1, R_f 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu trắng 4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-floanilin (4g, 9,77mmol, hiệu suất 66,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 369,1 (M +H).

Bước 3: 3-etoxy-5-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin



Huyền phù chứa 4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-floanilin (193,76mg, 0,526mmol) trong THF (10ml) được bổ sung vào dung dịch chứa triphosgen (70,2mg, 0,237mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp được giữ ở 60°C trong 5 phút. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô. Sản phẩm thu được là 3-etoxy-5-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (195mg, 0,494mmol, hiệu suất 94%). TLC (PE/EA = 5/1, R_f 0,5): ES-LCMS *m/z* 307,0 (M-87H).

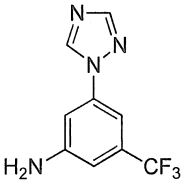
Bước 4: 1-(3-Nitro-5-(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-trazol



Bổ sung 1*H*-1,2,4-trazol (0,396g, 5,74mmol) vào dung dịch chứa 1-flo-3-nitro-5-(triflometyl)benzen (1g, 4,78mmol) trong DMF (15ml). Cs_2CO_3 (3,12g, 9,56mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được giữ ở 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký

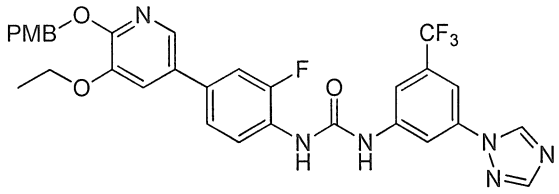
cột silica (PE/EA = 5/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(3-nitro-5-(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-trazol (690mg, 2,67mmol, hiệu suất 55,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 259,0 (M+H).

Bước 5: 3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin



Bổ sung Pd/C (284mg, 2,67mmol, 10%) vào huyền phù chứa 1-(3-nitro-5-(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-trazol (690mg, 2,67mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro (15psi) ở 26 °C trong 2 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô. Sản phẩm thu được 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin (571mg, 2,502mmol, hiệu suất 94%) ở dạng chất rắn màu trắng. TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0,3): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,93 (s, 1H); ES-LCMS *m/z* 229,1 (M+H).

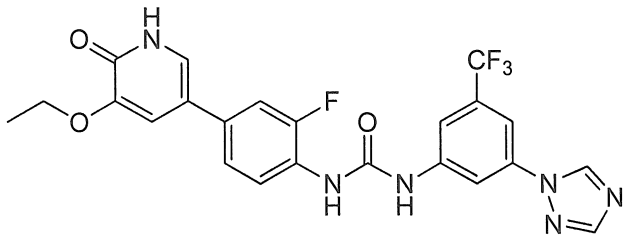
Bước 6: 1-(3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure



Bổ sung 3-etoxy-5-(3-flo-4-isoxyanatophenyl)-2-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin (208mg, 0,526mmol) vào huyền phù chứa 3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)anilin (100mg, 0,438mmol) trong THF (10ml). Et_3N (0,153ml, 1,096mmol) và DMAP (5,35mg, 0,044mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được giữ ở 60°C trong 10 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0,4) để thu được chất

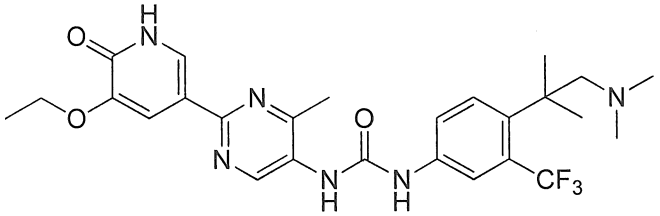
rắn màu vàng nhạt 1-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure (102mg, 0,164mmol, hiệu suất 37,4%): ES-LCMS *m/z* 623,1 (M+H).

Bước 7: 1-(3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure hydroclorua

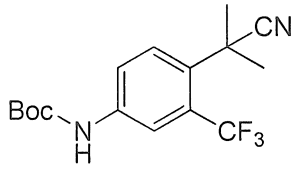


Bổ sung Pd/C (10,26mg, 0,096mmol, 10%) vào huyền phù chứa 1-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure (30mg, 0,048mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro (15psi) ở 26°C trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN/H_2O là chất rửa giải, điều kiện axit) để thu được chất rắn màu trắng nhợt là 1-(3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure hydroclorua (16,88mg, 0,031mmol, hiệu suất 65,0%). TLC (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,12–8,07 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92-7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,55 (dd, *J* = 12,8; 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,40 (dd, *J* = 8,8; 2,0 Hz, 1H), 7,33-7,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,15-7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,09-4,04 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,36-1,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 503,0 (M+H).

Ví dụ 73: 1-(4-(1-(Dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua

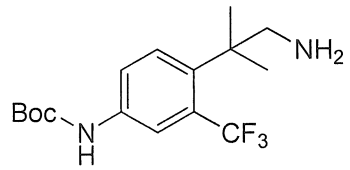


Bước 1: tert-Butyl (4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamat



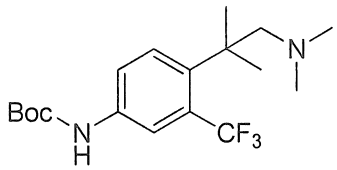
Bổ sung Boc_2O (3,05ml, 13,15mmol) vào huyền phù chứa 2-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropannitril (2g, 8,76mmol) trong EtOH (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 28°C trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 5:1, Silicagel = 3g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt tert-butyl (4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamat (2,8g, 6,40mmol, hiệu suất 73,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 1,85 (s, 6H), 1,53 (s, 9H); ES-LCMS *m/z* 329,1 (M+H).

Bước 2: tert-Butyl (4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamat



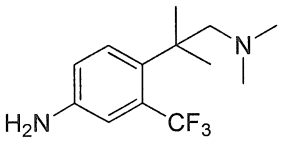
Bổ sung Raney Ni (1,137g, 19,37mmol, 50% trong H_2O) và NH_4OH (10ml) vào huyền phù chứa tert-butyl (4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamat (3,18g, 9,69mmol) trong MeOH (20ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro ở 40psi ở 28°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô để thu được chất cặn. Sản phẩm thu được tert-butyl (4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamat (1,5g, 4,39mmol, hiệu suất 45,3%). TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 1,57-1,43 (m, 15H); ES-LCMS *m/z* 333,1 (M+H).

Bước 3: tert-Butyl (4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl) carbamat



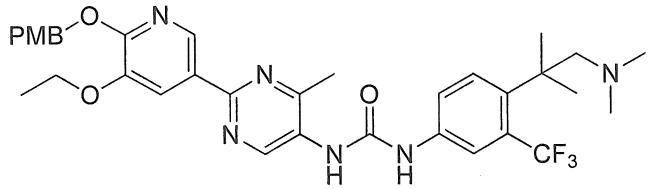
Bổ sung $NaBH(OAc)_3$ (4,78g, 22,57mmol) và formaldehyt (0,249ml, 9,03mmol) vào huyền phù chứa tert-butyl (4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl) carbamat (1,5g, 4,51mmol) trong MeOH (15ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 28°C trong 5 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 1:1, Silicagel = 2g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt tert-butyl (4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamat (1,48g, 2,93mmol, hiệu suất 64,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,53-1,51 (m, 15H); ES-LCMS *m/z* 361,2 (M+H).

Bước 4: 4-(1-(Dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)anilin



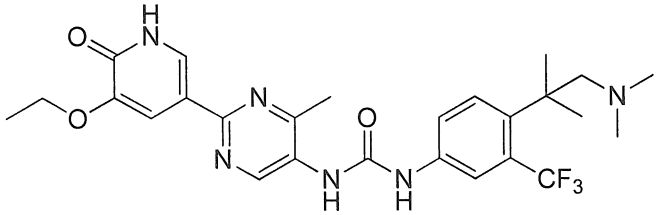
TFA (0,633ml, 8,21mmol, 10% TFA trong DCM, 10ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)carbamat (1,48g, 4,11mmol) trong DCM (15ml). Hỗn hợp được giữ ở 28°C trong 4 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô để thu được chất cặn. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (PE/EA = 1:1, Silicagel = 2g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,4) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)anilin (700mg, 2,313mmol, hiệu suất 56,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,77 (dd, *J* = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,43 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 261,1 (M+H).

Bước 5: 1-(4-(1-(Dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung Et_3N (0,317ml, 2,276mmol) và DPPA (313mg, 1,138mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (300mg, 0,759mmol) và 4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)anilin (197mg, 0,759mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (150mg, 0,129mmol, hiệu suất 16,96%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,07-7,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,93-6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,20-4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,67-2,57 (m, 11H), 1,64 (s, 6H), 1,46-1,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 653,1 (M+H).

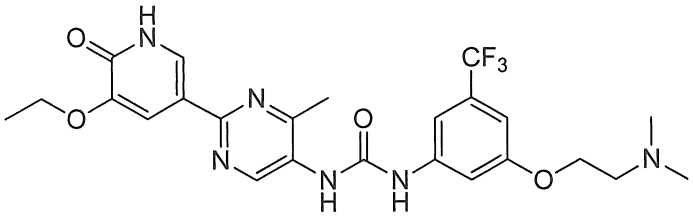
Bước 6: 1-(4-(1-(Dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua



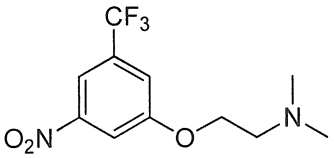
Bổ sung Pd/C (24,46mg, 0,230mmol, 10%) vào huyền phù chứa 1-(4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (150mg, 0,230mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro (15psi) ở 26°C trong 6 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô để thu được chất cặn. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A:

Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 15-45(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (52,74mg, 0,086mmol, hiệu suất 37,6%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,22 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,12-8,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 4,22-4,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,52-1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 533,3 (M+H).

Ví dụ 74: 1-(3-(2-(Dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua

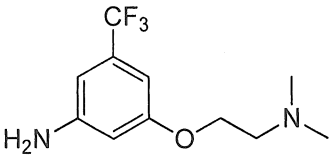


Bước 1: *N*,*N*-Dimetyl-2-(3-nitro-5-(triflometyl)phenoxy)etanamin



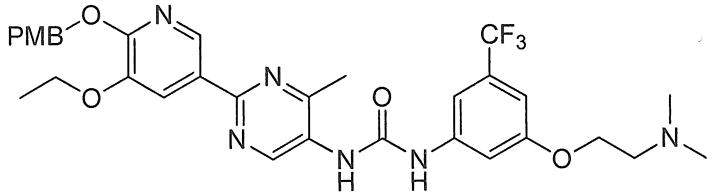
Bổ sung 2-(dimetylamino)etanol (2,56g, 28,7mmol) và K_2CO_3 (2,64g, 19,13mmol) vào huyền phù chứa 1-flo-3-nitro-5-(triflometyl)benzen (2g, 9,56mmol) trong DMF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (10% EA:90% PE, cột silica 3g). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt *N*,*N*-dimetyl-2-(3-nitro-5-(triflometyl)phenoxy)etanamin (1,35g, 4,85mmol, hiệu suất 50,7%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,20-4,17 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,81-2,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 279,1 (M+H).

Bước 2: 3-(2-(Dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)anilin



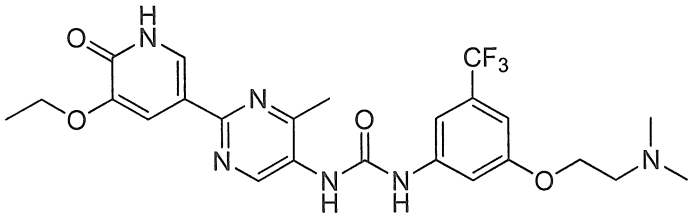
Bổ sung Pd/C (172mg, 0,162mmol)(10%) vào huyền phù chứa *N*,*N*-dimetyl-2-(3-nitro-5-(triflometyl)phenoxy)etanamin (900mg, 3,23mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro (15psi) ở 26°C trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô. Sản phẩm thu được 3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)anilin (600mg, 2,417mmol, hiệu suất 74,7%). TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,58-6,51 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,06-4,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (br. s., 2H), 2,73-2,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 249,1 (M+H).

Bước 3: 1-(3-(2-(Dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



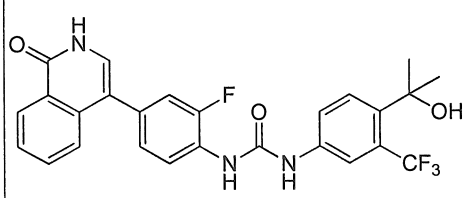
Bổ sung Et_3N (0,211ml, 1,517mmol) và DPPA (209mg, 0,759mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,506mmol) và 3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl) anilin (126mg, 0,506mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào EA và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5) để thu được chất rắn màu vàng nhạt 1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (150mg, 0,234mmol, hiệu suất 46,3%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08-8,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,93-6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 5,39 (s, 2H), 4,30-4,28 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,19-4,14 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,20 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,59 (s, 3H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 641,3 (M+H).

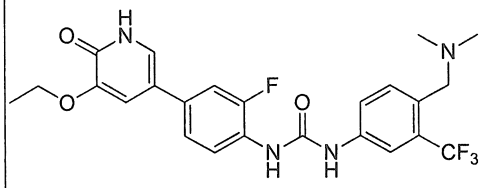
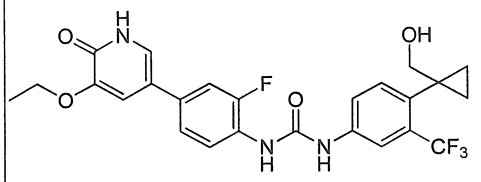
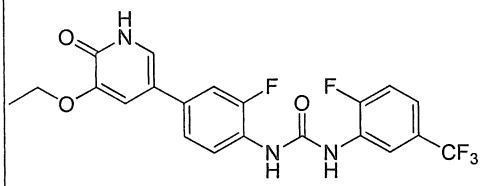
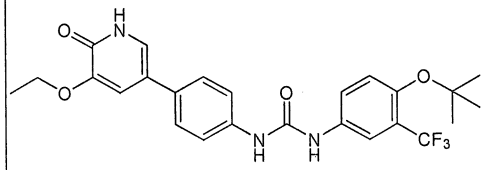
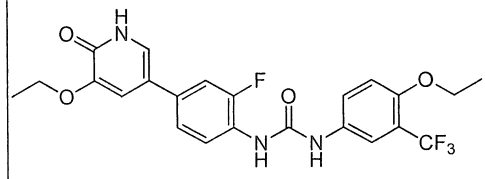
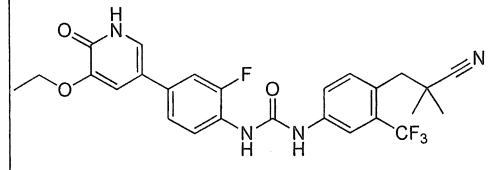
Bước 4: 1-(3-(2-(Dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua

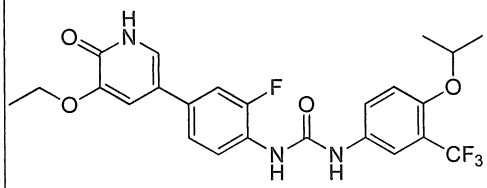
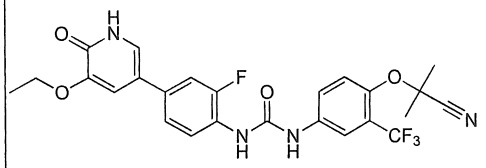
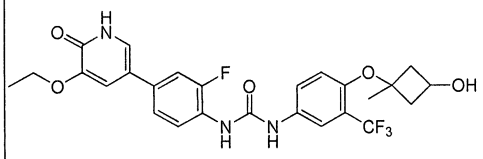


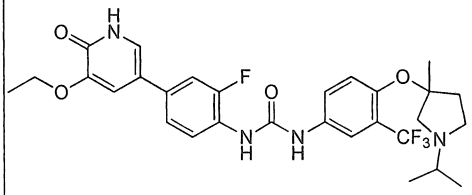
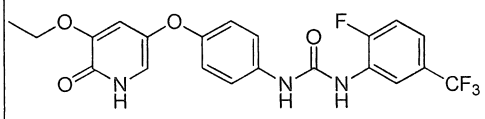
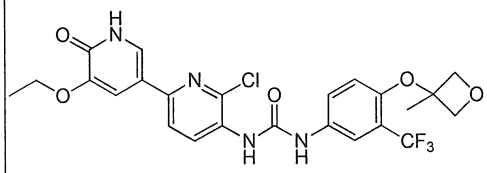
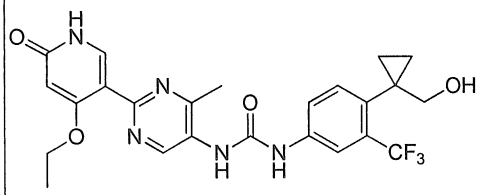
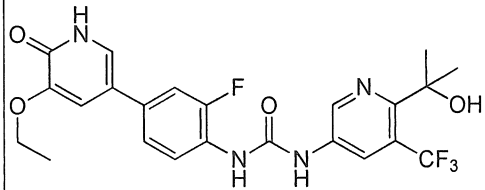
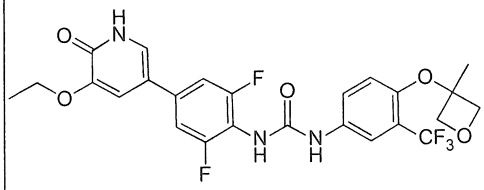
Bổ sung Pd/C (16,61mg, 0,156mmol, 10%) vào huyền phù chứa 1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (100mg, 0,156mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro (15psi) ở 25°C trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và cô để thu được chất cặn. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DC /Cột: ASB C18 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 23-53(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (25,02mg, 0,042mmol, hiệu suất 26,9%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,21-4,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,69 (s, 3H), 1,51-1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 521,2 (M+H).

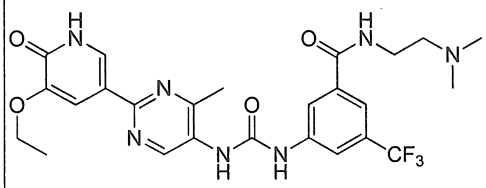
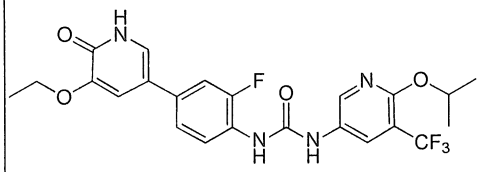
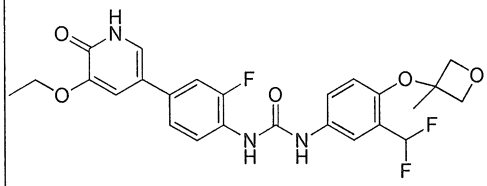
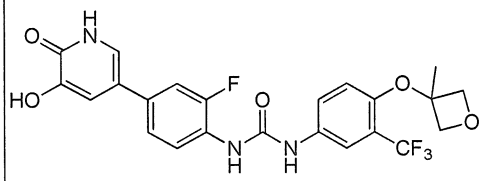
Các ví dụ sau đây được điều chế tương tự như các quy trình được mô tả trên đây:

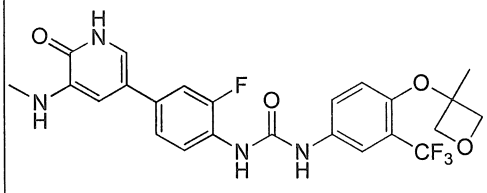
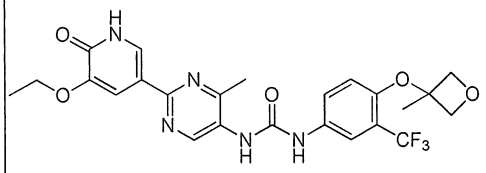
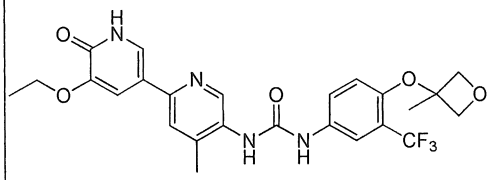
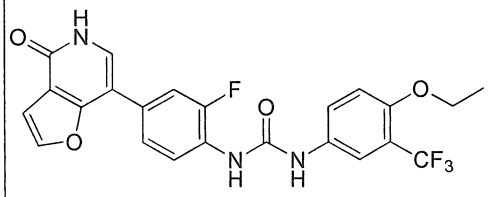
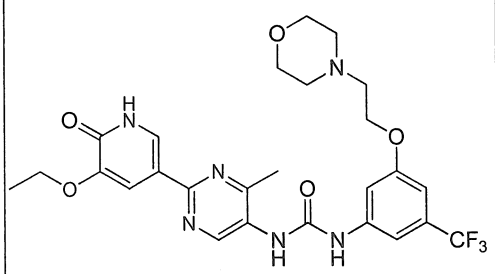
Ví dụ	Cấu trúc	NMR	LCMS
75		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,30-3,15 (m, 8H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 500,0 (M+H)

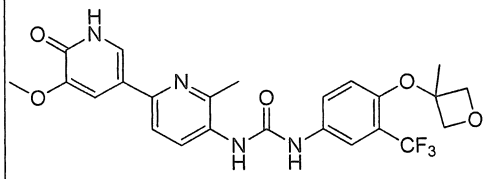
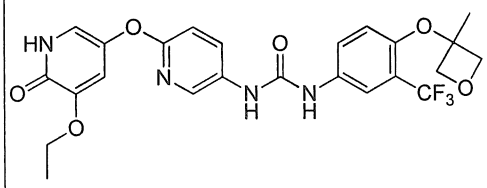
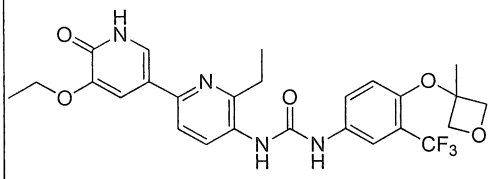
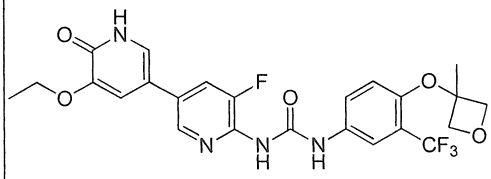
76		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,356 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,14 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 2,0 Hz và 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,17 (s,6H), 1,36 (t, J = 6,8 Hz, 3H)	ES-LCMS m/z 493,1 (M+H)
77		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,35-7,45 (m, 4H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (br. s., 2H), 1,48 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,84-0,97 (m, 4H);	ES-LCMS m/z 506,0 (M+H)
78		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 5H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,14 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (t, J =7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 454,0 (M+H)
79		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 5H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 3H), 1,41 (s, 9H);	ES-LCMS m/z 490,1 (M+H)
80		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (t, J = 8,40 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,54-7,53 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,12-7,09 (d, J = 2,80 Hz, 2H), 4,13-4,08 (m, 4H), 1,45 (d, J = 7,00 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 7,00 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 480 (M+H)
81		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ: 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,46 (t, J = 6,8	ES-LCMS m/z 517,1 (M+H)

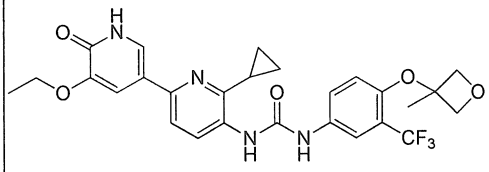
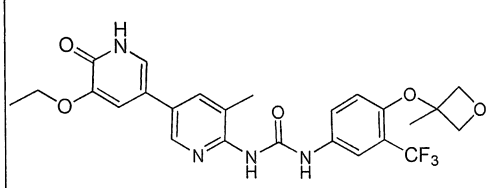
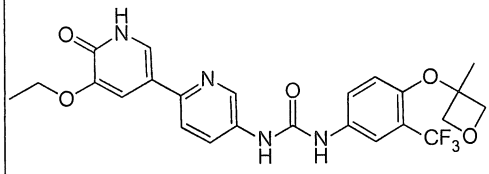
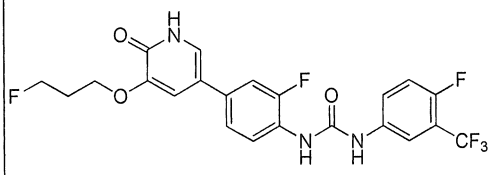
		Hz, 3H), 1,37 (s, 6H);	
82		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 4H), 7,14 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H);	ES-LCMS *m/z* 494,1 (M+H)
83		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,38 (dd, *J* = 2,4; 12,8 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 519,1 (M+H)
84		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,12 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 2,8; 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,34-2,29 (m, 2H), 1,49-1,48 (m, 6H);	ES-LCMS *m/z* 536,2 (M+H)

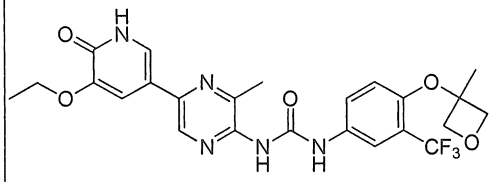
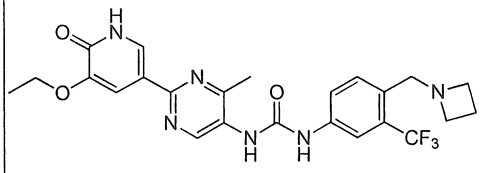
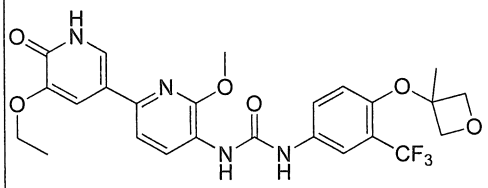
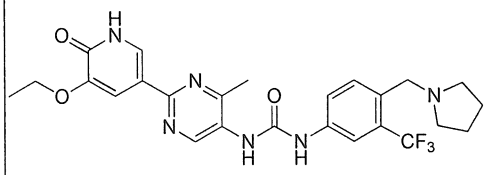
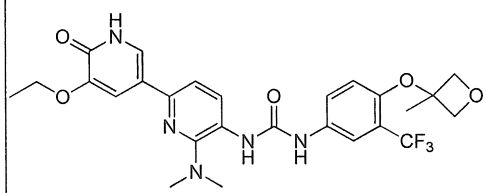
85		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (t, *J* = 8,60 Hz, 1H), 7,81-7,80 (m, 1H), 7,64-7,61 (dd, *J* = 9,20, 2,80 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 1H), 2,45-2,14 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 3H), 1,50-1,37 (m, 9H);	ES-LCMS *m/z* 577,1 (M+H)
86		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58-8,57 (m, 1H), 7,49-7,33 (m, 4H), 6,92-6,90 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,89-3,84 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 452,1 (M+H)
87		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 538,9 (M+H)
88		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*4) δ 9,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,36 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,54 (br. s., 2H), 2,76 (s, 3H), 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,99-0,84 (m, 4H);	ES-LCMS *m/z* 504,2 (M+H)
89		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 495,1 (M+H)
90		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,53-7,51 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89	ES-LCMS *m/z* 540,1 (M+H)

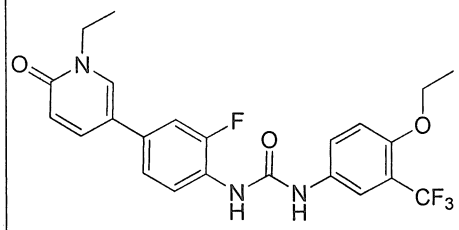
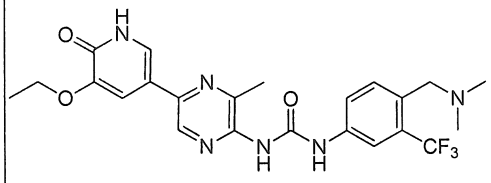
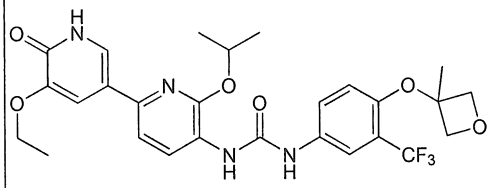
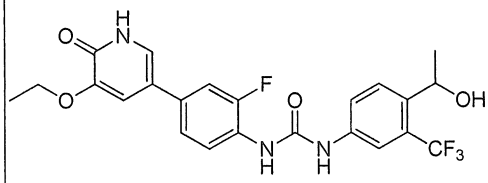
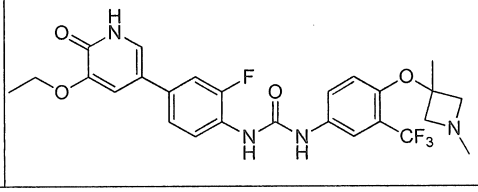
		(d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,62 (d, J =7,6 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	
91		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,51 (t, J = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 548,2 (M+H)
92		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,4; 2,4 Hz, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 1,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 6H);	ES-LCMS *m/z* 495,1 (M+H)
93		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 12,8; 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,20-6,93 (m, 1H), 6,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 504,2 (M+H)
94		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,04-6,91 (m, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,62 (d, J = 8,0 6,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H);	ES-LCMS *m/z* 494,1 (M+1)

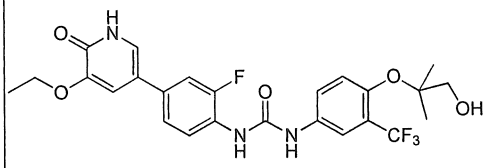
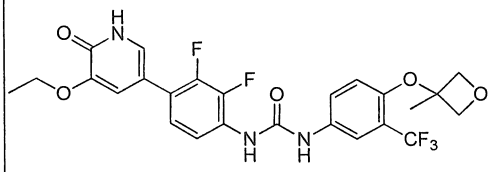
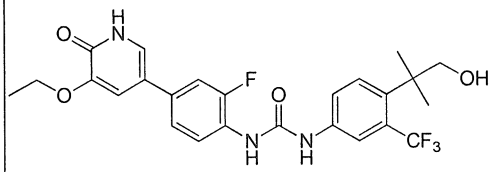
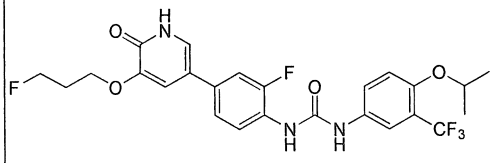
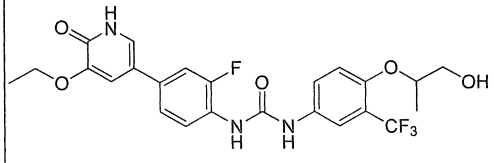
95		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,75 (s, 3H);	ES-LCMS m/z 507,1 (M+H)
96		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,4; 9,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 520,1 (M+H)
97		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15-4,14 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 519,2 (M+H)
98		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 1,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 476,1 (M+H)
99		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,89 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 9,05-9,01 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 5H), 3,57-3,48 (m, 5H), 3,20-3,18 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z*: 563,3 (M+H)

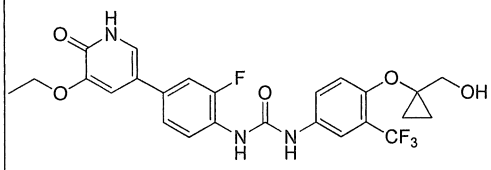
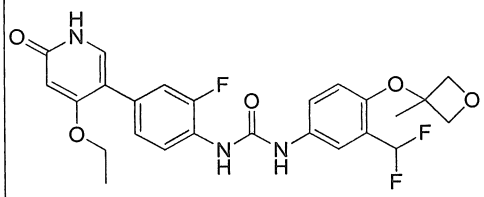
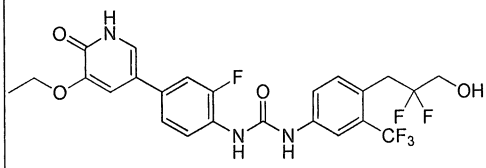
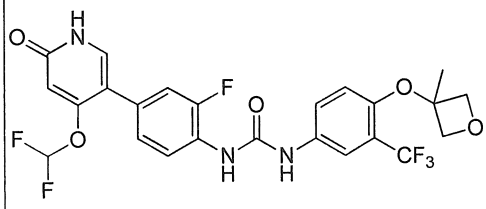
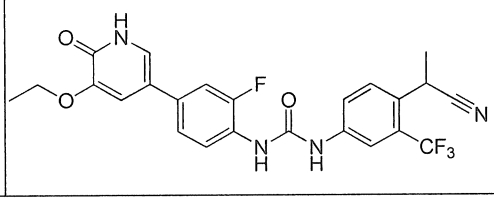
100		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84-8,86 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,95-7,93 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 7,72-7,71 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 4,20 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,65-6,63 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 1H), 6,67-6,64 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,90-4,89 (d, *J* = 4,40 Hz, 2H), 4,64-4,62 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,72 (s, 3H);	ES-LCMS *m/z* 505 (M+H)
101		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,8; 2,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,2; 2,8 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96-6,95 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,01-3,96 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,41 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 521,0 (M+H)
102		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ 8,12-8,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 6,62-6,60 (m, 1H), 4,89-4,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,63-4,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,87 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,71 (s., 3H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 533,1 (M+H)
103		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,69-7,67 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,35-7,34 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,24-7,23 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,66-6,63 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,64-4,62 (m, 2H), 4,13-4,11 (m,	ES-LCMS *m/z* 523,1 (M+H)

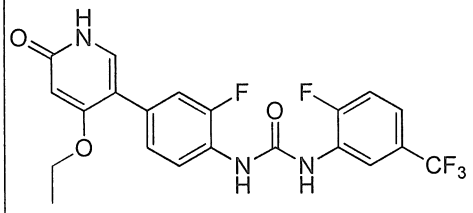
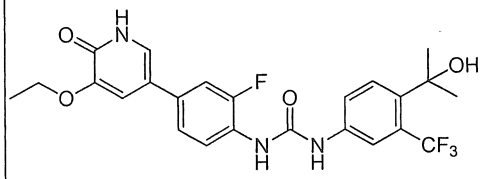
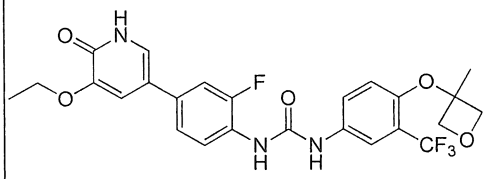
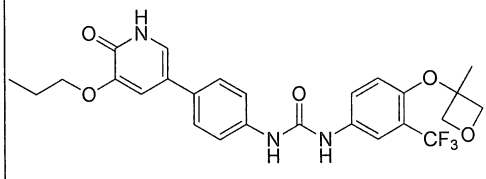
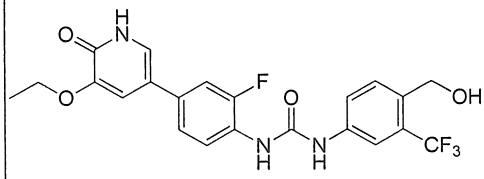
		2H), 1,73 (s, 3H), 1,46 (t, *J* =7,00 Hz, 3H);	
104		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 846 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,16-1,29 (m, 4 H);	ES-LCMS *m/z*: 545,2 (M+H)
105		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,13-4,12 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 519,1 (M+H)
106		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 505,1(M+H)
107		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,8; 6,4 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 3H), 4,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,17 (t, *J* =6,0 Hz, 2H), 2,25-2,18 (m, 2H);	ES-LCMS *m/z* 486,1 (M+H)

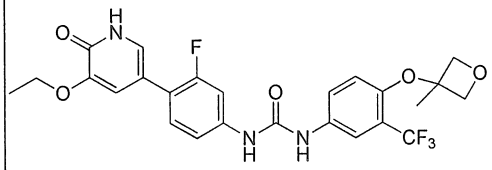
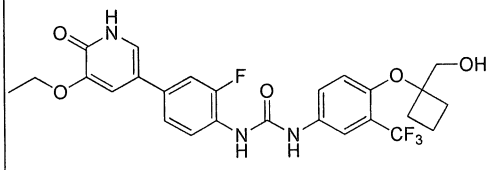
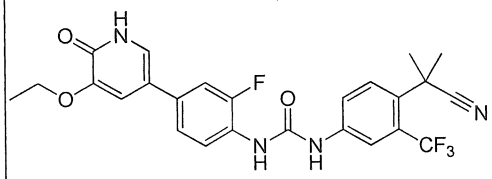
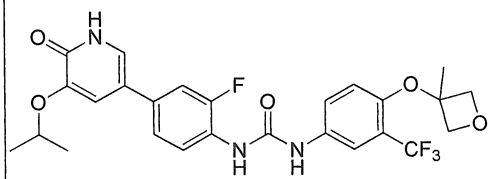
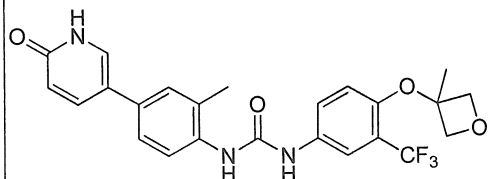
108		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,67 (m, 2H), 4,18-4,17 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,00 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 520,1 (M+H)
109		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 503,2 (M+H)
110		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 535,0 (M+H)
111		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 9,05 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,60 (br. s., 4H), 2,56 (s, 3H), 1,83 (br. s., 4H), 1,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 517,2 (M+H)
112		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,8; 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,88 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (t, *J* =	ES-LCMS *m/z* 548,2 (M+H)

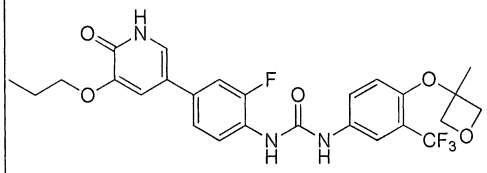
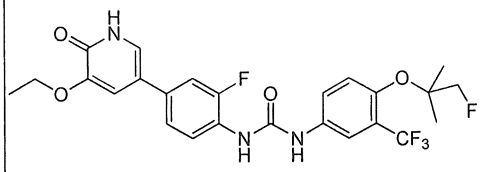
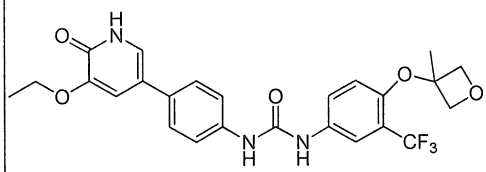
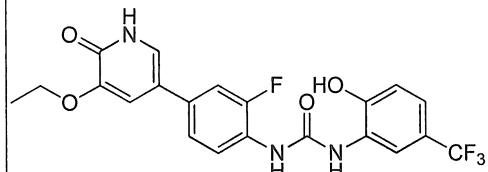
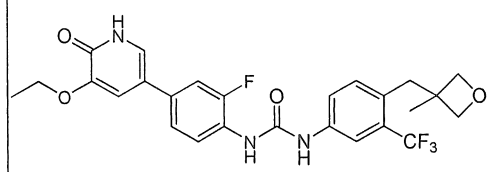
		6,8 Hz, 3H);	
113		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 1,39 (m, 6H),	ES-LCMS *m/z* 464,0 (M+H)
114		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 1,52 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 491,0 (M+H)
115		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 8,8 Hz, 9H);	ES-LCMS *m/z* 563,2 (M+H)
116		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20-8,16 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76-7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,62-7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,36-7,35 (dd, *J* = 2,4; 0,8 Hz, 1H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,21-4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,49-1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,41-1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 480,0 (M+H)
117		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 2,0; 9,2 Hz, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,35-7,31	ES-LCMS *m/z* 535,2 (M+H)

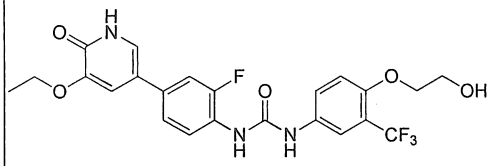
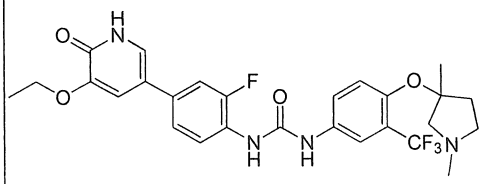
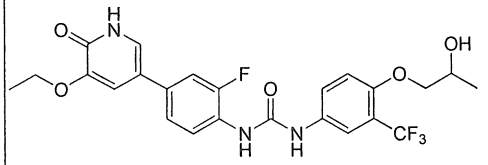
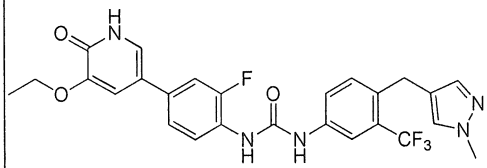
		(m, 3H), 6,93-6,84 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	
118		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,8; 9,2 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (s, 6H);	ES-LCMS *m/z* 524,2 (M+H)
119		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,98-7,94 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,91-4,90 (m, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 540,1 (M+H)
120		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, *J* = 8,49 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 2,21 Hz, 1 H), 7,57 - 7,67 (m, 2 H), 7,27 - 7,42 (m, 4 H), 4,15 (q, *J*=6,84 Hz, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 1,46 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H), 1,41 (s, 6 H);	ES-LCMS *m/z* 508 (M+H).
121		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,14-8,10 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H),7,41-7,32 (m, 4H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,72-4,68 (m, 2H), 4,60 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H);	ES-LCMS *m/z* 526,2(M+H)
122		^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 8,16 (t, *J*=8,49 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J*=2,65 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J*=9,04, 2,43 Hz, 1 H), 7,27 - 7,46 (m, 4 H), 7,22 (d, *J*=9,04 Hz, 1 H), 4,56 (dd, *J*=11,47, 5,95 Hz, 1 H), 4,18 (q, *J*=6,84 Hz, 2 H), 3,73 (dd,	ES-LCMS *m/z* 510 (M+H)

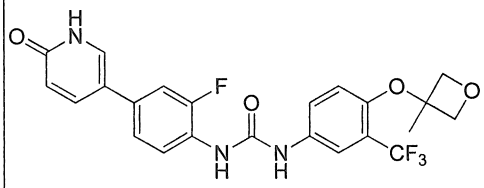
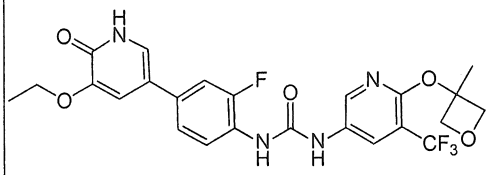
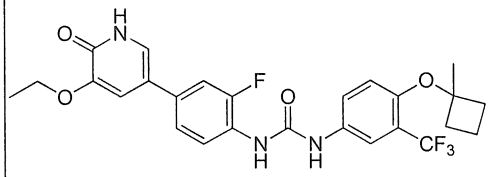
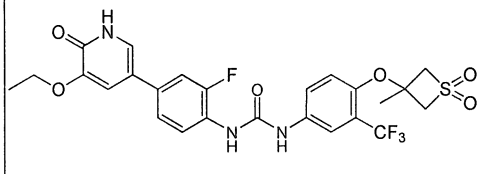
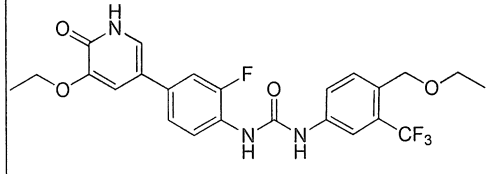
		J=11,69, 6,17 Hz, 1 H), 3,61 (dd, *J*=11,47, 4,85 Hz, 1 H), 1,48 (t, *J*=6,95 Hz, 3 H), 1,27 (d, *J*=6,17 Hz, 3 H);	
123		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*4) δ 8,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 3H), 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s., 3H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,97-0,93 (m, 4H);	ES-LCMS *m/z* 522,1 (M+H)
124		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,94 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,38 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 504,2 (M+H)
125		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,8; 12,3 Hz, 1H), 7,38-7,22 (m, 3H), 4,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 530,1 (M+H)
126		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, *J* = 8,4 Hz,1H), 7,79 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,28-6,90 (m, 3H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,90-4,62 (m, 4H), 1,72 (s, 3H);	ES-LCMS *m/z* 544,1 (M+H)
127		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, *J* = 8,4 Hz,1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 2H), 4,36-4,31 (m,	ES-LCMS *m/z* 489,2 (M+H)

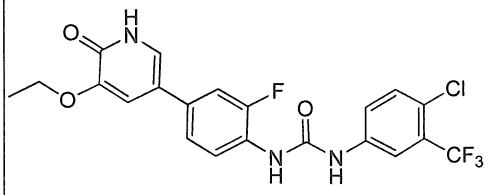
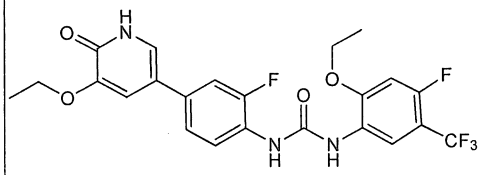
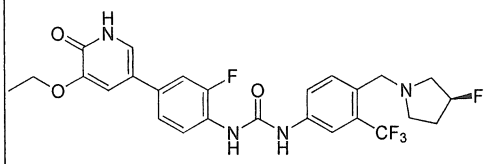
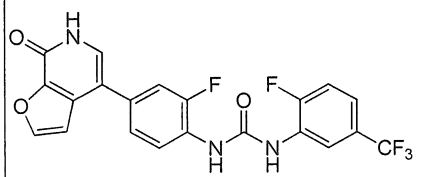
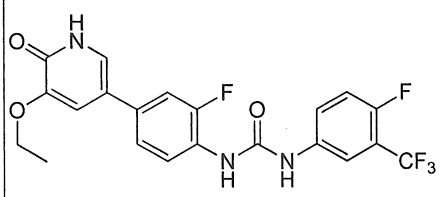
		1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 1,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);	
128		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,23 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37-7,22 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 454,1 (M+H)
129		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16-8,12 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,13-4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,47-1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 494,1 (M+H)
130		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,4; 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 522,1 (M+H)
131		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,77 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51-7,50 (m, 5H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* =7,2 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,07 (t, *J* =7,6 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 518,2(M+H)
132		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17-8,12 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,26-7,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,12-4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,47-1,44 (t, *J* =	ES-LCMS *m/z* 466,0 (M+H)

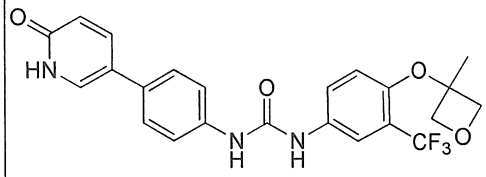
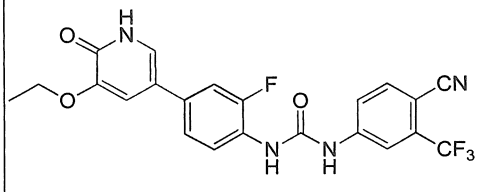
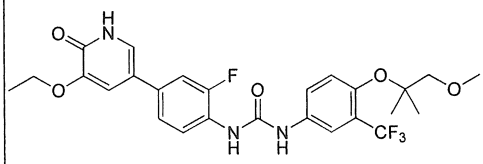
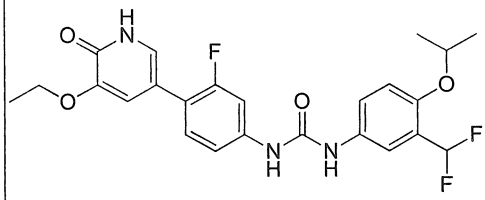
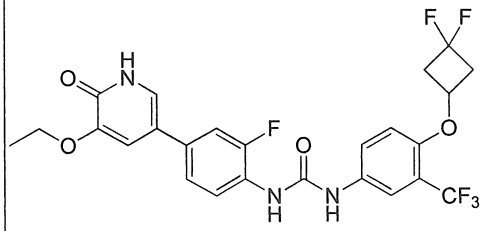
		7,2 Hz, 3H);	
133		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 13,6; 2,4 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,10-4,05 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 522,1 (M+H)
134		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* =9,0; 2,6 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,30-2,28 (m, 4H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 536,2 (M+H)
135		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 4H), 4,22-4,17 (m, 2H), 1,88 (s, 6H), 1,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 503,1 (M+H)
136		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,43-7,42 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 6,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H);	ES-LCMS *m/z* 536,1 (M+H)
137		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (dd, *J* = 9,20, 2,40 Hz, 1H), 7,97-7,96 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,53 (dd, *J* = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,40, 2,00 Hz, 1H), 6,91-6,89	ES-LCMS *m/z* 474,1 (M+H)

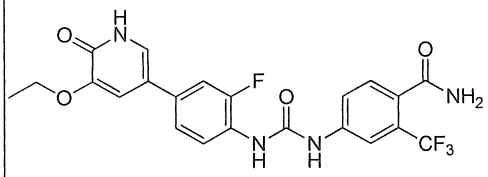
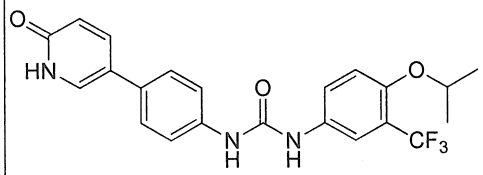
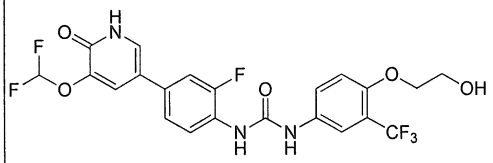
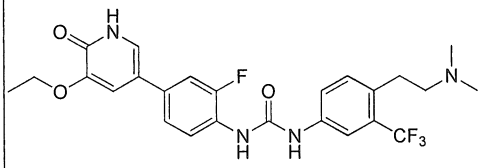
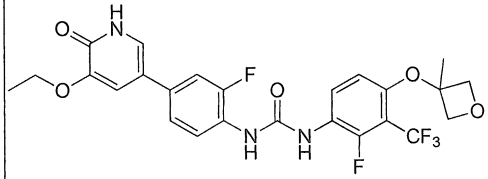
		(m, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,60 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,71 (s, 3H);	
138		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 4H), 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* =7,2 Hz, 2H), 4,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,88-1,87 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,07 (t, *J* =7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 536,1(M+H)
139		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,8; 9,2 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 1,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,47 (s, 6H);	ES-LCMS *m/z* 526,2 (M+H)
140		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7,77 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 5H), 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,47 (t, *J* =7,2 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 504,2(M+H)
141		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42-8,41 (d, *J* = 1,98 Hz, 1H), 8,23-8,21 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,93-6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,23-4,17 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,49-1,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 452,1 (M+H)
142		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 8,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz,1H), 7,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,59-7,33 (m, 4H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,30	ES-LCMS *m/z* 520,2 (M+H)

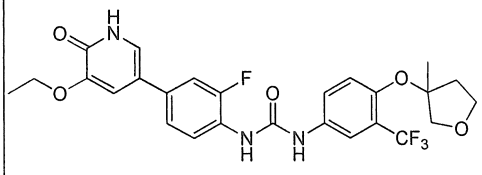
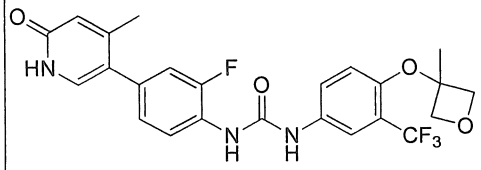
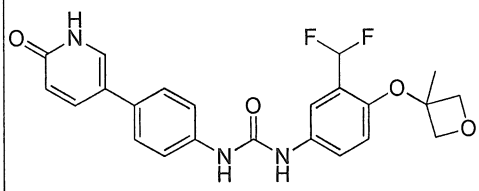
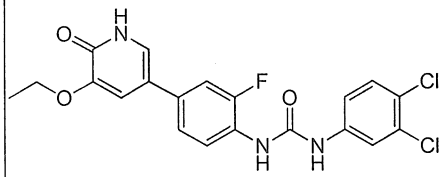
		(d, *J* =6,0 Hz, 2H), 4,17 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 1,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H);	
143		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,91 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 1,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 496,1 (M+H)
144		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (t, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,62-7,60 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,53-7,52 (m, 2H), 7,47-7,44 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 2H), 4,17-3,89 (m, 2H), 3,66-3,36 (m, 2H), 2,81-2,79 (m, 3H), 2,69-2,48 (m, 1H), 2,55-2,28 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 3H), 1,49 (t, *J* =7,00 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 549,3 (M+H)
145		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 2H) 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 2 H), 4,11-4,06 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 5,6; 9,2 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 5,6; 9,2 Hz, 1H), 1,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 510,1(M+H)
146		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 5H), 4,17 (q, *J* = 7,20 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 7,00 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 530,1 (M+H)

147		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,18 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,8; 8,8 Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H);	ES-LCMS *m/z* 478,1 (M+H)
148		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,26-8,19 (m, 2H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* =7,6 Hz, 2H), 4,61 (d, *J* =7,6 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 523,2(M+H)
149		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (t, *J* =8,60 Hz, 1H), 7,72-7,71 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,20, 2,80 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 3H), 6,91-6,89 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (t, *J* =7,00 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 520,2 (M+H)
150		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 16 Hz, 2H), 4,47 (d, *J* = 14,8 Hz, 2H), 4,18 (m, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 570,1 (M+H)
151		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,15 (t, *J* = 8,49 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (br. s., 2H), 7,29-7,42 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 2,21 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,98 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,12 (q, *J* = 6,98 Hz, 2H), 3,57 (q, *J* = 7,06 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,06	ES-LCMS *m/z* 494,2 (M+H)

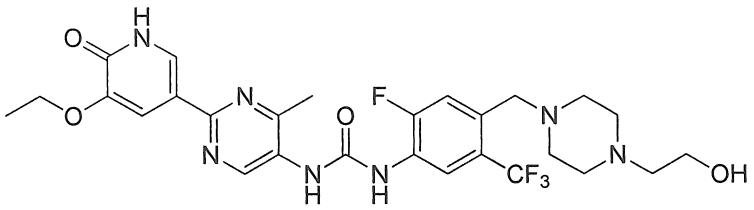
		Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,06 Hz, 3H);	
152		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 4H), 4,17-4,12 (m, 2H), 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 470,0 (M+H)
153		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,83 (br. s., 1H), 9,46 (br. s., 1H), 8,80-8,87 (m, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08-8,18 (m, 1H), 7,57 (dd, *J*=13,1; 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 7,14 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 4,26 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 4,06 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,34 ppm (t, *J*=7,0 Hz, 3H)	ES-LCMS *m/z*: 498,3 (M+H)
154		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 4H), 5,57-5,44 (m, 1H), 4,66-4,63 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,89-3,50 (m, 4H), 2,68-2,36 (m, 2H), 1,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 537,2 (M+H)
155		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64-8,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,31-8,27 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 5H), 7,03 (s, 1H)	ES-LCMS *m/z* 449,9 (M+H)
156		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11,78 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 2,4; 6,4 Hz, 1H),,7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 7,28 (s., 1H), 7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,06-4,00 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 454,1 (M+H)

157		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21-8,18 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54-7,53 (m, 5H), 6,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H);	ES-LCMS *m/z* 460,1 (M+H)
158		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 và CD_3OD) δ 9,85-9,84 (m, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 461,0 (M+H)
159		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15-8,11 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76-7,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,57-7,54 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,30-7,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27-7,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,13-7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,16-4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,47-1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H);	ES-LCMS *m/z* 538,2 (M+H)
160		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,49-7,48 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,39-7,35 (t, *J* = 8,80 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 2,00 Hz, H), 6,92 (t, *J* = 50,00 Hz, 1H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 2H), 1,44 (t, *J* = 7,00 Hz, 3H), 1,32-1,31 (d, *J* = 6,00 Hz, 6H);	ES-LCMS *m/z* 476 (M+H)
161		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60-7,62 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,15 (q, *J* =6,8 Hz, 2H), 3,10-	ES-LCMS *m/z:* 542,2 (M+H)

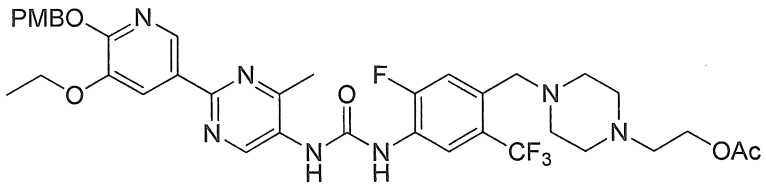
		3,20 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 2H), 1,49 (t, J=6,8 Hz, 3H)	
162		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (t, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,52-7,50 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,00 Hz, 3H), 4,15-4,14 (d, *J* = 6,80 Hz, 2H), 1,46 (t, *J* = 7,00 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 479 (M+H)
163		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (dd, *J* = 9,60, 2,80 Hz, 1H), 8,00-7,99 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,20, 1H), 7,54-7,51 (m, 4H), 7,12 (d, *J* =8,80, 1H), 6,94 (dd, *J* = 9,20, 0,40 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* =3,00, 6H);	ES-LCMS *m/z* 432 (M+H)
164		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H);	ES-LCMS *m/z* 518,0 (M+H)
165		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18-8,14 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95-7,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 4,20-4,15 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,34-3,32 (t, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,19-3,17 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,48-1,45 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS *m/z* 507,0 (M+H)
166		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 9,01-8,97 (m, 2H), 8,23-8,11 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 2,0 Hz, 13,2 Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,31 (s, 1H,), 7,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,62	ES-LCMS *m/z* 540,1 (M+H)

		(d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06-4,05 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	
167		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 8,26-8,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 3H), 4,14-4,11 (m, 3H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,91-3,90 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,13-2,10 (m., 1H), 1,56 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 536,2 (M+H)
168		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (dd, J = 2,4 Hz và 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,4 Hz và 8,6 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,92-4,90 (m, 2H), 4,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,74 (s, 3H)	ES-LCMS m/z 492,2 (M+H)
169		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69-7,49 (m, 5H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 15,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,94-4,93 (m, 2H), 4,65 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H);	ES-LCMS m/z 442,1 (M+H)
170		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,05-3,99 (m, 2 H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H);	ES-LCMS m/z 436,0 (M+H)

Ví dụ 171: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)ure

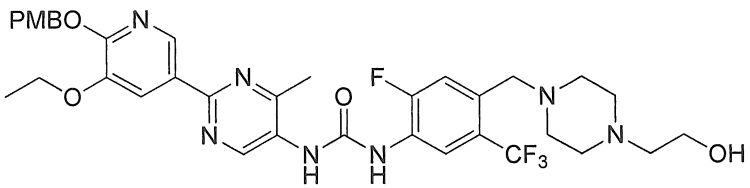


Bước 1: 2-(4-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat



Bổ sung trietylamin (0,184g, 1,821mmol), DPPA (0,376g, 1,366mmol) và 2-(4-(4-amino-5-flo-2-(triflometyl) benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat (0,473g, 0,910mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,4g, 0,910mmol) trong toluen (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 12 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (DCM/MeOH =15:1, R_f = 0,4) để thu được 2-(4-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl) ureido)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat (340mg, 0,292mmol, hiệu suất 32,1%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (METANOL-d_4, 400 MHz) δ 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,16-4,24 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,50-2,61 (m, 10H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,40-1,47 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 756,2(M+H).

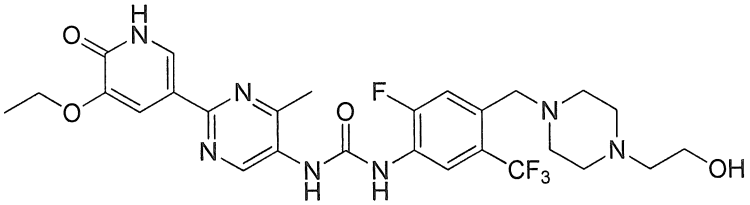
Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metyl pyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl) phenyl)ure



Bổ sung NaOH (35,1mg, 0,877mmol) trong nước (5ml) vào hỗn hợp chứa 2-(4-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4- metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat (340mg, 0,292mmol) trong MeOH

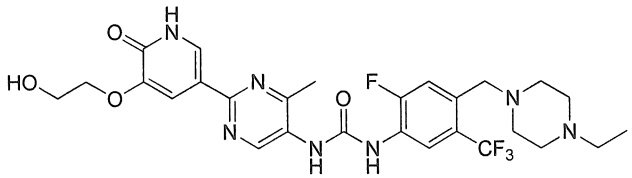
(10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20ml x3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0,4) để thu được 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl) phenyl) ure (120mg, 0,101mmol, hiệu suất 34,5%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 9,04 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 7,30 (br. s., 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,67-2,61 (m, 10H), 2,17 (s, 3H), 1,41 (m, 3H); ES-LCMS m/z 714,3(M+H).

Bước 3: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)ure

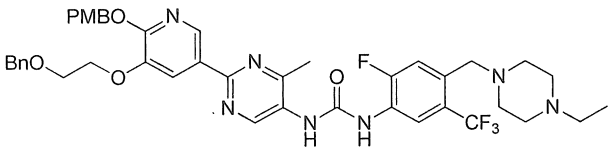


Bổ sung hydro clorua, metanol (solvat) (0,252ml, 1,009mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl) ure (120mg, 0,101mmol) trong diclometan (DCM) (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm; Pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha động B: MeCN; Tốc độ chảy:25ml/phút; Mô tả profil gradien: 17-37 (B%)) để thu được 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)ure trihydroclorua (18,5mg, 0,025mmol, hiệu suất 24,91%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 9,37 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,93 (br. s., 2H), 4,38 (br. s., 2H), 4,21 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,40 (d, *J* = 4,4 Hz, 10H), 2,70 (s, 3H), 1,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 594,4 (M+H).

Ví dụ 172: 1-(4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

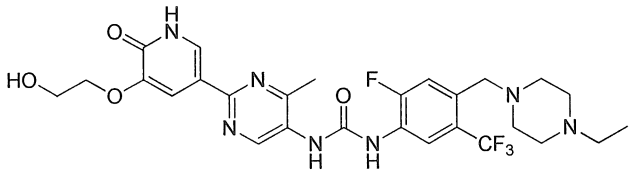


Bước 1: 1-(2-(5-(2-(Benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung trietylamin (0,091g, 0,897mmol), DPPA (0,185g, 0,673mmol) và 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin (0,152g, 0,449mmol) ở 20°C vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-(2-(Benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,25g, 0,449mmol) trong toluen (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM/MeOH = 20:1, R_f =0,4) để thu được 1-(2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (205mg, 0,226mmol, hiệu suất 50,3%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (d, *J* =7,9 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 7H), 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,34-4,27 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,20-3,07 (m, 10H), 2,58 (s, 3H), 1,35-1,32 (m, 3H); ES-LCMS m/z 804,2 (M +H).

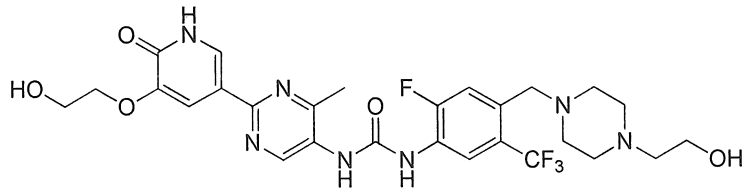
Bước 2: 1-(4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



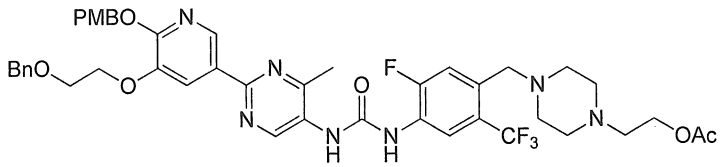
Hỗn hợp chứa 1-(2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl) phenyl)ure (100mg, 0,110mmol) trong hydro clorua, H_2O (1428µL, 11,01mmol) được

khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm; Pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha độngB: MeCN; Tốc độ chảy:25mll/phút; Mô tả profil gradien: 15-45 (B%)) để thu được 1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure trihydroclorua (24,87mg, 0,035mmol, hiệu suất 32,1%) ở dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 9,25 (s, 1H), 8,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,94 (br. s., 2H), 3,66 (br. s., 2H), 3,48-3,33 (m, 4H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,01-2,77 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 594,3 (M+H).

Ví dụ 173: 1-(2-Flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



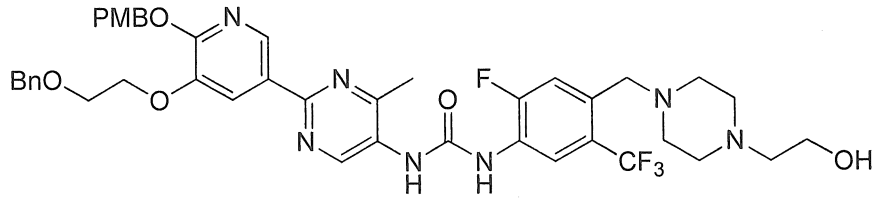
Bước 1: 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(Benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat



Bổ sung trietylamin (0,182g, 1,795mmol), DPPA (0,370g, 1,346mmol) và 2-(4-(4-amino-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat (0,435g, 0,897mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-(2-(Benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (0,5g, 0,897mmol) trong toluen (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng phép sắc ký cột (DCM/MeOH = 15:1, R_f = 0,4) để thu được 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat (420mg, 0,341mmol, hiệu suất 38,0%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59

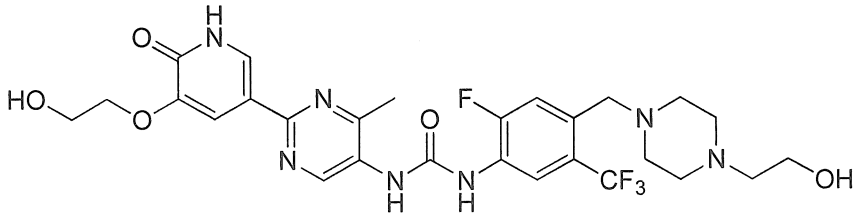
(d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,15 (m, 6H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,31-4,24 (m, 4H), 3,87 (br. s., 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,87-2,74 (m, 6H), 2,61-2,57 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 862,2(M+H).

Bước 2: 1-(2-(5-(2-(Benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)ure



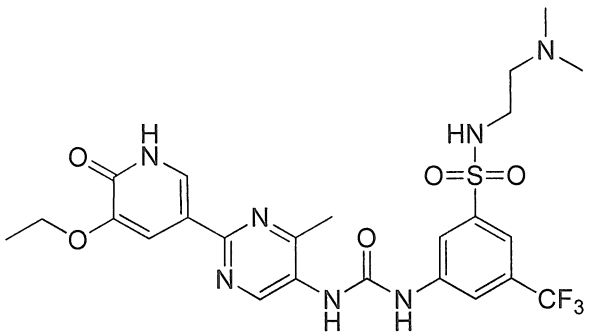
Bổ sung NaOH (40,9mg, 1,023mmol) trong nước (5ml) vào hỗn hợp chứa 2-(4-(4-(3-(2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-flo-2-(triflometyl)benzyl)piperazin-1-yl)etyl axetat (420mg, 0,341mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20ml x3). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC (DCM:MeOH= 10:1, R_f = 0,4) để thu được 1-(2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (110mg, 0,087mmol, hiệu suất 25,6%) ở dạng chất rắn màu nâu: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOFORM-d) δ 9,02 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,28 (br. s., 1H), 8,01 (s, 1H), 7,50 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 7,33-7,22 (m, 4H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,24 (br. s., 2H), 3,82 (br. s., 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,51-2,34 (m, 10H), 2,17 (s, 3H); ES-LCMS m/z 820,2(M +H).

Bước 3: 1-(2-Flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl) phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

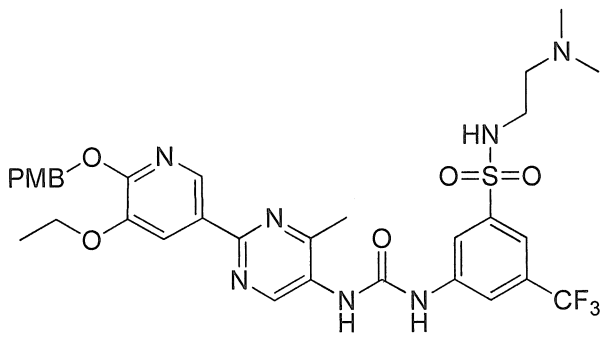


Hỗn hợp chứa 1-(2-(5-(2-(benzyloxy)etoxy)-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)ure (110mg, 0,087mmol) trong hydro clorua dung dịch (1,5ml, 18%) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. LCMS cho thấy phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm; Pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha độngB: MeCN; Tốc độ chảy: 25mL/phút; Mô tả profil gradien: 10-40 (B%)) để thu được 1-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure trihydroclorua (32,5mg, 0,045mmol, hiệu suất 51,8%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 9,31 (s, 1H), 8,79-8,74 (m, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 4,14 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,98-3,92 (m, 4H), 3,67-3,34 (m, 10H), 2,66 (s, 3H); ES-LCMS *m/z* 610,3 (M+H).

Ví dụ 174: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzensulfonamit



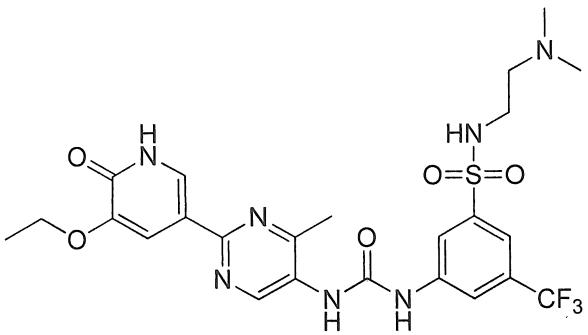
Bước 1: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzensulfonamit



Dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (1016mg, 2,57mmol), 3-amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)-benzensulfonamit (800mg, 2,57mmol) và Et_3N (0,716ml, 5,14mmol)

trong 1,4-dioxan (15ml) được bổ sung từng phần diphenyl phosphorazidat (0,701ml, 3,08mmol). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ và được gia nhiệt ở 80-90°C đến hồi lưu trong 2 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không và chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 20:1 đến 10:1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất thô. Sản phẩm thô được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế: (Dụng cụ: Gilson 215/Cột: Gemini C18 10u 150*25mm/Pha động A: nước với 0,01mol/l NH3H2O/Pha độngB: MeCN / Tốc độ chảy:25ml/phút / Mô tả profil gradien: 60-90 (B%)) để thu được sản phẩm tinh khiết *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzensulfonamit (170mg, 0,205mmol, hiệu suất 8,0%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,04 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z:* 584,2 (M-PMB+H), 704,2 (M+H).

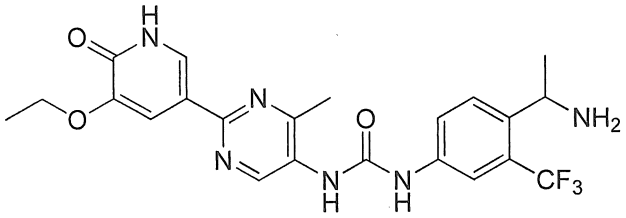
Bước 2: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzensulfonamit



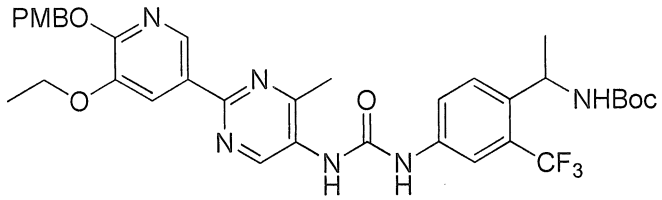
Bổ sung axit 2,2,2-trifloaxetic (1ml, 0,242mmol) vào dung dịch chứa *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzensulfonamit (170mg, 0,242mmol) trong DCM (10ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp

phản ứng được cô đến khô. Sau đó, chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: AA /Cột: Gemini C18 10u 150*25mm /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha độngB: MeCN / Tốc độ chảy:25ml/phút / Mô tả profil gradien: 5-35 (B%)) để thu được sản phẩm tinh khiết *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzensulfonamit hydroclorua (98mg, 0,158mmol, hiệu suất 65,4%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,94 (br. s., 1H), 10,68 (s, 1H), 9,77 (br. s., 1H), 9,06 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,34 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,15 (br. s., 3H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 2,53 (s, 6H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z :* 584,2 (M+H).

Ví dụ 175: 1-(4-(1-Aminoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



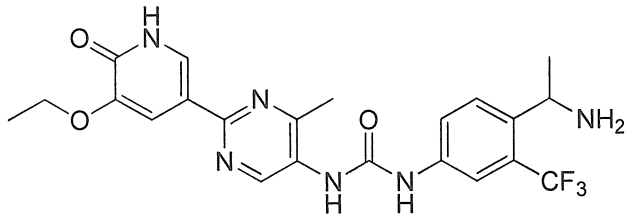
Bước 1: *Tert*-butyl (1-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metyl-pyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamat



Bổ sung Et_3N (0,053ml, 0,379mmol), diphenyl phosphorazidat (84mg, 0,303mmol), *tert*-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamat (92mg, 0,303mmol) và DMAP (3,09mg, 0,025mmol) vào hỗn hợp chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,253mmol) trong 1,4-dioxan (15ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ và sau đó được cô và được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng *tert*-butyl (1-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamat (60mg, 0,073mmol, hiệu suất 28,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,71 (d, J =

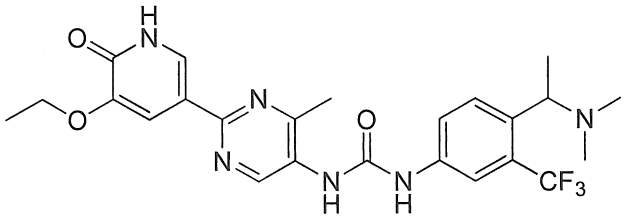
2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,84 (s., 1H), 7,70 (s., 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H) 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 697,1 (M+H).

Bước 2: 1-(4-(1-Aminoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

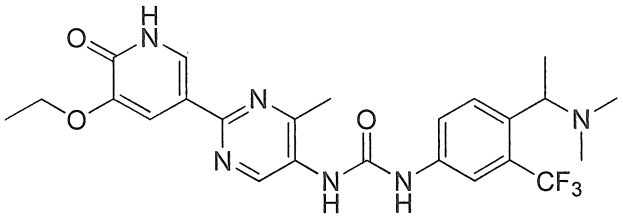


Bổ sung TFA (1ml, 12,98mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (1-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)-pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)etyl)carbamat (60mg, 0,086mmol) trong DCM (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm; pha động A: Nước+0,1% HCl; Pha động B: MeCN; Tốc độ chảy:25mll/phút; Mô tả profil gradien: 10-40(B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-(1-aminoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (19,4mg, 0,035mmol, hiệu suất 41,0%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,22 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,74 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 477,0 (M+H). TLC (DCM/MeOH = 8:1, R_f = 0,2).

Ví dụ 176: 1-(4-(1-(Dimetylamino)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

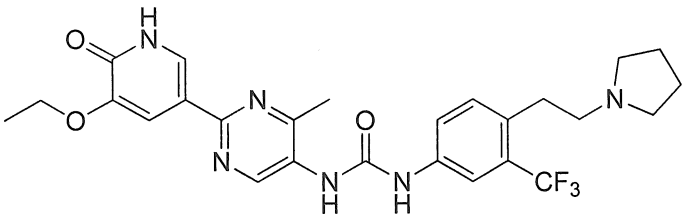


Bước 1: 1-(4-(1-(Dimetylamino)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

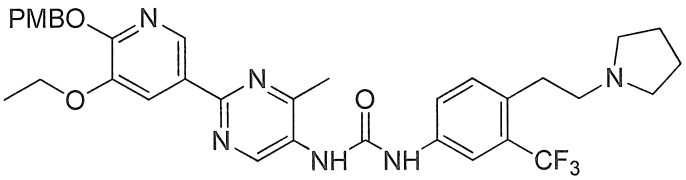


Bổ sung axit formic (5ml, 130mmol) và formaldehyt (7ml, 94mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(1-aminoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (40mg, 0,084mmol). Hỗn hợp này được đưa đến nhiệt độ xung quanh và được gia nhiệt đến 70°C. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được cô và kiềm hóa bằng cách bổ sung lượng dư dung dịch NaOH 50%. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: Gilson GX281; Cột: Gemini 150*25mm*5um; Pha động A: Nước(dung dịch amoniac 0,05%); Pha độngB: Axetonitril; gradien:30-60 (B%); Tốc độ chảy:25ml/phút; Thời gian chảy: 10 phút) để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(1-(dimetylamino)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (19,81mg, 0,039mmol, hiệu suất 45,9%) mà không cần tinh chế thêm. TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,2): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 1H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 505,1 (M+H).

Ví dụ 177: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure

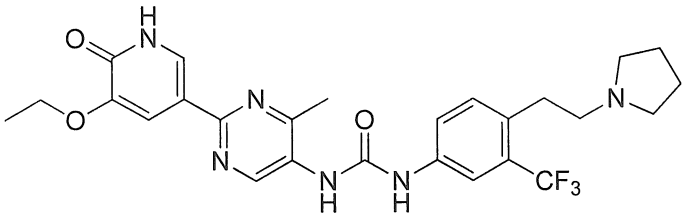


Bước 1: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung một phần diphenyl phosphorazidat (835mg, 3,03mmol)v dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (800mg, 2,023mmol), 4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)anilin (575mg, 2,226mmol) và Et_3N (0,846ml, 6,07mmol) trong 1,4-dioxan (15ml). Sau đó, hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ và được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được hòa tan trong DCM (60ml) và được rửa bằng H_2O (20ml) và nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica (DCM/MeOH = 20:1 đến 5:1) để thu được sản phẩm thô 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (300mg, 0,300mmol, hiệu suất 14,8%) ở dạng chất rắn màu vàng đậm: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (br. s., 2H), 3,42-3,36 (m, 4H), 3,31 (br. s., 3H), 3,21-3,11 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,17 (br. s., 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,48 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ES-LCMS: *m/z* 531,3(M-PMB+H), 651,3 (M+H).

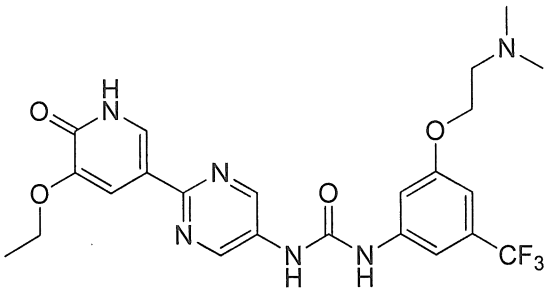
Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure



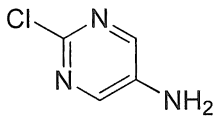
Bổ sung từng giọt TFA (2ml, 26,0mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl) oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (300mg, 0,461mmol) trong diclometan (18ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Sau đó, chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế: (Dụng cụ: Gilson 215/Cột: Gemini C18 10u 150*25mm/Pha động A: nước (0,01mol/L NH_3H_2O)/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy:25ml/phút / Mô tả profil gradien: 36-76 (B%)) để thu được sản phẩm tinh khiết 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-

dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-(Pyrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure (35,6mg, 0,067mmol, hiệu suất 14,5%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,62 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 2,67 (br. s., 4H), 2,56 (s, 3H), 1,87 (br. s., 4H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS: *m/z* 530,4.

Ví dụ 178: 1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua

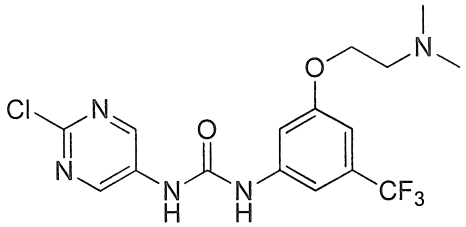


Bước 1: 2-Clopyrimidin-5-amin



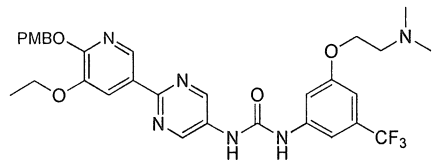
Bổ sung amoni clorua (16,77g, 313mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 2-clo-5-nitropyrimidin (5g, 31,3mmol) và kẽm (20,49g, 313mmol) trong metanol (150ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 25°C trong 16 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, hỗn hợp này được lọc. Chất lọc được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột (PE/EA = 3/1 đến 1/1). Tất cả các phần được phát hiện là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1/1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng 2-clopyrimidin-5-amin (1g, 7,72mmol, hiệu suất 24,63%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,04 (s, 2H); ES-LCMS m/z 130,1 (M+H).

Bước 2: 1-(2-Clopyrimidin-5-yl)-3-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)-phenyl)ure



Bổ sung triphosgen (80mg, 0,270mmol) vào dung dịch chứa 2-clopyrimidin-5-amin (100mg, 0,772mmol) trong THF (15ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C trong 0,5 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất dầu màu vàng 2-clo-5-isoxyanatopyrimidin (120mg, 0,744mmol, hiệu suất 96%). Bổ sung dung dịch chứa 2-clo-5-isoxyanatopyrimidin (120mg, 0,771mmol) trong THF (15ml) ở 60°C vào dung dịch chứa 3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl) anilin (192mg, 0,771mmol) và Et_3N (0,323ml, 2,314mmol) trong THF (15ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được phân phối vào DCM (30ml) và H_2O (20ml), được chiết bằng DCM (30ml x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)ure (300mg, 0,743mmol, hiệu suất 96%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,86 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,17 (t, *J*=5,3 Hz, 2H), 4,08 (t, *J*=5,4 Hz, 2H), 2,38 (s, 6H); ES-LCMS m/z 404,2 (M+H).

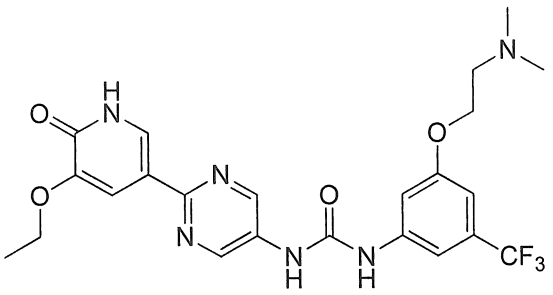
Bước 3: 1-(3-(2-(Dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure



Dung dịch chứa 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl) phenyl)ure (150mg, 0,371mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (143mg, 0,371mmol), $PdCl_2$(dppf) (27,2mg, 0,037mmol) và Cs_2CO_3 (242mg, 0,743mmol) trong 1,4-dioxan (18ml) và nước (6ml) được khuấy ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường nitơ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Lớp hữu cơ được phân tách và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,2) để thu được

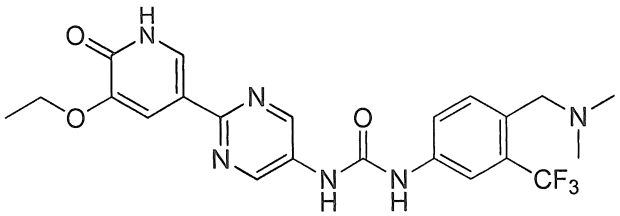
chất rắn màu vàng 1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure (60mg, 0,091mmol, hiệu suất 24,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ8,98 (s, 2H), 8,67 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,41 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,34 (brs, 1H), 6,96 (br s, 1H), 6,92 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 2H), 4,27 - 4,21 (m, 3H), 4,17 (q, *J*=7,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 1,45 (t, *J*=6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 627,3 (M+H), 507,2 (M+H-PMB).

Bước 4: 1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua

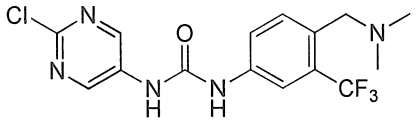


Dung dịch chứa 1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure (60mg, 0,096mmol) trong axit 2,2,2-trifloaxetic, diclometan (solvat) (5ml, 3,72mmol) được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DG /Cột: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4um /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha độngB: MeCN / Tốc độ chảy:25ml/phút / Mô tả profil gradien: 18-48 (B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl) phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (20mg, 0,035mmol, hiệu suất 36,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4)δ8,96 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 2H), 4,20 - 4,15 (m, 2H), 3,66 - 3,62 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,49 (t, *J*=6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 507,3 (M+H).

Ví dụ 179: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure

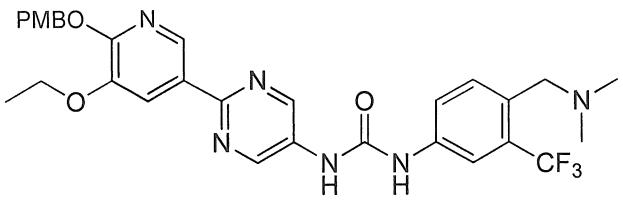


Bước 1: 1-(2-Clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)-phenyl)-ure



Bổ sung triphosgen (151mg, 0,509mmol) vào dung dịch chứa 2-clopyrimidin-5-amin (200mg, 1,544mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu vàng (240mg), mà được dùng cho bước tiếp theo: ES-LCMS *m/z* 188,0 (M+MeOH). Bổ sung 2-clo-5-isoxyanatopyrimidin (240mg, 1,543mmol) vào dung dịch chứa 4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)anilin (337mg, 1,543mmol), trietylamin (156mg, 1,543mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Phenomenex Synergi C18 250*21,2mm*4um điều kiện gradien 0,05%HCl-ACN bắt đầu B 13 kết thúc B 43 thời gian (phút) 10 100%B Thời gian lưu (phút) 3 Tốc độ chảy(ml/phút) 25) để thu được sản phẩm 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl) phenyl)ure dihydroclorua (90mg, 0,199mmol, hiệu suất 12,88%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}HNMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ8,87 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,93 (s, 6H); ES-LCMS *m/z:* 374,1(M+H)

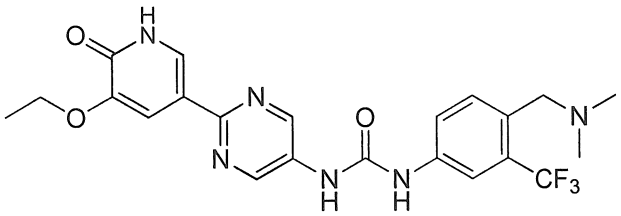
Bước 2: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure



Hỗn hợp chứa 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)-phenyl)ure (50mg, 0,134mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (51,5mg, 0,134mmol), Cs_2CO_3 (43,6mg,

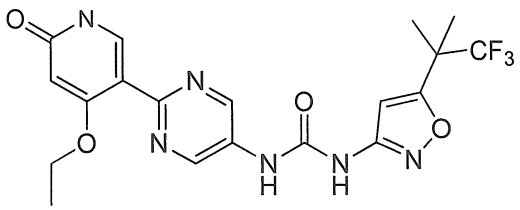
0,134mmol), $PdCl_2$(dppf) (9,79mg, 0,013mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) nước (1ml) được khuấy ở 110°C trong 0,5 giờ trong vi sóng. Hỗn hợp này được lọc và cô để thu được sản phẩm thô. Sau khi tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4), thu được sản phẩm 1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure (75mg, 0,094mmol, hiệu suất 70,5%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ8,98 (s, 2H), 8,66 (d, *J* = 1,98 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,98 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,64 - 7,75 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=8,60 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,60 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,17 (q, *J*=6,98 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,66 (brs, 2H), 2,41 (s, 6H), 1,44 (t, *J* = 6,95 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z:* 597,2(M+H)

Bước 3: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure

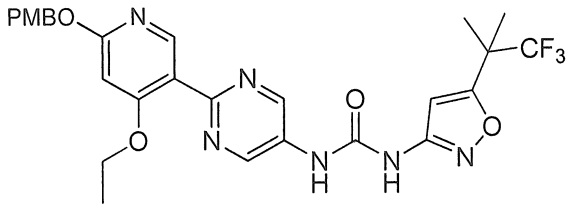


Bổ sung TFA (0,145ml, 1,886mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure (75mg, 0,094mmol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 22°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Phenomenex Gemini 150*25mm*10um điều kiện gradien 0,05%HCl-ACN bắt đầu B 14 kết thúc B 44 thời gian (phút) 12,2 100%B Thời gian lưu (phút) 2,5 Tốc độ chảy (ml/phút) 22) để thu được sản phẩm 1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (17,06mg, 0,029mmol, hiệu suất 31,3%) ở dạng chất rắn màu vàng:^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ8,93 (s, 2H) 8,07 (m, 2H) 7,86 (m, 2H) 7,69 (d, *J*=8,31 Hz, 1H) 4,45 (s, 2H) 4,14 (q, *J* = 6,85 Hz, 2H), 2,92 (s, 6H) 1,47 (t, *J* = 6,85 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 477,2 (M+H)

Ví dụ 180: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure hydroclorua



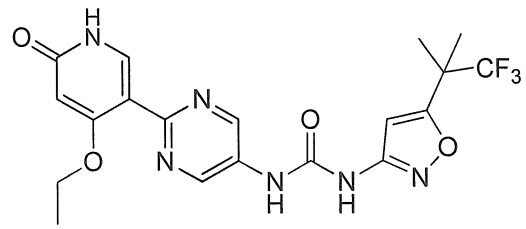
Bước 1: 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure



Bổ sung 5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin (153mg, 0,787mmol), diphenyl phosphorazidat (325mg, 1,180mmol) và Et_3N (0,219ml, 1,573mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carboxylic (300mg, 0,787mmol) trong toluen (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4) để thu được sản phẩm màu vàng 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (50mg, 0,053mmol, hiệu suất 6,7%):

^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ9,04 (s, 2 H) 8,31 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=7,28 Hz, 2 H) 7,19 - 7,22 (m, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 6,48 - 6,52 (m, 1 H) 5,32 (s, 2 H) 4,12 - 4,18 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 1,61 (s, 6 H) 1,36 - 1,39 (m, 3 H); ES-LCMS m/z 573,2(M+H).

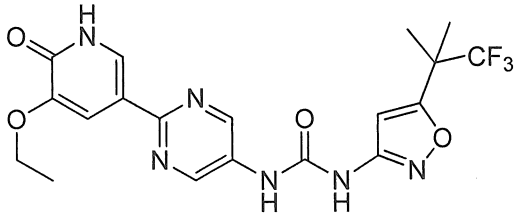
Bước 2: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure hydroclorua



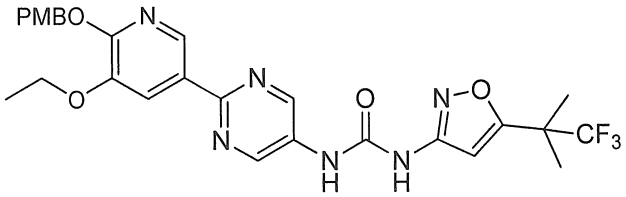
Bổ sung TFA (0,067ml, 0,873mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (50mg, 0,087mmol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở

15°C trong 1 giờ. Sau khi kiểm tra bằng LCMS, chất phản ứng đã được dùng hết. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Gemini 150*25 5u điều kiện gradien 0,05%HCl-ACN bắt đầu B 14 kết thúc B 44 thời gian (phút) 100%B Thời gian lưu (phút) Tốc độ chảy (ml/phút) 25) để thu được sản phẩm 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metyl-propan-2-yl)isoxazol-3-yl) ure hydroclorua (10,38mg, 0,021mmol, hiệu suất 24,3%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ9,14(s, 2H), 8,17(s, 1H), 6,84(s, 1H), 6,22(s, 1H), 4,28(q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,61(s, 6H), 1,45(t, J = 7,6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 453,1(M+H).

Ví dụ 181: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure hydroclorua

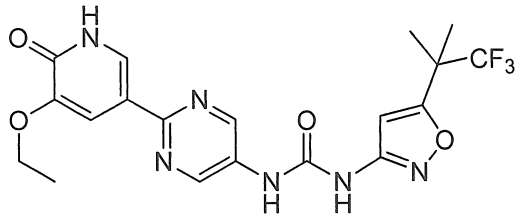


Bước 1: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure



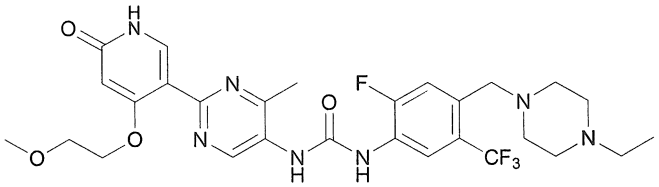
Bổ sung diphenyl phosphorazidat (260mg, 0,944mmol) ở 23°C vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carboxylic (300mg, 0,787mmol) trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Et_3N (0,164ml, 1,180mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nói trên. Hỗn hợp được bổ sung 5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-amin (153mg, 0,787mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 10 phút, sau đó ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,3) để thu được sản phẩm thô 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)-oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (100mg, 60% purity, 0,087mmol, hiệu suất 13,4%): ES-LCMS *m/z* 573,0(M+H).

Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure hydroclorua

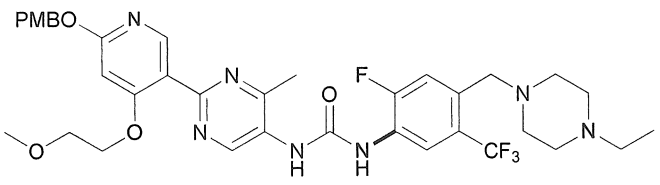


Bổ sung TFA (2ml, 10% trong DCM) vào dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (100mg, 60%, 0,105mmol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gilson GX281 Cột: Gemini 150*25mm*5um Pha động A: nước với 0,1% HCl Pha động B: MeCN nhiệt độ cột: 40°C gradien: 30-60% B 10 phút Tốc độ chảy: 25ml/phút). Sản phẩm 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure hydroclorua 7,71mg, 0,015mmol, hiệu suất 14,3%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8,83 (s, 2H) 7,94 (d, *J*=1,98 Hz, 1H) 7,71 (d, *J*=2 Hz, 1H) 6,76 (s, 1H) 4,03 (q, *J*=7,2Hz, 2H), 1,49 (s, 6H) 1,36 (t, *J*=7,2 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 453,0(M+H)

Ví dụ 182: 1-(4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



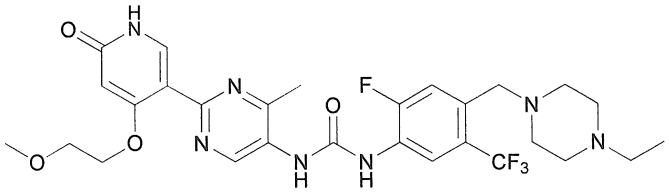
Bước 1 : 1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure.



Bổ sung diphenyl phosphorazidat (97mg, 0,353mmol) ở 25°C vào hỗn hợp chứa 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin (79mg, 0,259mmol), Et_3N (0,098ml, 0,705mmol), axit 2-(6-((4-metoxybenzyl)-oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-

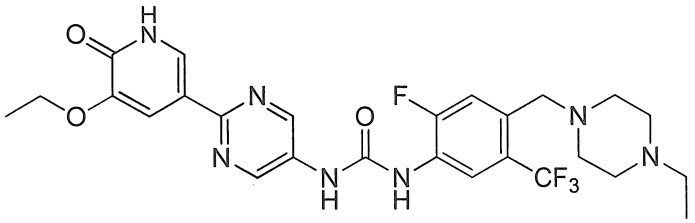
yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,235mmol) trong toluen (40ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm dừng bằng nước (20ml). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (20ml x 3), phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô 1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (100mg, 0,110mmol, hiệu suất 46,8%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9,32-9,25 (m, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,31-8,23 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,53-6,49 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,24-4,17 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,56-2,42 (m, 8H), 1,13-1,08 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 698,3 (M+H).

Bước 2: 1-(4-((4-Etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

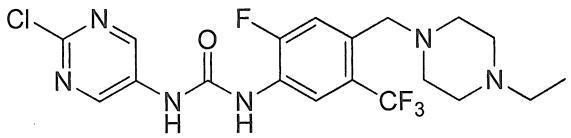


Bổ sung axit 2,2,2-trifloaxetic (66,6mg, 0,584mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl) ure (100mg, 0,117mmol) trong DCM (10ml), hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Gemini 150*25 5u; Pha động: 10mM NH4HCO3-ACN; gradien: B từ 20 đến 50 trong 25 phút; Tốc độ chảy: 25ml/phút; Bước sóng: 220 /254nm.) và được làm khô lạnh để thu được 1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (19,22mg, 0,032mmol, hiệu suất 27,1%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) 9,25 (s, 1H), 8,60 (d, *J* =7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,56 (s, 13H), 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ES-LCMS (m/z) (M + H) = 608,2.

Ví dụ 183: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure trihydroclorua

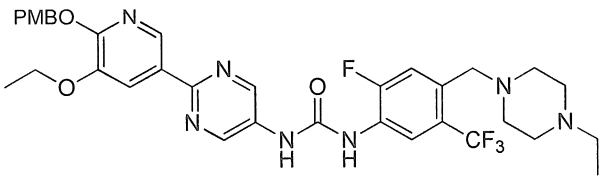


Bước 1: 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure



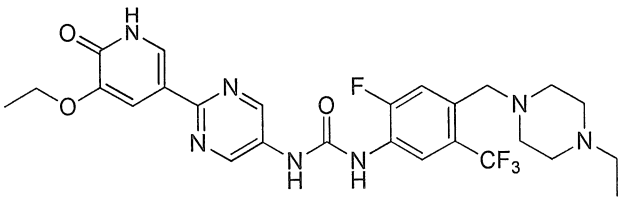
Bổ sung triphosgen (80mg, 0,270mmol) vào dung dịch chứa 2-clopyrimidin-5-amin (100mg, 0,772mmol) trong THF (15ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C trong 0,5 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất dầu màu vàng 2-clo-5-isoxyanatopyrimidin (120mg, hiệu suất 95%). Bổ sung dung dịch chứa 2-clo-5-isoxyanatopyrimidin (120mg, 0,771mmol) trong THF (15ml) ở 60°C vào dung dịch chứa 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin (236mg, 0,771mmol) và Et_3N (0,323ml, 2,314mmol) trong THF (15ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được phân phối vào DCM (30ml) và H_2O (20ml), được chiết bằng DCM (30ml x 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,4) để thu được chất rắn màu nâu 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (60mg, 0,111mmol, hiệu suất 14,34%): ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4)δ8,89 (s, 2H), 8,81 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,92 - 2,60 (m, 10H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 461,2 (M+H).

Bước 2: 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure



Dung dịch chứa 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (59,8mg, 0,130mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (50mg, 0,130mmol), $PdCl_2$(dppf) (9,50mg, 0,013mmol) và Cs_2CO_3 (85mg, 0,260mmol) trong 1,4-dioxan (18ml) và nước (6ml) được khuấy ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường nitơ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Lớp hữu cơ được phân tách và được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,2) để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (60mg, 0,070mmol, hiệu suất 54,1%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ8,97 (s, 2H), 8,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,07 (m, 1H), 7,62 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,17 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 - 3,65 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 2,61 (br. s., 2H), 1,47 - 1,43 (m, 3H), 1,28 (m, 3H); ES-LCMS m/z 684,3 (M+H), 564,2 (M+H-PMB).

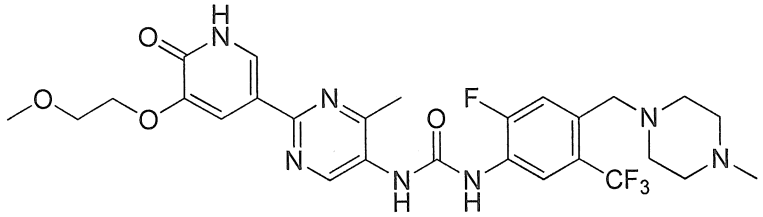
Bước 3: 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure trihydroclorua



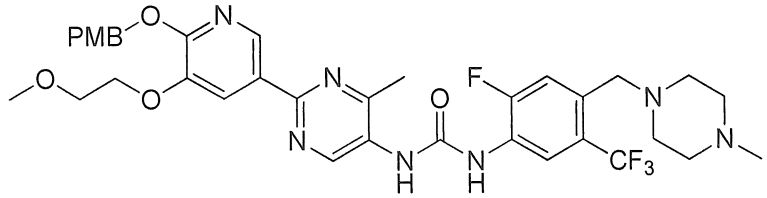
Dung dịch chứa 1-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (50mg, 0,073mmol) trong axetic 2,2,2-trifloaxit (10% trong DCM) (2ml, 1,488mmol) được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DB /Cột: Gemini 150*25 5u /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha độngB: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 9-39 (B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure trihydroclorua (5mg, 7,43µmol, hiệu suất 10,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,94 (s, 2H), 8,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,80 (br. s., 2H), 3,69

- 3,65 (m, 2H), 3,56 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 3,13 (br. s., 2H), 2,55 (br. s., 2H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 564,2 (M+H).

Ví dụ 184: 1-(2-Flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)-phenyl)-3-(2-(5-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure trihydroclorua

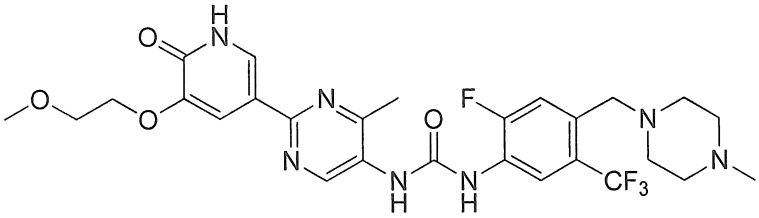


Bước 1: 1-(2-Flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



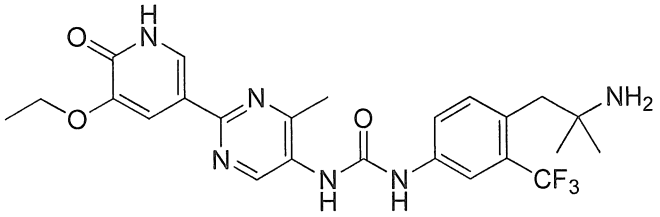
Dung dịch chứa axit 2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (100mg, 0,235mmol), 2-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)anilin (68,5mg, 0,235mmol), diphenyl phosphorazidat (78mg, 0,282mmol) và Et_3N (0,066ml, 0,470mmol) trong toluen (5ml) được khuấy ở 120°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp này được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0,3) để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (53,3mg, 0,049mmol, hiệu suất 21%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) 9,20 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,24-4,22 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 7H), 3,69 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (m, 2 H), 3,11 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); ES-LCMS m/z: 714,2 (M+H).

Bước 2: 1-(2-Flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure trihydroclorua

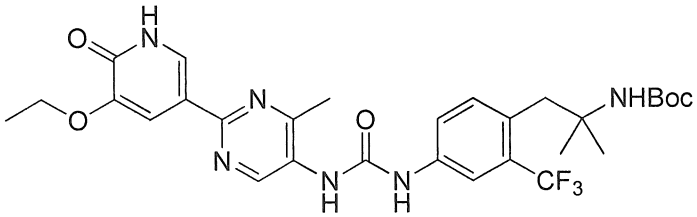


Dung dịch chứa 1-(2-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (80mg, 0,112mmol) trong TFA (10% trong DCM) (5ml) được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 250*21,2mm*4um /Pha động A: Nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 15-45 (B%)). Sau khi làm khô lạnh thu được chất rắn màu vàng 1-(2-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure trihydroclorua (50mg, 0,070mmol, hiệu suất 62,5%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d4) d = 9,25 (s, 1H), 8,68 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, J=12,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J=4,5 Hz, 2H), 3,94 - 3,82 (m, 4H), 3,63 - 3,40 (m, 7H), 3,15 (br. s., 2H), 2,96 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,63 (s, 3H); ES-LCMS m/z 594,2 (M+H).

Ví dụ 185: 1-(4-(2-Amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



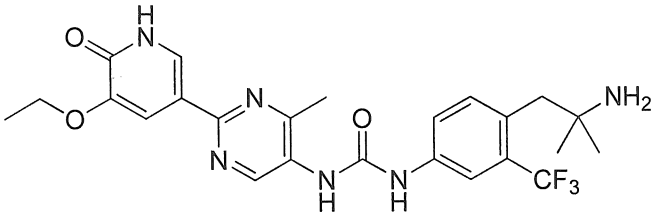
Bước 1: *Tert*-butyl(1-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metyl-pyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat



Bổ sung *tert*-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat (647mg, 1,265mmol), Et_3N (0,264ml, 1,897mmol) và diphenyl phosphorazidat (522mg, 1,897mmol) vào huyền phù chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-

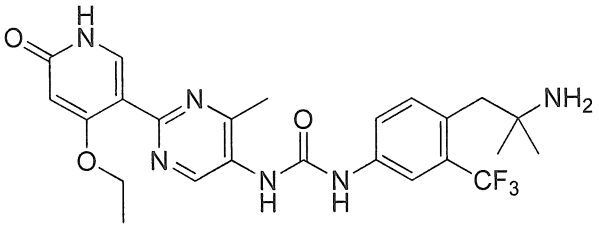
yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (500mg, 1,265mmol) trong toluen (25ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 130°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào etyl axetat (15ml) và nước (10ml). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,4) để thu được chất rắn màu vàng *tert*-butyl (1-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)-carbamat (124mg, 0,152mmol, hiệu suất 12,0%): ES-LCMS *m/z* 605,4 (M+H).

Bước 2: 1-(4-(2-Amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

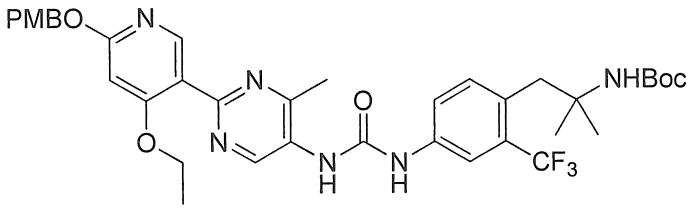


Dung dịch chứa *tert*-butyl(1-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat (124mg, 0,152mmol) trong HCl trong EtOAc (10ml, 4 N) được khuấy ở 16°C trong 5 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DB/Cột: Gemini 150*25mm*5um /Pha động A: Nước (dung dịch amoniac 0,05%)/Pha động B: Axetonitril/Gradient: 25-55(B%)/Tốc độ chảy:25ml/phút/Thời gian chảy: 10 phút) để thu được 1-(4-(2-amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (31,8mg, 0,063mmol, hiệu suất 41,5%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,2): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,0; 15,1 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,17 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,51 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 1,16 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 505,2 (M+H).

Ví dụ 186: 1-(4-(2-Amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure

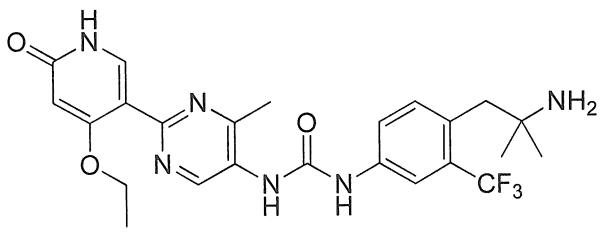


Bước 1: *Tert*-butyl(1-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metyl-pyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat



Bổ sung *tert*-butyl (1-(4-amino-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat (647mg, 1,265mmol), Et_3N (0,264ml, 1,897mmol) và diphenyl phosphorazidat (522mg, 1,897mmol) vào huyền phù chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (500mg, 1,265mmol) trong toluen (15ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 12 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và được phân phối vào etyl axetat (20ml) và nước (10ml). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô. Chất thô được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,7) để thu được chất rắn màu vàng *tert*-butyl (1-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metyl pyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat (300mg, 0,372mmol, hiệu suất 29,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40-9,05 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,47-7,22 (m, 5H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,84-3,80 (m, 3H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,42-1,35 (m, 3H), 1,24-1,20 (m, 6H); ES-LCMS *m/z* 725,4 (M+H).

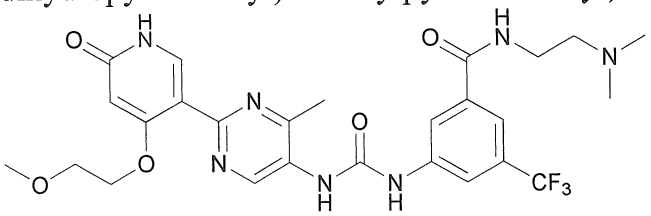
Bước 2: 1-(4-(2-Amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



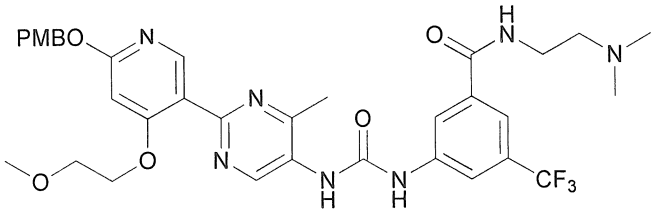
Dung dịch chứa *tert*-butyl 1-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropan-2-yl)carbamat

(300mg, 0,372mmol) trong HCl trong EtOAc (10ml, 4 N, 40,0mmol) được khuấy ở 18°C trong 10 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: DB /Cột: Gemini 150*25mm*5um /Pha động A: nước (dung dịch amoniac 0,05%)/Pha độngB: Axetonitril/Gradient: 23-53 (B%)/Tốc độ chảy:25ml/phút/Thời gian chảy: 10 phút) để thu được chất rắn màu trắng 1-(4-(2-amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (56,88mg, 0,111mmol, hiệu suất 29,8%). TLC (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,1): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,14 (s, 6H); ES-LCMS *m/z* 505,1 (M+H).

Ví dụ 187: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit



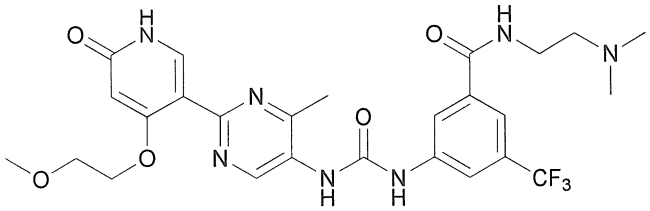
Bước 1 : *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit



Bổ sung diphenyl phosphorazidat (131mg, 0,476mmol) ở 25°C vào hỗn hợp chứa 3-amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamit (100mg, 0,349mmol), Et_3N (0,133ml, 0,952mmol), axit 2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxy etoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (150mg, 0,317mmol) trong toluen (40ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất cặn, mà được chiết bằng DCM (20ml x 2). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được sản phẩm thô *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit (150mg, 0,129mmol, hiệu suất 40,7%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz,

CD_3OD) 9,40 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 3H), 7,83 (br. s., 1H), 7,49 (br. s., 1H), 7,33 (br. s., 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 2H), 3,78-3,75 (m, 3H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,42-3,38 (m, 3H), 3,18-3,13 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 6H); ES-LCMS (m/z) (M + H) = 698,4.

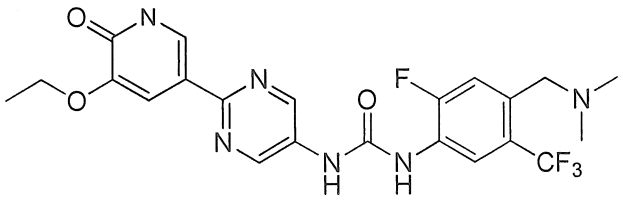
Bước 2: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit



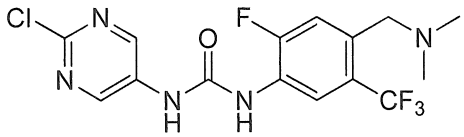
Bổ sung axit 2,2,2-trifloaxetic (73,5mg, 0,645mmol) vào dung dịch chứa *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(6-((4-metoxybenzyl)oxy)-4-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit (150mg, 0,129mmol) trong diclometan (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 20 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Gemini 150*25 5u; Pha động: nước (0,05% amonia hydroxit v/v)-ACN; gradien: B từ 14 đến 44 trong 10 phút; Tốc độ chảy: 25ml/phút; Bước sóng: 220 /254nm) và được làm khô lạnh để thu được *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit (45,4mg, 0,079mmol, hiệu suất 60,9%) ở dạng chất rắn màu trắng: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9,17 (s, 1H), 8,10 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 7,81 (s, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,61 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 6H); ES-LCMS (m/z) (M + H) = 578,4.

Ví dụ 188:

1-(4-((Dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua

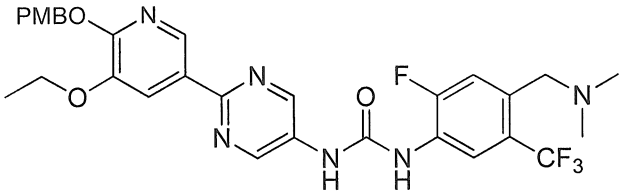


Bước 1: 1-(2-Clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung bis(triclometyl) carbonat (0,082ml, 0,405mmol) vào dung dịch chứa 2-clopyrimidin-5-amin (150mg, 1,158mmol) trong THF (20ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 65°C trong 0,5 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn màu vàng 2-clo-5-isoxyanatopyrimidin (180mg, 1,104mmol, hiệu suất 95%). Bổ sung dung dịch chứa 2-clo-5-isoxyanatopyrimidin (180mg, 1,157mmol) trong THF (20ml) ở 60°C vào dung dịch chứa 4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin (273mg, 1,157mmol) và Et_3N (0,484ml, 3,47mmol) trong THF (20ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn màu vàng 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (380mg, 0,165mmol, hiệu suất 14,2%): ^1H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) d = 8,85 (s, 2H), 7,61 (dd, *J* = 4,9; 9,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,30 - 2,28 (m, 6H); ES-LCMS m/z 392,1 (M+H).

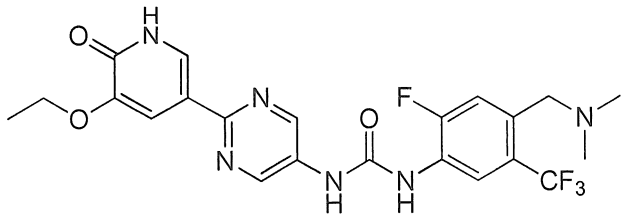
Bước 2: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure



Dung dịch chứa 1-(2-clopyrimidin-5-yl)-3-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (380mg, 0,165mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (63,5mg, 0,165mmol), $PdCl_2$(dppf) (12,07mg, 0,016mmol) và Cs_2CO_3 (107mg, 0,330mmol) trong 1,4-Dioxan (15ml) và nước (5ml) được khuấy ở 110°C trong 1 giờ trong môi trường nitơ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu. Lớp nước này được phân tách. Lớp hữu cơ được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0,3) để thu được chất rắn màu nâu 1-(4-((dimetylamino) metyl)-2-flo-5-

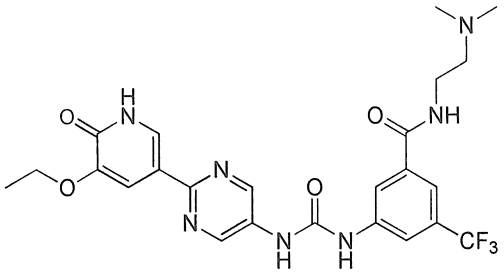
(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy) pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure (60mg, 0,078mmol, hiệu suất 47,4%): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d = 8,98 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 8,65 - 8,61 (m, 1H), 8,50 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,01 (br. s., 1H), 7,56 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,47 (s,3H), 3,28 (s, 6H), 1,34 (t, *J*=6,7 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 495,2 (M+H-PMB).

Bước 3: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua

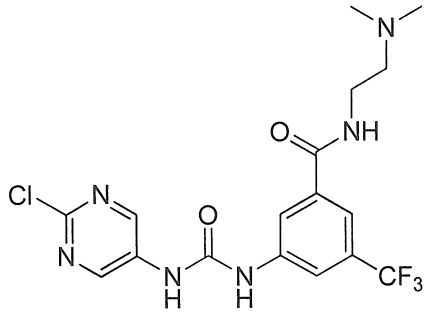


Dung dịch chứa 1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure (50mg, 0,081mmol) trong axit 2,2,2-trifloaxetic (10% trong Diclometan) (2ml, 1,488mmol) được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Phenomenex Synergi C18 250*21,2mm*4um /Pha động A: Nước+0,05% HCl/Pha độngB: MeCN / Tốc độ chảy:25ml/phút / Mô tả profil gradien: 22-52 (B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (15mg, 0,026mmol, hiệu suất 31,6%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ9,02 (s, 2H), 8,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,22-4,17 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,53 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 495,3 (M+H).

Ví dụ 189: *N*-(2-(Dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-pyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit

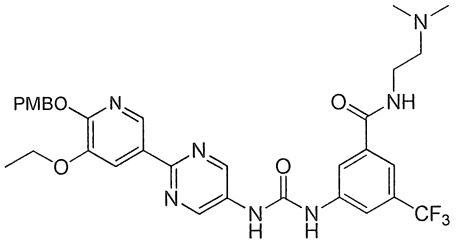


Bước 1: 3-(3-(2-clopyrimidin-5-yl)ureido)-N-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamit



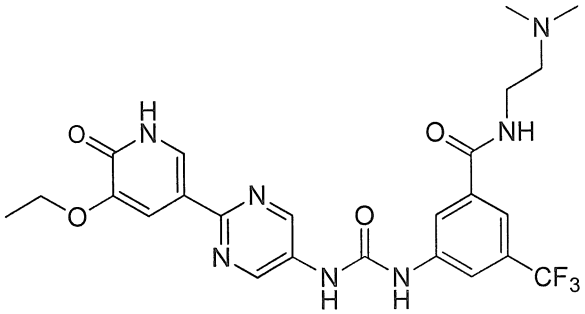
Bổ sung 3-amino-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamit (271mg, 0,984mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-5-isoxyanatopyrimidin (240mg, 0,984mmol) và Et_3N (0,206ml, 1,477mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Phenomenex Gemini 150*25mm*10um điều kiện gradien 0,225%FA-ACN bắt đầu B 15 kết thúc B 45 thời gian (phút) 12,2 100% B Thời gian lưu (phút) 2,5 Tốc độ chảy(ml/phút) 22) để thu được sản phẩm 3-(3-(2-clopyrimidin-5-yl)ureido)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamit (200mg, 0,413mmol, hiệu suất 42,0%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4): δ 8,88 (s, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 3,74 (t, *J*=5,77 Hz, 2 H) 3,27 (br. s., 2 H) 2,90 (s, 6 H); ES-LCMS *m/z:* 431,1(M+H).

Bước 2: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)-pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit



Bổ sung $PdCl_2$(dppf) (170mg, 0,232mmol) trong môi trường nitơ vào hỗn hợp chứa 3-(3-(2-clopyrimidin-5-yl)ureido)-*N*-(2-(dimetylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamit (100mg, 0,232mmol), 3-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (89mg, 0,232mmol), Cs_2CO_3 (76mg, 0,232mmol) trong 1,4-dioxan (6ml)/nước (2,00ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 0,5 giờ trong vi sóng và sau đó được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,2) để thu được sản phẩm *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit (60mg, 0,079mmol, hiệu suất 33,9%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ8,99 (s, 2 H) 8,65 (s, 1 H) 8,21 (br. s., 1 H) 8,08 (d, *J*=12,96 Hz, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H) 6,91 (d, *J*=8,56 Hz, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 4,16 (q, *J*=7,01 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,73 (br. s., 2 H) 3,19 (br. s., 2 H) 2,81 (s, 6 H) 1,44 (t, *J*=6,85 Hz, 3 H); ES-LCMS *m/z:* 654,2 (M+H).

Bước 3: *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-pyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit

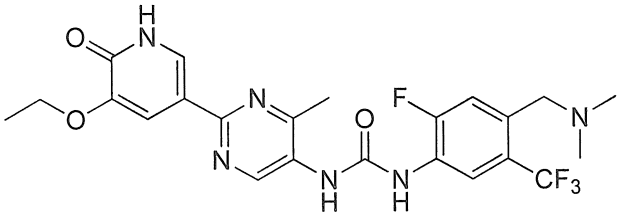


Bổ sung TFA (0,141ml, 1,836mmol) vào dung dịch chứa *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)-oxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit (60mg, 0,092mmol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột Phenomenex Synergi C18 250*21,2mm*4um điều kiện gradien 0,05%HCl-ACN bắt đầu B 15 kết thúc B 45 thời gian (phút): 10 100%B Thời gian lưu (phút) 3 Tốc độ chảy (ml/phút) 25) để thu được sản phẩm *N*-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl) benzamit dihydroclorua (7,77mg, 0,013mmol, hiệu suất 14,0%) ở dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ11,93 (brs, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 (brs., 1H), 7,85

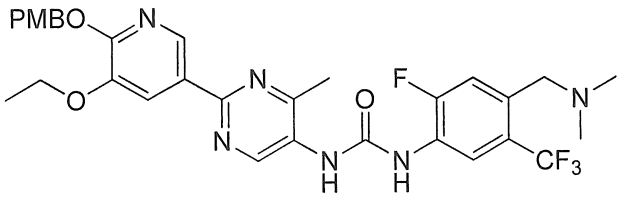
(s, 1H), 7,58 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 7,19 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 3,27 (brs, 2H), 2,84 (s, 6H), 1,36 (t, J = 6,90 Hz, 3H) ; ES-LCMS *m/z* 534,1(M+H).

Ví dụ 190:

1-(4-((Dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua

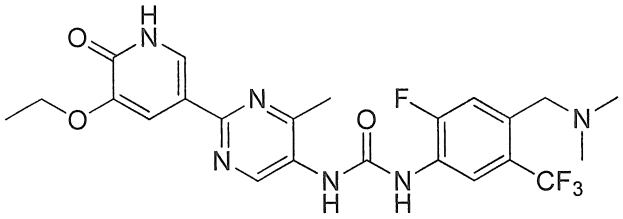


Bước 1: 1-(4-((Dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure



Bổ sung diphenyl phosphorazidat (209mg, 0,759mmol) trong môi trường nitơ vào dung dịch chứa axit 2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,506mmol), diphenyl phosphorazidat (209mg, 0,759mmol) và Et_3N (0,106ml, 0,759mmol) trong 1,4-dioxan (20ml). Hỗn hợp sản phẩm thu được được khuấy ở 70°C trong 18 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10/1, R_f = 0,3) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (100mg, 0,151mmol, hiệu suất 29,9%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,68 (br. s., 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (br. s., 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,17 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 629,2 (M+H); 509,1 (M+H-PMB).

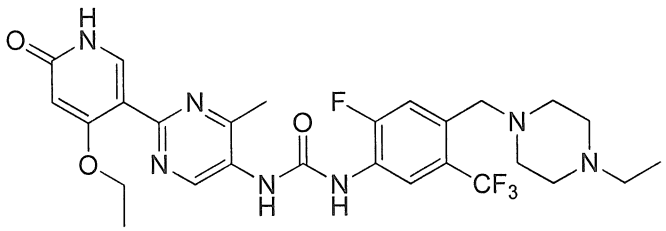
Bước 2: 2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-*N*-(3-(1-metylPyrolidin-3-yl)-5-(triflometyl)phenyl)axetamit



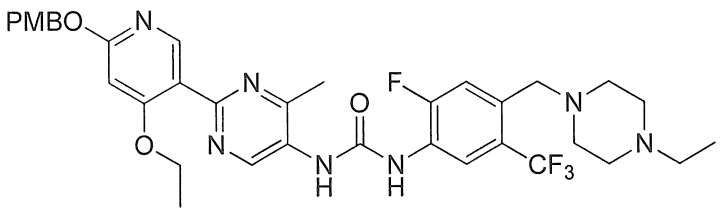
Dung dịch chứa 1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure (100mg, 0,159mmol) trong axit 2,2,2-trifloaxetic, diclometan (solvat) (3ml, 10%) được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Phân tích LCMS cho thấy không còn chất ban đầu, dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: Gemini 150*25mm*5um /Pha động A: nước+0,1% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Mô tả profil gradien: 5-35 (B%)) để thu được chất rắn màu vàng 1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure dihydroclorua (40mg, 0,069mmol, hiệu suất 43,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,22 - 9,17 (m, 1H), 8,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 1,51 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z: 509,1 (M+H).

Ví dụ 191:

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure trihydroclorua



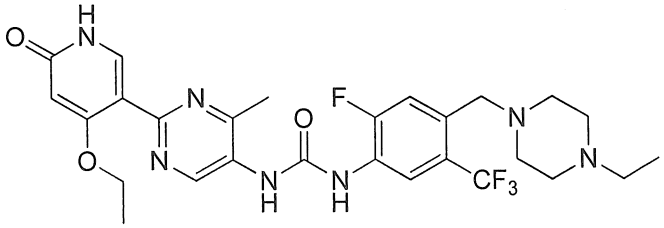
Bước 1: 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure



Bổ sung trietylamin (92mg, 0,910mmol), DPPA (188mg, 0,683mmol) và 4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)anilin (164mg, 0,455mmol) vào hỗn hợp

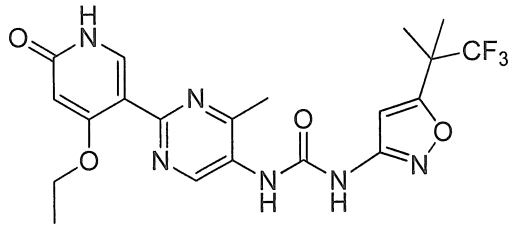
chứa axit 2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-carboxylic (200mg, 0,455mmol) trong toluen (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 12 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM / MeOH = 10 / 1, R_f = 0,4) để thu được chất rắn màu trắng nhợt 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (200mg, 0,172mmol, hiệu suất 37,8%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ9,25 (s, 1H), 8,67-8,61 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 5,7; 12,3 Hz, 2H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,34 (br. s., 1H), 4,94 (br. s., 2H), 4,62 (br. s., 2H), 4,17-4,11 (m, 2H), 3,70 (br. s., 3H), 3,20-3,00 (m, 8H), 2,65-2,53 (m, 5H), 1,40-1,35 (m, 3H), 1,31-1,28 (m, 3H); ES-LCMS *m/z* 698,2 (M+H).

Bước 2: 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure trihydroclorua



Bổ sung TFA (10% trong DCM, 2ml, 2,60mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure (200mg, 0,263mmol) trong diclometan (3ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Dụng cụ: AA / Cột: Phenomenex Synergi C18 250*21,2mm*4um /Pha động A: 0,05% HCl/Pha động B: MeCN / Tốc độ chảy: 25ml/phút / Thời gian chảy: 10 phút / Mô tả profil gradien: 14-44 (B%)) và được làm khô bằng cách làm khô lạnh để thu được chất rắn màu trắng nhợt là 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure trihydroclorua (70,1mg, 0,098mmol, hiệu suất 37,2%): ^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ9,64 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,41 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,19 (brs, 2H), 3,70 (brs, 4H), 3,42 (dd, *J* = 2,4; 6,8 Hz, 2H), 3,20 - 2,97 (m, *J* = 15,0 Hz, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 578,2 (M+H).

Ví dụ 192: Tinh thể bazơ khan tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (anhyrat của bazơ tự do của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (493,5mg) trong 12,5ml axeton được khuấy qua đêm trong chu kỳ nhiệt độ giữa 40°C và 5°C. Các hạt của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được bổ sung ở 5°C. Các chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không và được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh. Anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A ổn định về mặt vật lý khi thể hiện 75% RH trong năm ngày.

Điều chế mầm tinh thể:

Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong axeton được khuấy trong 3 ngày trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C. Các chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 1 và bảng tóm tắt góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện ở bảng I dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên nhiễu xạ kế PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG I

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
2,2002	40,15547
4,8974	18,04439
5,4534	16,20567
5,7331	15,41569
11,7654	7,52194
11,9049	7,43406
12,8119	6,90976
12,8788	6,87403
13,0574	6,78042
14,3385	6,17733
16,1093	5,50207
16,6104	5,33721
17,1409	5,1732
17,2394	5,14387
21,1927	4,18895
21,2755	4,17282
21,9468	4,04669
22,0164	4,03404
22,6845	3,91673
22,8172	3,89425
23,1382	3,84094
25,3332	3,5129
25,4056	3,51175

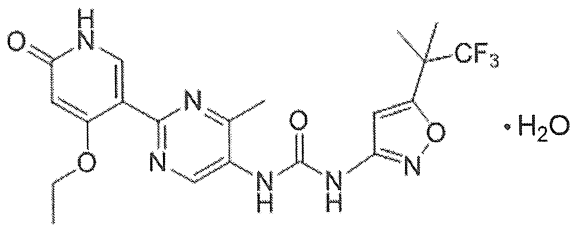
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 2 với các đỉnh chính được quan sát ở 187,4; 360,1; 409,4; 441,9; 466,5; 585,1; 707,5; 742,7; 772,7; 790,0; 850,8; 904,4; 950,3; 1005,2; 1247,3; 1313,6; 1329,7; 1396,8; 1435,0; 1468,6; 1491,7; 1530,2; 1576,5; 1622,9; 1653,0; 1710,0; 2939,9 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 3. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện quá trình thu nhiệt rõ rệt với nhiệt độ khởi đầu là 251,95°C, đỉnh nhiệt khoảng

256,30°C, và etanpy ở mức 214,7J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy thu nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị phân tích nhiệt trọng Q500 TA và được thể hiện ở hình 4. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của anhydrat của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện sự giảm trọng lượng không đáng kể trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 150°C và nhiệt độ khởi phát phân hủy nhiệt là 243,34°C.

Ví dụ 193: Hydrat tinh thể thứ nhất của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (Hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong nước được khuấy trong 3 ngày trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C. Các chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không, được làm khô trong không khí trong 1 giờ, và sau đó được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 5 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng II dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG II

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
6,9748	12,67381
9,525	9,28552
11,2921	7,83608
13,8118	6,41172
13,9878	6,33141
14,9163	5,93935
15,641	5,66574
16,5918	5,34315
17,7915	4,98547
17,9704	4,93624
18,138	4,89099
19,6655	4,51439
19,9037	4,45722
20,4514	4,33908
20,6671	4,29427
21,0489	4,21722
21,2526	4,17726
21,4997	4,12982
22,0174	4,03387
22,7117	3,9121
23,0855	3,84959
23,5817	3,7697
25,0939	3,54585
25,8729	3,44082
26,6761	3,33903
27,8509	3,20079
28,1874	3,16334
28,2831	3,15285
28,7022	3,10776
28,9044	3,08648
29,8904	2,98687
29,9607	2,98743
30,9426	2,88765
31,0264	2,88721
33,0866	2,70527

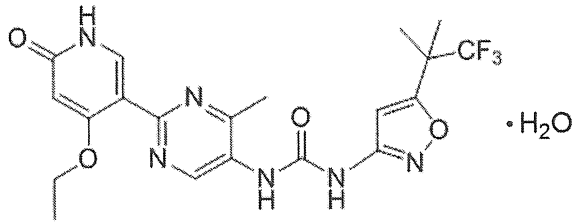
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 6 với các đỉnh chính được quan sát ở 582,9; 744,4; 776,1; 859,7; 896,0; 999,8;

1239,7; 1278,0; 1345,9; 1372,5; 1392,1; 1428,9; 1468,0; 1488,3; 1529,6; 1572,1; 1621,2; 1732,7; 3000,4 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 7. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 64°C, đỉnh nhiệt khoảng 96°C, và etanpy ở mức 249,8J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 123°C, đỉnh nhiệt khoảng 146°C, và etanpy ở mức 93,4J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 8. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của hydrat 1 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện hai bước giảm trọng lượng được quan sát trước lần phân hủy nhiệt cuối cùng. Lần giảm trọng lượng đầu tiên diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 30°C đến 100°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 9,7%. Lần giảm trọng lượng thứ hai diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 100°C đến 150°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 3,1%.

Ví dụ 194: Hydrat tinh thể thứ hai của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (Hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong etanol được khuấy trong 3 ngày trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C. Các chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không, được làm khô trong không khí trong 1 giờ, và sau đó được làm

khô qua đêm trong lò chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 9 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng III dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG III

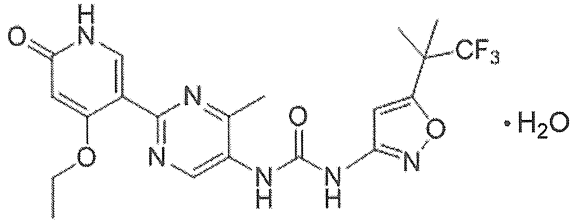
Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
3,3674	26,23886
3,5146	25,14004
4,0838	21,63708
5,4154	16,31934
6,8354	12,93207
7,0961	12,4575
7,4458	11,87319
8,1748	10,81592
8,9271	9,90602
9,4362	9,37273
10,8771	8,1341
10,9718	8,06415
11,5221	7,6802
12,5191	7,07069
13,5447	6,53751
14,5457	6,0898
14,8113	5,98119
14,9639	5,92055
16,3869	5,4095
16,6982	5,30934
16,8225	5,27037
17,9586	4,93945
20,7756	4,27208
21,466	4,13623

Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 10 với các đỉnh chính được quan sát ở 541,0; 579,9; 609,4; 664,3; 696,7; 719,2; 773,7; 792,4; 817,3; 901,9; 945,5; 987,5; 1211,1; 1246,6; 1312,2; 1331,9; 1362,2; 1398,1; 1428,5; 1465,5; 1487,2; 1535,5; 1579,1; 1617,4; 2943,7; 2998,9; 3096,1 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 11. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 46 °C, đỉnh nhiệt khoảng 67°C, và etanpy ở mức 18,78J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 155°C, đỉnh nhiệt khoảng 164°C, và etanpy ở mức 1,15J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ ba với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 195°C, đỉnh nhiệt khoảng 205°C, và etanpy ở mức 53,81J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ tư với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 240°C, đỉnh nhiệt khoảng 245°C, và etanpy ở mức 49,10J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 12. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của hydrat 2 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện nhiều lần giảm trọng lượng được quan sát trước lần phân hủy nhiệt cuối cùng. Lần giảm trọng lượng đầu tiên diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 100°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 3,7%. Lần giảm trọng lượng thứ hai diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 130°C đến 175°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 1,9%. Lần giảm trọng lượng cuối cùng diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 175°C đến 210°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 3,3%. Sự phân hủy nhiệt không được quan sát dưới 225°C.

Ví dụ 195: Hydrat tinh thể thứ ba của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (Hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong 9:1 axeton:nước được khuấy trong 3 ngày trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C. Các chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không, được làm khô trong không khí trong 1 giờ, và sau đó được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 13 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng IV dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG IV

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
2,2624	39,05161
2,4655	35,83471
2,8761	30,71939
3,0614	28,86087
3,9161	22,56305
4,2514	20,7847
6,8171	12,96661
7,878	11,22267
10,4403	8,47346
11,8539	7,46597

13,6955	6,4659
14,2661	6,20851
17,2638	5,13238
17,3244	5,1273
18,1874	4,87377
19,8682	4,46511
20,6353	4,30083
20,9611	4,23469
21,0409	4,21883

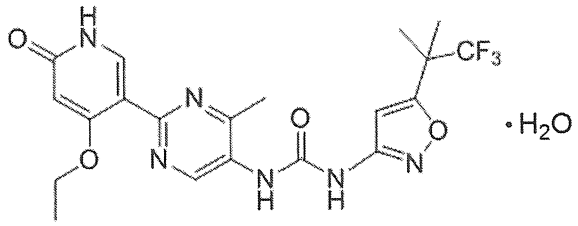
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 14 với các đỉnh chính được quan sát ở 542,9; 587,4; 671,6; 696,4; 719,1; 775,4; 794,7; 817,6; 900,8; 949,6; 988,4; 1246,5; 1316,2; 1333,2; 1361,8; 1399,2; 1430,4; 1463,4; 1486,2; 1534,7; 1580,2; 1616,9; 2942,3; 3001,5; 3094,6 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 15. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 56°C, đỉnh nhiệt khoảng 75°C, và etanpy ở mức 18,16J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 89°C, đỉnh nhiệt khoảng 106°C, và etanpy ở mức 17,62J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ ba với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 187°C, đỉnh nhiệt khoảng 196°C, và etanpy ở mức 42,13J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ tư với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 237°C, đỉnh nhiệt khoảng 242°C, và etanpy ở mức 30,77J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 16. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của hydrat 3 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện nhiều lần giảm trọng lượng được quan sát trước lần phân hủy nhiệt cuối cùng. Lần giảm trọng lượng đầu tiên diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 63°C với việc

giảm trọng lượng ở khoảng 4,3%. Lần giảm trọng lượng thứ hai diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 63°C đến 100°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 2,5%. Lần giảm trọng lượng thứ ba diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 100°C đến 150°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 1,5%. Lần giảm trọng lượng cuối cùng diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 150°C đến 210°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 3,9%. Sự phân hủy nhiệt không được quan sát dưới 225°C.

Ví dụ 196: Hydrat tinh thể thứ tư của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (Hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong 2-metoxyetanol được khuấy trong 3 ngày trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C. Các chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không, được làm khô trong không khí trong 1 giờ, và sau đó được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 17 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng V dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, Máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG V

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
2,2321	39,57999
2,3446	37,68216
4,9817	17,73906
5,6944	15,52037
6,8184	12,96427
7,1087	12,43542
8,5054	10,3962
10,246	8,63367
11,4263	7,74435
12,1951	7,25784
12,8575	6,88533
14,2792	6,20288
14,5602	6,08378
14,8712	5,95725
15,2123	5,82441
15,6538	5,66113
16,9524	5,23029
17,0723	5,19383
17,7203	5,00533
18,021	4,92248
18,5746	4,777
20,4891	4,33476
20,8009	4,27048
20,9261	4,2417
21,0259	4,22528
21,3267	4,16638
21,4898	4,13511
22,6284	3,92956
23,0094	3,86535
23,4305	3,79682
24,3449	3,65625
24,6076	3,6178
24,8855	3,57507
24,9703	3,56607
25,3548	3,51286
26,3055	3,38522
26,4121	3,37179
26,4876	3,37071
26,7372	3,33153
26,8104	3,33086

27,5974	3,22962
29,6834	3,00723
29,8045	2,99528
29,8651	2,98935
31,605	2,82863
31,7234	2,82535

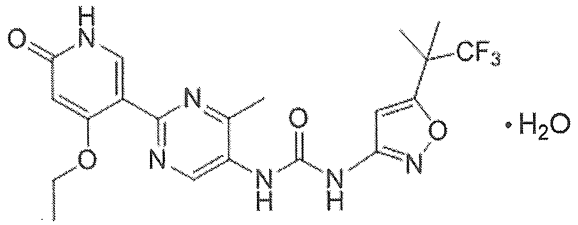
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 18 với các đỉnh chính được quan sát ở 550,9; 680,5; 747,5; 776,0; 856,6; 894,3; 954,6; 1002,6; 1088,1; 1240,5; 1277,7; 1314,5; 1343,9; 1390,6; 1439,9; 1463,3; 1491,7; 1532,6; 1569,5; 1613,3; 1650,6; 1729,1; 2940,4; 2998,1 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 19. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 63°C, đỉnh nhiệt khoảng 92°C, và etanpy ở mức 81,38J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 194°C, đỉnh nhiệt khoảng 198°C, và etanpy ở mức 44,70J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ ba với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 242°C, đỉnh nhiệt khoảng 244°C, và etanpy ở mức 2,939J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 20. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của hydrat 4 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện nhiều lần giảm trọng lượng được quan sát trước lần phân hủy nhiệt cuối cùng. Lần giảm trọng lượng đầu tiên diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 110°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 3,9%. Lần giảm trọng lượng thứ hai diễn ra trong phạm vi

nhiệt độ từ 155°C đến 210°C với việc giảm trọng lượng ở khoảng 1,2%. Sự phân hủy nhiệt không được quan sát dưới 225°C.

Ví dụ 197: Hydrat tinh thể thứ năm của bazơ tự do của 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (Hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong 19:1 axeton:nước được khuấy trong 3 ngày trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C. Các chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không, được làm khô trong không khí trong 1 giờ, và sau đó được làm khô qua đêm trong lò chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 21 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng VI dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, Máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG VI

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
2,2139	39,90616
2,9893	29,55637
3,236	27,30406
3,6224	24,3923
3,7924	23,29924
3,9534	22,35029

4,1324	21,38297
6,579	13,43542
6,8983	12,81425
7,0705	12,50247
7,4474	11,87067
7,7039	11,47587
7,9458	11,12712
8,2294	10,74432
8,6592	10,2119
10,8082	8,18583
11,0854	7,98177
11,3234	7,81454
11,4512	7,72755
11,581	7,64127
13,0744	6,77164
13,1945	6,71024
15,1009	5,86714
15,298	5,79197
15,397	5,75495

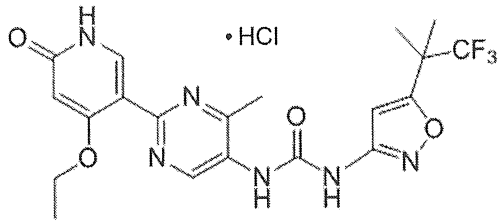
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A được thể hiện ở hình 22 với các đỉnh chính được quan sát ở 542,9; 581,1; 664,4; 696,3; 719,5; 774,8; 793,9; 817,9; 898,4; 944,0; 988,9; 1109,8; 1247,0; 1315,3; 1332,8; 1399,4; 1429,9; 1464,5; 1486,7; 1533,4; 1580,3; 1617,5; 2938,9; 2998,5; 3098,4 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 23. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 36°C, đỉnh nhiệt khoảng 64°C, và etanpy ở mức 97,61J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 148°C, đỉnh nhiệt khoảng 155°C, và etanpy ở mức 0,2688J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ ba với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 181°C, đỉnh nhiệt khoảng 198°C, và etanpy ở mức 51,45J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ

khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 24. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của hydrat 5 của bazơ tự do của hợp chất A thể hiện nhiều lần giảm trọng lượng quan sát được trước lần phân hủy nhiệt cuối cùng. Lần giảm trọng lượng đầu tiên diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 105°C với mức giảm trọng lượng ở khoảng 7,7%. Lần giảm trọng lượng thứ hai diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 105°C đến 175°C với mức giảm trọng lượng ở khoảng 3,4%. Lần giảm trọng lượng cuối cùng diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 175°C đến 225°C với mức giảm trọng lượng ở khoảng 3,9%. Sự phân hủy nhiệt không được quan sát dưới 225°C.

Ví dụ 198: Muối khan tinh thể của axit clohydric 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (Anhydrat của hydroclorua của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong axeton được gia nhiệt đến 40°C. Một đương lượng chứa nước 3M axit clohydric được bổ sung vào và lớp bùn này được khuấy trong 2 ngày trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C trong thời gian một giờ, tiếp theo là mức nhiệt cân bằng với nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Các chất rắn này được lọc, được làm khô trong không khí, và được rửa bằng axeton để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh. Phân tích phép sắc ký ion thể hiện hóa học lượng pháp 1:1 axit:bazơ tự do.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của anhydrat của hydroclorua của hợp chất A được thể hiện ở hình 25 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng VII dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao

gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, Máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG VII

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
7,4431	11,87738
9,6794	9,13773
14,6085	6,05877
14,7259	6,01073
14,9405	5,92487
15,041	5,88548
15,3713	5,75977
15,5848	5,68134
16,0312	5,52414
16,2562	5,44818
17,1352	5,17062
17,7713	4,98696
17,8528	4,96437
18,4689	4,80013
19,3906	4,57398
19,6152	4,52212
20,3513	4,36019
23,1104	3,8455
25,102	3,54473
25,3262	3,51385
25,5881	3,47848
25,8589	3,44266
26,5603	3,35331
27,0276	3,29639
27,2162	3,27398
27,2957	3,26462
27,9834	3,18594
28,072	3,17608
28,2141	3,16041
34,8469	2,57254

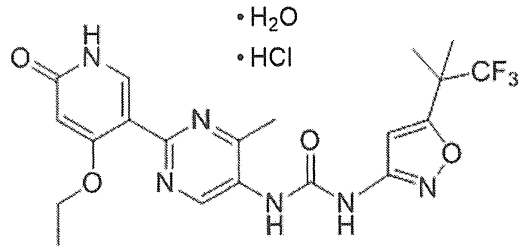
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ =

1064nm). Quang phổ Raman của anhydrat của hydroclorua của hợp chất A được thể hiện ở hình 26 với các đỉnh chính được quan sát ở 589,0; 734,4; 768,5; 893,3; 1177,3; 1203,0; 1257,1; 1374,9; 1475,7; 1602,0; 1715,5; 2993,2 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 27. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của anhydrat của hydroclorua của hợp chất A thể hiện mức nhiệt sắc nét với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 221°C, đỉnh nhiệt khoảng 232°C, và etanpy ở mức 185,8J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 28. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của anhydrat của hydroclorua của hợp chất A thể hiện sự giảm trọng lượng nhỏ trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 150°C với mức giảm trọng lượng ở khoảng 0,2%. Sự phân hủy nhiệt không được quan sát dưới 200°C.

Ví dụ 199: Hydrat tinh thể của muối của axit clohydric 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (hydroclorua hydrat của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong axetonitril được gia nhiệt đến 40°C. Một đương lượng chứa 3M nước axit clohydricđược bổ sung vào và lớp bùn này được khuấy qua đêm trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C trong thời gian một giờ, tiếp theo là mức nhiệt cân bằng với nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các chất rắn

này được lọc, được làm khô trong không khí, và được rửa bằng axetonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hydroclorua hydrat của hợp chất A được thể hiện ở hình 29 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng VIII dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, Máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG VIII

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
8,6684	10,2011
8,8312	10,01337
10,0419	8,80872
12,6021	7,02431
13,058	6,78006
14,405	6,14899
14,4771	6,11851
15,363	5,76763
16,864	5,2575
17,483	5,07273
17,6738	5,01839
18,5936	4,76821
19,4603	4,55776
19,5214	4,54363
20,0793	4,41863
20,1454	4,40429
20,3921	4,35155
20,4549	4,34912
20,9397	4,23898
21,1515	4,19701
21,5292	4,12422
21,7438	4,084
23,1368	3,84117
23,6519	3,75867
23,6994	3,76057
23,9391	3,71422

24,0691	3,69446
24,5836	3,61829
24,9893	3,56046
25,3396	3,51203
26,6195	3,34599
26,9866	3,3013
27,0934	3,28854
28,4387	3,13595
28,8674	3,09035
29,1149	3,06464
29,1904	3,06448
29,9485	2,98121
30,4503	2,93321
30,5391	2,92489
30,6032	2,92616

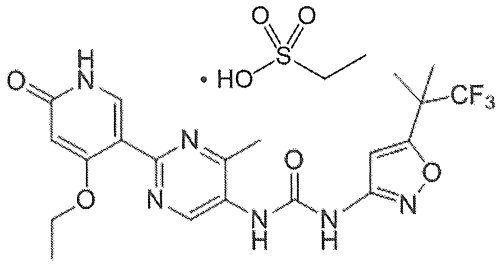
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của hydrat của hydroclorua của hợp chất A được thể hiện ở hình 30 với các đỉnh chính được quan sát ở 213,1; 456,7; 575,1; 704,6; 735,5; 770,1; 885,3; 934,8; 1232,5; 1256,0; 1369,8; 1493,3; 1548,5; 1578,9; 1612,9; 1722,2; 2918,2 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 31. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hydrat của hydroclorua của hợp chất A thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 115°C, đỉnh nhiệt khoảng 157°C, và etanpy ở mức 100,5J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 187°C, đỉnh nhiệt khoảng 198°C, và etanpy ở mức 114,9J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 32. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của hydroclorua hydrat của hợp chất A thể hiện

một lần giảm trọng lượng trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 180°C với mức giảm trọng lượng ở khoảng 3,6%. Sự phân hủy nhiệt không được quan sát dưới 200°C.

Ví dụ 200: Muối tinh thể của axit etansulfonic 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (esylat của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong axetonitril được gia nhiệt đến 40°C. Một đương lượng chứa 3M nước axit etansulfonic được bổ sung vào và lớp bùn này được khuấy qua đêm trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C trong thời gian một giờ, tiếp theo là mức nhiệt cân bằng với nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các chất rắn này được lọc, được làm khô trong không khí, và được rửa bằng axetonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh. ^{1}H NMR phân tích indicated hóa học lượng pháp 1:1 axit:bazơ tự do.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của esylat của hợp chất A được thể hiện ở hình 33 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng IX dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, Máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG IX

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
8,5394	10,35491
8,6428	10,23126

11,3062	7,82635
12,7495	6,94345
12,964	6,82902
13,1974	6,70878
15,1654	5,84235
15,2444	5,81223
15,4498	5,73542
16,4543	5,38303
17,1632	5,16223
17,2575	5,13426
18,548	4,77984
19,7459	4,49249
20,3296	4,36478
20,968	4,23332
21,5163	4,12667
21,8003	4,07355
22,081	4,02239
22,2781	3,98724
22,4806	3,95179
24,2258	3,67091
25,7987	3,45055
26,0615	3,41636
26,594	3,34915
27,2642	3,26832
27,361	3,25697
28,4262	3,13731
28,528	3,12634
28,9678	3,07987
29,048	3,07918
29,5627	3,01923
34,5329	2,59521
34,8089	2,57526

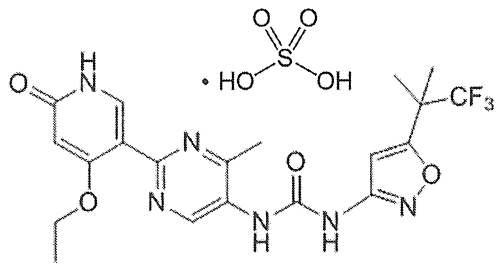
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của esylat của hợp chất A được thể hiện ở hình 34 với các đỉnh chính được quan sát ở 195,0; 432,2; 734,5; 749,7; 882,2; 1046,1; 1211,4; 1240,4; 1380,1; 1422,3; 1502,1; 1600,0; 1617,0; 1713,9; 2937,7 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát

với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 35. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của esylat của hợp chất A thể hiện mức nhiệt sắc nét với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 236°C, đỉnh nhiệt khoảng 239°C, và etanpy ở mức 140,7J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 36. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của esylat của hợp chất A thể hiện sự giảm trọng lượng nhỏ trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 180°C với mức giảm trọng lượng ở khoảng 0,14%. Sự phân hủy nhiệt không được quan sát dưới 200°C.

Ví dụ 201: Muối tinh thể của axit sulfuric 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure (Sulfat của hợp chất A)



Huyền phù chứa 1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure trong axetonitril được gia nhiệt đến 40°C. Một đương lượng chứa 2,5M nước axit sulfuric được bổ sung vào và lớp bùn này được khuấy qua đêm trong chu trình nhiệt độ giữa 40°C và 5°C trong thời gian một giờ, tiếp theo là mức nhiệt cân bằng với nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Các chất rắn này được lọc, được làm khô trong không khí, và được rửa bằng axetonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn kết tinh. Phân tích phép sắc ký ion thể hiện hóa học lượng pháp 1:1 axit:bazơ tự do.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của sulfat của hợp chất A được thể hiện ở hình 37 và bản tóm tắt của góc nhiễu xạ và các khoảng trống d được thể hiện trong bảng X dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro

trên các lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần thiết bao gồm: bức xạ đồng Kα, điện thế máy phát: 45kV, dòng điện máy phát: 40mA, kích thước bước: 0,02° 2θ, Máy dò X'celerator™ RTMS (Real Time Multi-Strip). Cấu hình trên mặt chùm ngẫu nhiên: khe phân kỳ cố định (0,25°), các khe Soller 0,04 ngẫu nhiên, khe chống phân tán (0,25°), và mặt nạ chùm 10mm. Cấu hình trên mặt chùm nhiễu xạ: khe phân kỳ cố định (0,25°) và khe Soller 0,04 ngẫu nhiên.

BẢNG X

Góc nhiễu xạ [°2θ]	khoảng trống d [Å]
7,0328	12,56942
8,6064	10,27449
11,1879	7,90883
12,3105	7,19007
12,3774	7,15136
13,058	6,78011
13,9541	6,34663
14,0734	6,29308
15,8244	5,6005
16,3618	5,41324
16,4404	5,40094
17,2476	5,13718
18,5525	4,77868
18,7478	4,72934
19,8162	4,47671
21,1428	4,19871
21,3524	4,15797
21,55	4,12029
22,1262	4,01427
22,4768	3,95244
22,9749	3,86787
23,475	3,78658
25,7967	3,45082
25,9988	3,42445
26,3608	3,37824
27,05	3,29371
27,6839	3,21972
28,3016	3,15083
29,7546	3,00019
30,0597	2,97043
30,2444	2,95272

Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 (λ = 1064nm). Quang phổ Raman của sulfat của hợp chất A được thể hiện ở hình 38 với các đỉnh chính được quan sát ở 202,1; 572,0; 697,9; 737,5; 777,3; 937,1; 1181,1; 1264,9; 1370,0; 1499,4; 1554,8; 1602,3; 1723,7; 2942,8 cm^{-1}.

Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự làm sạch bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện ở hình 39. Các ví dụ thực nghiệm được tiến hành sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt đồ nhiệt lượng quét vi sai của sulfat của hợp chất A thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 30°C, đỉnh nhiệt khoảng 77°C, và etanpy ở mức 28,76J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 214°C, đỉnh nhiệt khoảng 218°C, và etanpy ở mức 164,0J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác đi tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện ở hình 40. Các ví dụ thực nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút trong chảo nhôm. Nhiệt đồ phân tích nhiệt trọng của sulfat của hợp chất A thể hiện một lần giảm trọng lượng trong phạm vi nhiệt độ từ 30°C đến 160°C với mức giảm trọng lượng ở khoảng 1,3%. Sự phân hủy nhiệt không được quan sát dưới 200°C.

Thử nghiệm sinh học

Thử nghiệm enzym RET kinaza

Miền bào tương RET kinaza người (các axit amin 658-1114 có số truy cập NP_000314.1) được biểu hiện dưới dạng protein dung hợp GST có đầu chặn mạch N bằng cách sử dụng hệ thống biểu hiện baculovirus. GST-RET được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký glutathion sepharoza. Thử nghiệm enzym RET kinaza được thực hiện với tổng thể tích 10uL với các nồng độ gia tăng của chất ức chế RET kinaza là chất duy nhất trong đĩa 384 lỗ như sau: các đĩa chứa hợp chất ức chế RET được chuẩn bị bằng cách bổ sung 100nL chất ức chế RET với các nồng độ khác nhau vào đĩa loại 384 lỗ. 5µl/lỗ hỗn hợp enzym 2X (50mM HEPES axit (4-(2-hydroxyetyl)-1-

piperazineetansulfonic); 1mM CHAPS (3-[(3-cholamidopropyl)dimetylammonio]-1-propansulfonat); 0,1mg/mL BSA (albumin huyết thanh bào thai bò); 1mM DTT (dithiothreitol); 0,2nM RET kinaza) được cho vào đĩa loại 384 lỗ và được ủ trong 30 phút ở 23°C. 5μλ/lỗ hỗn hợp cơ chất 2X (50mM HEPES; 1mM CHAPS; 0,1mg/mL BSA; 20μM adenosin triphosphat; 20mM $MgCl_2$ và 1μM cơ chất peptit được biotinyl hóa) được bổ sung vào và được ủ trong 1 giờ ở 23°C. 10μl/lỗ hỗn hợp dừng/dò 2X (50 mM HEPES; 0,1% BSA; 800mM Kali Florua; 50mM EDTA (axit Etylendiamintetraaxetic); 200X dịch pha loãng 20 lần của Europium Cryptate được đánh dấu kháng thể kháng phosphotyroxin; 62,5nM Streptavidin-XL665) được ủ trong 1 giờ ở 23°C và được đọc trên máy đọc huỳnh quang phân giải theo thời gian Homogenous. Các IC_{50} được khớp bằng cách sử dụng chương chình GraphPad Prism với đáp ứng liều sigma.

Dữ liệu sinh học

Các hợp chất ví dụ của sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm RET được mô tả trên đây và được phát hiện thấy là các chất ức chế RET với $IC_{50} < 10\mu M$. Dữ liệu cho các ví dụ cụ thể được thử nghiệm trong thử nghiệm enzym RET kinaza người được liệt kê trong bảng 1 dưới đây như sau: + = 10 μM > IC_{50} > 500 nM; ++ = 500 nM ≥ IC_{50} > 100 nM; +++ = $IC_{50} \leq 100$nm.

Bảng 1

Ví dụ số	RET IC_{50}	Ví dụ số	RET IC_{50}	Ví dụ số	RET IC_{50}
1	+++	65	+++	129	+++
2	+++	66	+++	130	+++
3	+++	67	+++	131	+++
4	+++	68	+++	132	+++
5	+++	69	+++	133	+++
6	+++	70	+++	134	+++
7	+++	71	+++	135	+++
8	+++	72	+++	136	+++
9	+++	73	+++	137	+++
10	+++	74	+++	138	+++
11	+++	75	+++	139	+++
12	+++	76	+++	140	+++
13	+++	77	+++	141	+++
14	+++	78	+++	142	+++
15	+++	79	+++	143	+++
16	+++	80	+++	144	+++
17	+++	81	+++	145	+++

18	+++	82	+++	146	+++
19	+++	83	+++	147	+++
20	+++	84	+++	148	+++
21	+++	85	+++	149	+++
22	+++	86	+++	150	+++
23	+++	87	+++	151	+++
24	+++	88	+++	152	+++
25	+++	89	+++	153	+++
26	+++	90	+++	154	+++
27	+++	91	+++	155	+++
28	+++	92	+++	156	+++
29	+++	93	+++	157	+++
30	+++	94	+++	158	+++
31	+++	95	+++	159	+++
32	+++	96	+++	160	+++
33	+++	97	+++	161	+++
34	+++	98	+++	162	+++
35	+++	99	+++	163	+++
36	+++	100	+++	164	+++
37	+++	101	+++	165	+++
38	+++	102	+++	166	+++
39	+++	103	+++	167	+++
40	+++	104	+++	168	+++
41	+++	105	+++	169	+++
42	+++	106	+++	170	+++
43	+++	107	+++	171	+++
44	+++	108	+++	172	+++
45	+++	109	+++	173	+++
46	+++	110	+++	174	+++
47	+++	111	++	175	+++
48	+++	112	++	176	+++
49	+++	113	++	177	+++
50	+++	114	++	178	+++
51	+++	115	+	179	+++
52	+++	116	+++	180	+++
53	+++	117	+++	181	+++
54	+++	118	+++	182	+++
55	+++	119	+++	183	+++
56	+++	120	+++	184	+++
57	+++	121	+++	185	+++
58	+++	122	+++	186	+++
59	+++	123	+++	187	+++
60	+++	124	+++	188	+++
61	+++	125	+++	189	+++
62	+++	126	+++	190	+++

63	+++	127	+++	191	+++
64	+++	128	+++		

Thử nghiệm cơ chế trên cơ sở tế bào RET Kinaza

Hiệu lực của các hợp chất theo sáng chế có thể được thử nghiệm về khả năng ức chế sự phosphoryl hóa RET kinaza liên tiếp của chúng trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Các tế bào TT (ATCC CRL-1803), dòng tế bào ung thư tuyến giáp thể tủy với RET kinaza được kích hoạt liên tục, được duy trì trong các đĩa 150cm^2 trong môi trường F12 Kaighn, 10% huyết thanh bào thai bò, 1X Glutamax, 1X axit amin không thiết yếu, 1X kháng sinh Pen/Strep ở 37°C trong 5% cacbon dioxit. 1,0E5 tế bào TT/lỗ được cho vào đĩa trong đĩa nuôi cấy tế bào loại có 96 lỗ và được để cho kết dính qua đêm. Các tế bào TT được xử lý bằng các nồng độ khác nhau của các hợp chất ức chế RET trong 2 giờ ở 37°C trong 5% cacbon dioxit, được rửa bằng PBS, được làm lạnh bằng nước đá (nước muối được đệm phosphat) và được ly giải bằng cách bổ sung 200µL 25mM Tris HCl pH 7,5; 2mM EDTA; 150mM NaCl; 1% natri deoxycholat; 1% Triton X-100; 50mM natri beta glycerophosphat; 1mM natri orthovanadat; 1X dung dịch chất ức chế phosphataza #2 (Sigma #P5726); 1X dung dịch chất ức chế phosphataza #3 (Sigma #P0044) và 1X dung dịch chất ức chế proteaza không chứa EDTA tối thiểu hoàn toàn (Roche #4693159001), ủ ở -80°C trong 10 phút và làm tan băng trên nước đá. 100µ dịch ly giải tế bào TT được bổ sung vào đĩa 96 lỗ qua đêm ở 4°C mà đã được ủ qua đêm ở 4°C bằng dịch pha loãng 1:1.000 chứa kháng thể kháng RET thỏ (Cell Signaling #7032) được phong bế bằng 1X PBS; 0,05% Tween-20; 1% albumin huyết thanh bào thai bò. Các đĩa này được rửa 4 lần bằng 200µL 1X PBS; 0,05% Tween-20 và sau đó 100µL dịch pha loãng 1:1.000 chứa kháng thể dò kháng phosphotyroxin (Cell Signaling #7034) được bổ sung vào và được ủ trong 1 giờ ở 37°C. Các đĩa được rửa 4 lần bằng 200µL 1X PBS; 0,05% Tween-20 và sau đó 100µL dịch pha loãng 1:1.000 chứa kháng thể tiếp hợp peroxidaza từ cây cải ngựa kháng globulin miễn dịch chuột (Cell Signaling #7034) được bổ sung vào và được ủ trong 30 phút ở 37°C. Các đĩa được rửa 4 lần bằng 200µL 1X PBS; 0,05% Tween-20, 100µL cơ chất TMB (3,3', 5,5"-tetrametylbenzidin) (Cell Signaling #7004) được bổ sung vào, được ủ trong 10 phút ở 37°C, 100µL dung dịch dừng phản ứng (Cell Signaling #7002) được bổ

sung vào và đọc độ hấp phụ trên khối phổ kế ở 450nm. Các trị số IC_{50} được khớp bằng cách sử dụng GraphPad Prism đối với đáp ứng liều sigma.

Thử nghiệm sự tăng sinh trên cơ sở tế bào RET Kinaza

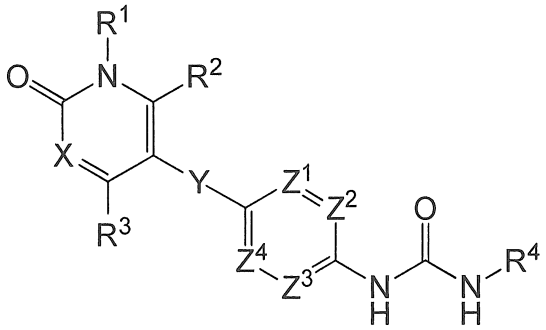
Hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế đối với khả năng kìm hãm sự tăng sinh tế bào và tỷ lệ sống sót tế bào có thể được thử nghiệm. Các tế bào TT (ATCC CRL-1803), dòng tế bào ung thư tuyến giáp thể tủy với RET kinaza được kích hoạt liên tục, được duy trì trong các đĩa 150cm^2 trong môi trường F12 Kaighn, 10% huyết thanh bào thai bò, 1X Glutamax, 1X axit amin không thay thế, 1X kháng sinh Pen/Strep ở 37°C trong 5% carbon dioxit. 6,0E3 tế bào TT/lỗ trong 50µL môi trường được bổ sung vào đĩa nuôi cấy tế bào loại 96 lỗ và được để cho gắn kết qua đêm. 50µL hợp chất ức chế RET đã được pha loãng hàng loạt được bổ sung vào đĩa loại 96 lỗ chứa các tế bào TT đã được nuôi cấy và được ủ ở 37°C trong 5% cacbon dioxit trong 8 ngày. 50µL CellTiter-Glo (Promega #G-7573) được bổ sung vào, các thành phần được trộn trong 1 phút trên máy lắc, tiếp theo là 10 phút trong bóng tối ở 23°C và mức phát huỳnh quang được đọc bằng máy EnVision (PerkinElmer). Các trị số IC_{50} được khớp bằng cách sử dụng GraphPad Prism với đáp ứng liều sigma.

Mô hình nhạy cảm ruột quá mức in vivo

Hiệu quả của các hợp chất ức chế RET kinaza có thể được đánh giá theo mô hình nhạy cảm ruột quá mức in vivo (Hoffman, J.M., et al., Gastroenterology, 2012, 142:844-854).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó:



(I)

trong đó:

X là N hoặc CR^5;

Y là liên kết;

Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6;

R^1 là hydro, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-, và $((C_1$-$C_6)$alkyl)$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-; trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy;

R^4 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, xyano, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hydroxyl, $-OR^7$, $-CONR^8R^9$, $-SO_2R^7$, và $-SO_2NR^8R^9$; trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $-NR^8R^9$ hoặc $-CONR^8R^9$; và trong đó phần tử thế heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, hoặc halo$(C_1$-$C_4)$alkyl;

R^5 là hydro, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1$-$C_6)$alkyl)$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-; trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy;

hoặc R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh, chứa một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_4)$alkyl)amino-, và $((C_1$-$C_4)$alkyl)$((C_1$-$C_4)$alkyl)amino-;

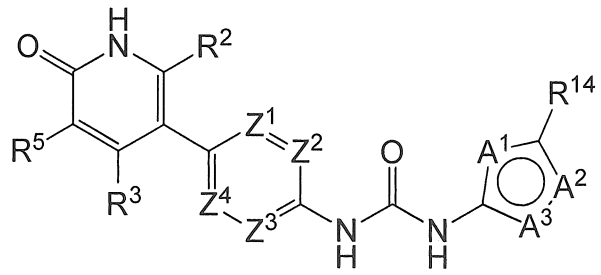
mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, xyano, hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-, và $((C_1$-$C_6)$alkyl)$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-;

R^7 là $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, hoặc -NR^8R^9; và trong đó $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, hydroxyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, và halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy; và trong đó heteroxycloalkyl nêu trên có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl và halo$(C_1$-$C_4)$alkyl; và

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, amino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, $((C_1$-$C_4)$alkyl)amino$(C_1$-$C_4)$alkyl-, và $((C_1$-$C_4)$alkyl)$((C_1$-$C_4)$alkyl)amino$(C_1$-$C_4)$alkyl-;

hoặc R^8 và R^9 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý còn chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, hoặc hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (XIX):



(XIX)

trong đó:

một trong số A^1, A^2, và A^3 được chọn từ O, S, và NR^{15} và hai nhóm còn lại độc lập được chọn từ N và CH;

Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 độc lập là N, CH, hoặc CR^6;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-, và $((C_1$-$C_6)$alkyl)$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-; trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy;

R^5 là hydro, halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-, hoặc $((C_1$-$C_6)$alkyl)$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-; trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, hoặc $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy;

hoặc R^3 và R^5 cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh, chứa một, hai, hoặc ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_4)$alkyl)amino-, và $((C_1$-$C_4)$alkyl)$((C_1$-$C_4)$alkyl)amino-;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, xyano, hydroxyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkoxy, $(C_3$-$C_6)$xycloalkoxy, amino, $((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-, và $((C_1$-$C_6)$alkyl)$((C_1$-$C_6)$alkyl)amino-;

R^7 là $(C_1$-$C_6)$alkyl, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh; trong đó $(C_1$-$C_6)$alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy, hoặc $-NR^8R^9$; và trong đó $(C_3$-$C_6)$xycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl, halo$(C_1$-$C_4)$alkyl, hydroxyl, hydroxy$(C_1$-$C_4)$alkyl, $(C_1$-$C_4)$alkoxy, và halo$(C_1$-$C_4)$alkoxy; và trong đó heteroxycloalkyl nêu trên có từ 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ $(C_1$-$C_4)$alkyl và halo$(C_1$-$C_4)$alkyl;

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl-, ((C_1-C_4)alkyl)amino(C_1-C_4)alkyl-, và ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino(C_1-C_4)alkyl-;

hoặc R^8 và R^9 cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng no có 5 hoặc 6 cạnh, tùy ý còn chứa nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, và lưu huỳnh, trong đó vòng nêu trên tùy ý được thế bằng halogen, (C_1-C_4)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, hoặc hydroxy(C_1-C_4)alkyl;

R^{14} là hydro, halogen, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, xyano, hydroxyl, -OR^7, -$CONR^8R^9$, -SO_2R^7, và -$SO_2NR^8R^9$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, halo(C_1-C_4)alkoxy, hoặc -NR^8R^9; và

R^{15} là hydro, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkyl, (C_3-C_6)xycloalkyl, hoặc phenyl.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó X là CR^5.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1 hoặc 3, trong đó R^1 là hydro.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, 3, hoặc 4, trong đó R^4 là phenyl mà tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, (C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_4)alkyl, xyano, (C_1-C_4)alkoxy, hydroxy(C_2-C_4)alkoxy-, (C_1-C_4)alkoxy(C_2-C_4)alkoxy-, amino(C_2-C_4)alkoxy-, ((C_1-C_4)alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino(C_2-C_4)alkoxy-, (3-metyloxetan-3-yl)oxy-, và -$CONH_2$; trong đó (C_1-C_6)alkyl nêu trên tùy ý được thế bằng xyano, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino, ((C_1-C_4)alkyl)amino-, hoặc ((C_1-C_4)alkyl)((C_1-C_4)alkyl)amino-.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, 3, hoặc 4, trong đó R^4 là furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hoặc triazinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ (C_1-C_4)alkyl và halo(C_1-C_4)alkyl.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, trong đó 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là N và 0, 1, hoặc 2 trong số Z^1, Z^2, Z^3, và Z^4 là CR^6.

8. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-7, trong đó R^2 là hydro, (C_1-C_4)alkyl, hoặc (C_1-C_4)alkoxy.

9. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-8, trong đó R^3 là hydro, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy, và R^5 là hydro, hydroxyl, (C_1-C_4)alkoxy, hoặc (C_3-C_6)xycloalkoxy.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-9, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, metyl, etyl, diflometyl, xyclopropyl, metoxy, isopropoxy, và dimetylamino-.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

1-(2-flo-4-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-isopropoxyphenyl)-3-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)ure;

1-(2-flo-4-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-2-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-5-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(piperazin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-xyclopropoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-metoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahydrofuro[3,2-*c*]pyridin-7-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(2-(diflometyl)-4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(4-etoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-3-(4-metyl-2-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-flo-4-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(morpholinometyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-etylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(4-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

2-(4-(3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit;

1-(5'-etoxy-4-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

2-(4-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-2-(triflometyl)phenyl)-2-metylpropanamit;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(*tert*-butyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(1-amino-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(1-(dimetylamino)-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(*tert*-butoxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(2-xyano-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((2-xyanopropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(3-hydroxy-1-metylxyclobutoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-isopropyl-3-metylpyrrolidin-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-clo-5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,6-diflophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(6-isopropoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-(metylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-4-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(4-oxo-4,5-dihydrofuro[3,2-*c*]pyridin-7-yl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(3-(2-morpholinoetoxy)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-metoxy-6-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-6-etyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-5-flo-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-xyclopropyl-5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-5-metyl-6'-oxo-1',6'-dihydro-[3,3'-bipyridin]-6-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-flo-4-(5-(3-flopropoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(azetidin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(5'-etoxy-6-metoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(pyrrolidin-1-ylmetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(6-(dimetylamino)-5'-etoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-etoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(1-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(5-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-metylpyrazin-2-yl)ure;

1-(5'-etoxy-6-isopropoxy-6'-oxo-1',6'-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-yl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-hydroxyetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((1,3-dimetylazetidin-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-diflophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-(3-flopropoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-hydroxypropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclopropoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(2,2-diflo-3-hydroxypropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(4-(diflometoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(1-xyanoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-5-propoxy-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(hydroxymetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-(hydroxymetyl)xyclobutoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-xyanopropan-2-yl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(2-flo-4-(5-isopropoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-metyl-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(6-oxo-5-propoxy-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-flo-2-metylpropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(2-hydroxy-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(2-hydroxyetoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((1,3-dimetylpyrrolidin-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(2-hydroxypropoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(6-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(1-metylxyclobutoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyl-1,1-dioxidothietan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(etoxymetyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-clo-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(2-etoxy-4-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

(*S*)-1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-flopyrrolidin-1-yl)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(7-oxo-6,7-dihydrofuro[2,3-*c*]pyridin-4-yl)phenyl)-3-(2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-flo-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-xyano-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-isopropoxyphenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-3-flophenyl)ure;

1-(4-(3,3-difloxyclobutoxy)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

4-(3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ureido)-2-(triflometyl)benzamit;

1-(4-isopropoxy-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure;

1-(4-(5-(diflometoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-(2-hydroxyetoxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(2-flo-4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)-3-(4-((3-metyltetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(diflometyl)-4-((3-metyloxetan-3-yl)oxy)phenyl)-3-(4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)ure; hoặc

1-(3,4-diclophenyl)-3-(4-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-flo-4-((4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-(2-hydroxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzensulfonamit;

1-(4-(1-aminoetyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(1-(dimetylamino)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)-3-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(5-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)isoxazol-3-yl)ure;

1-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

1-(2-flo-4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-5-(triflometyl)-phenyl)-3-(2-(5-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(2-amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

1-(4-(2-amino-2-metylpropyl)-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure;

N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(4-(2-metoxyetoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-5-yl)ure;

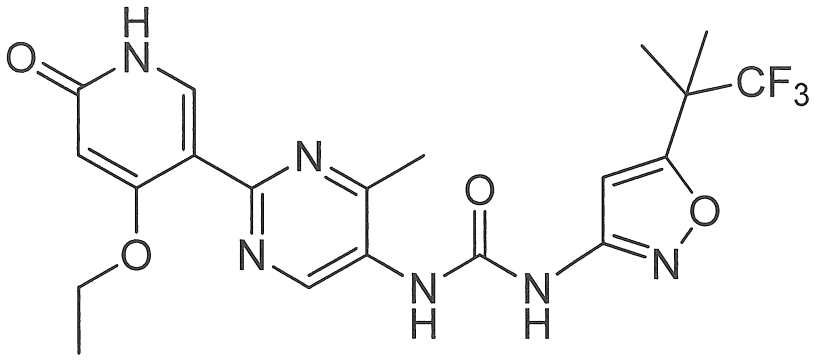
N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-pyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamit;

1-(4-((dimetylamino)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)-3-(2-(5-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ure; hoặc

1-(2-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-3-(4-((4-etylpiperazin-1-yl)metyl)-2-flo-5-(triflometyl)phenyl)ure;

hoặc muối dược dụng của nó.

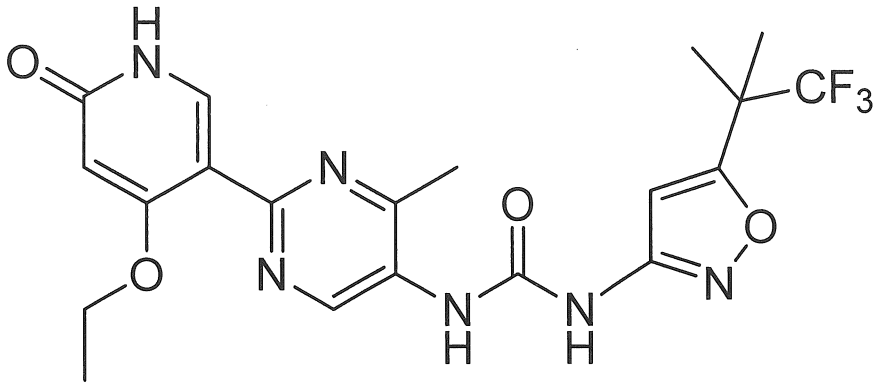
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12, trong đó hợp chất này là:

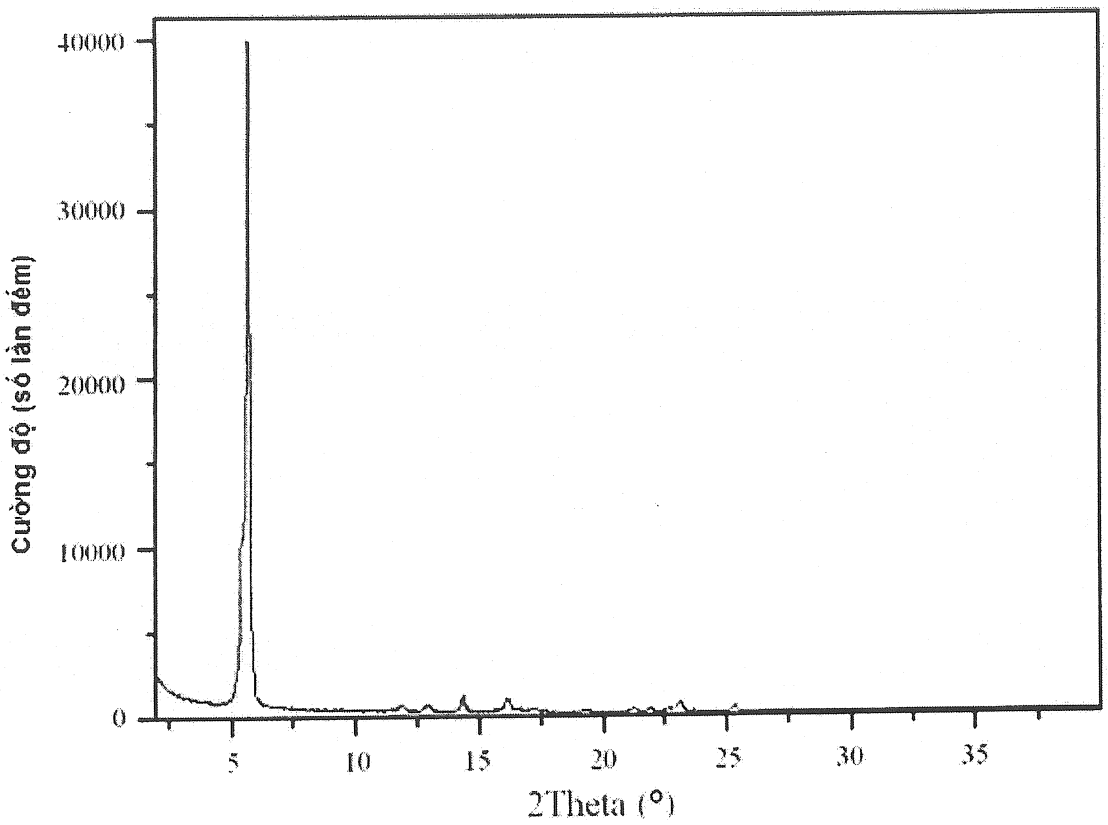


.

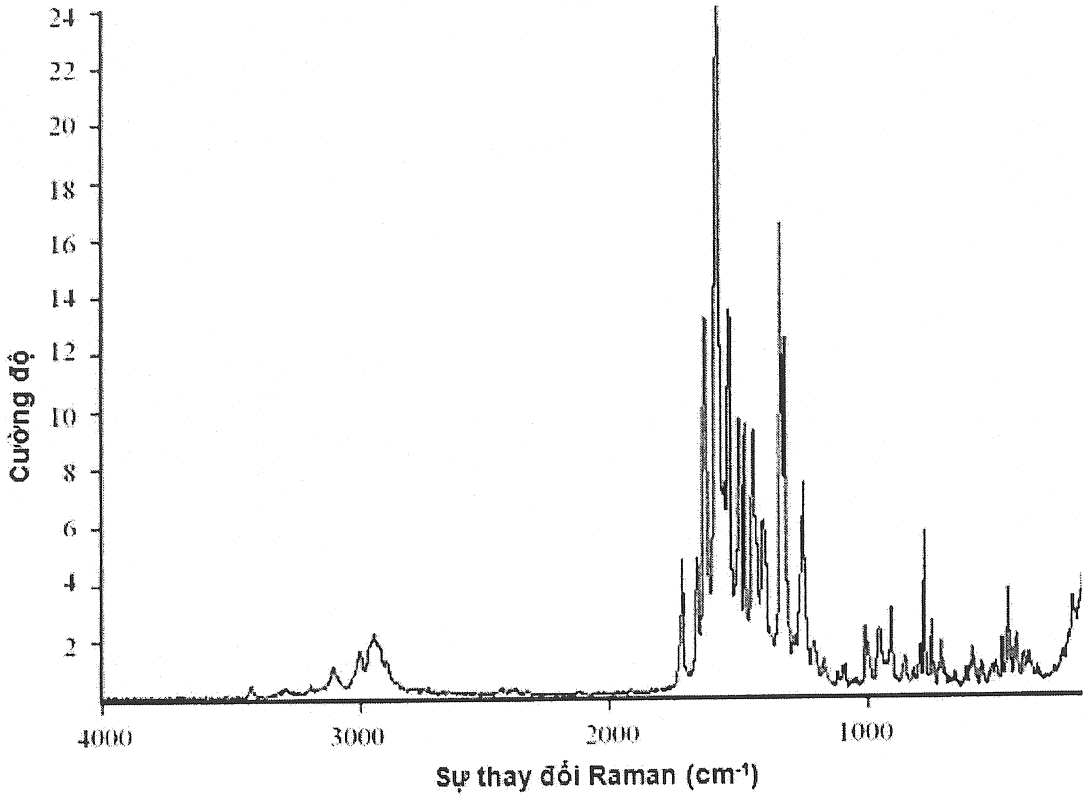
14. Hợp chất theo điểm 13, trong đó hợp chất này là ở dạng tinh thể.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất chín góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ đồng Kα, được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 2,2; 4,9; 5,5; 5,7; 11,8; 11,9; 12,8; 12,9; 13,1; 14,3; 16,1; 16,6; 17,1; 17,2; 21,2; 21,3; 21,9; 22,0; 22,7; 22,8; 23,1; 25,3; và 25,4 độ 2θ.

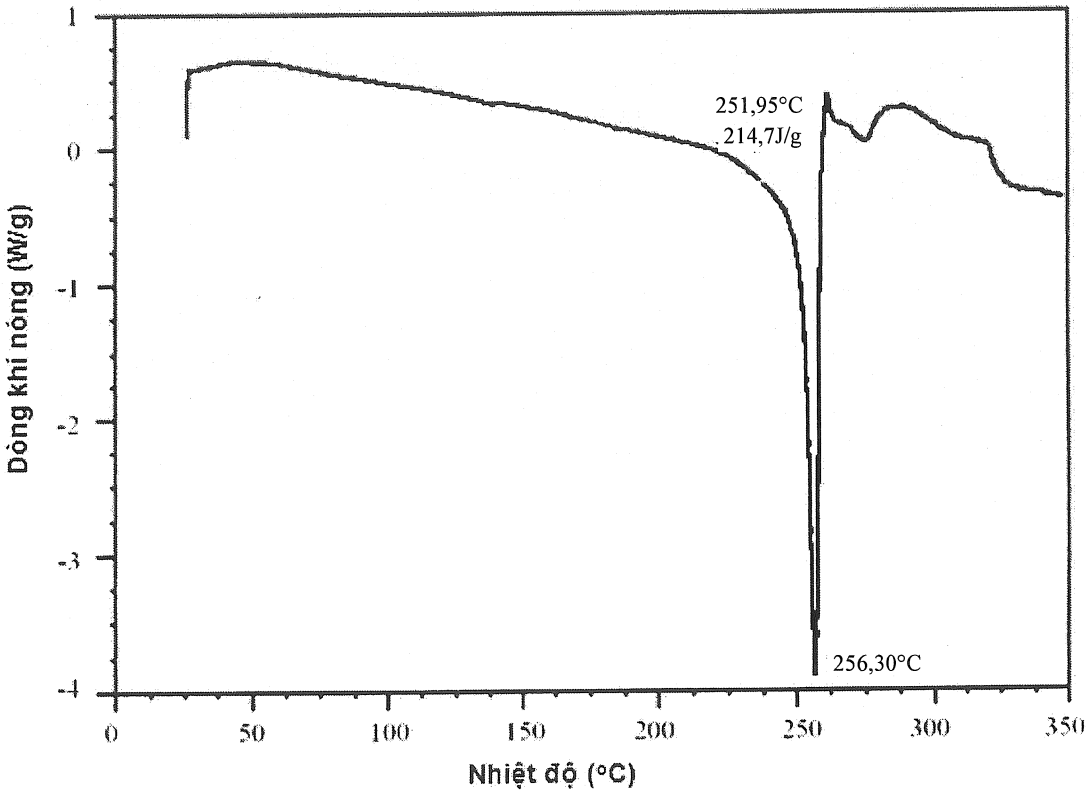
16. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-15 và tá dược dược dụng.


40000
30000
20000
10000
0
Cường độ (số lần đếm)
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

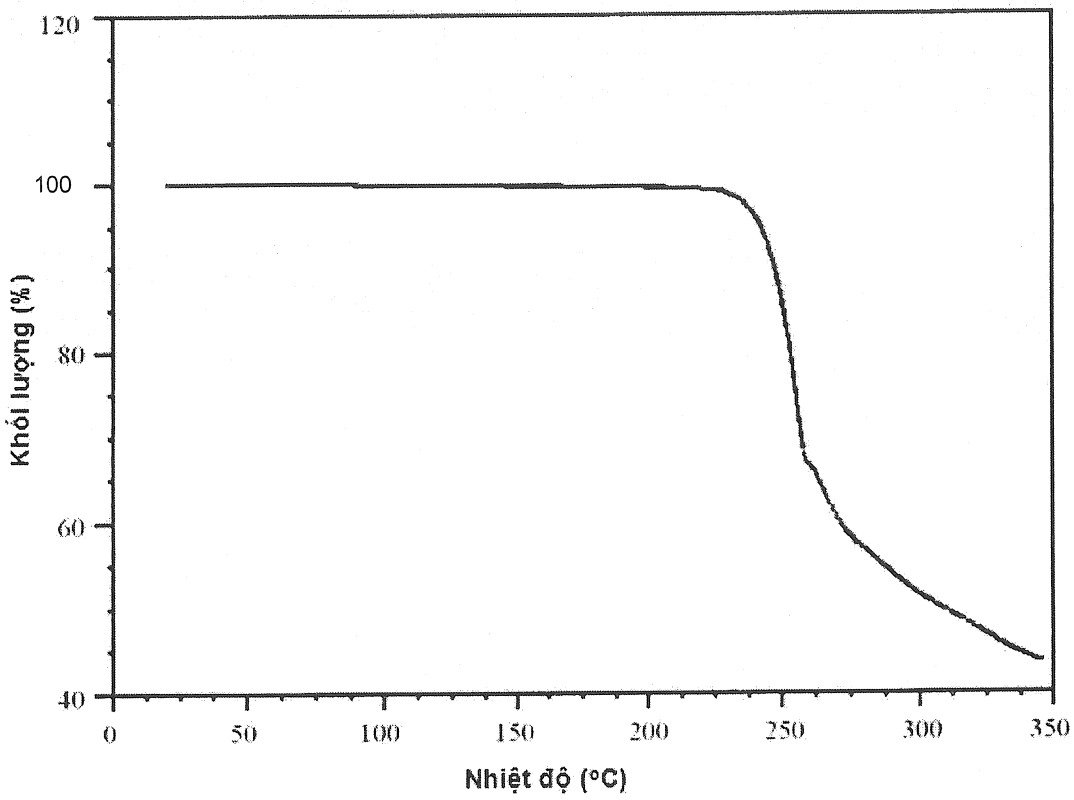
Hình 1


Cường độ
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
4000
3000
2000
1000
Sự thay đổi Raman (cm-1)

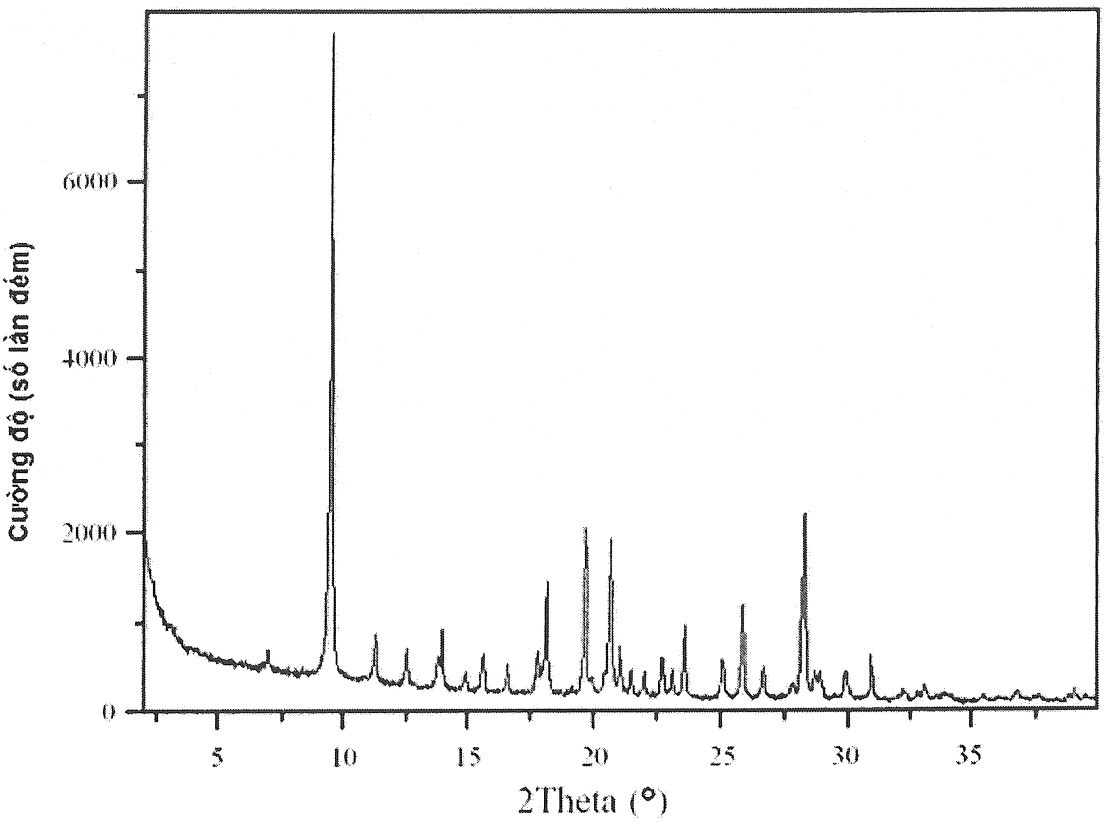
Hình 2


Dòng khí nóng (W/g)
Nhiệt độ (°C)
251,95°C
214,7J/g
256,30°C
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300
350

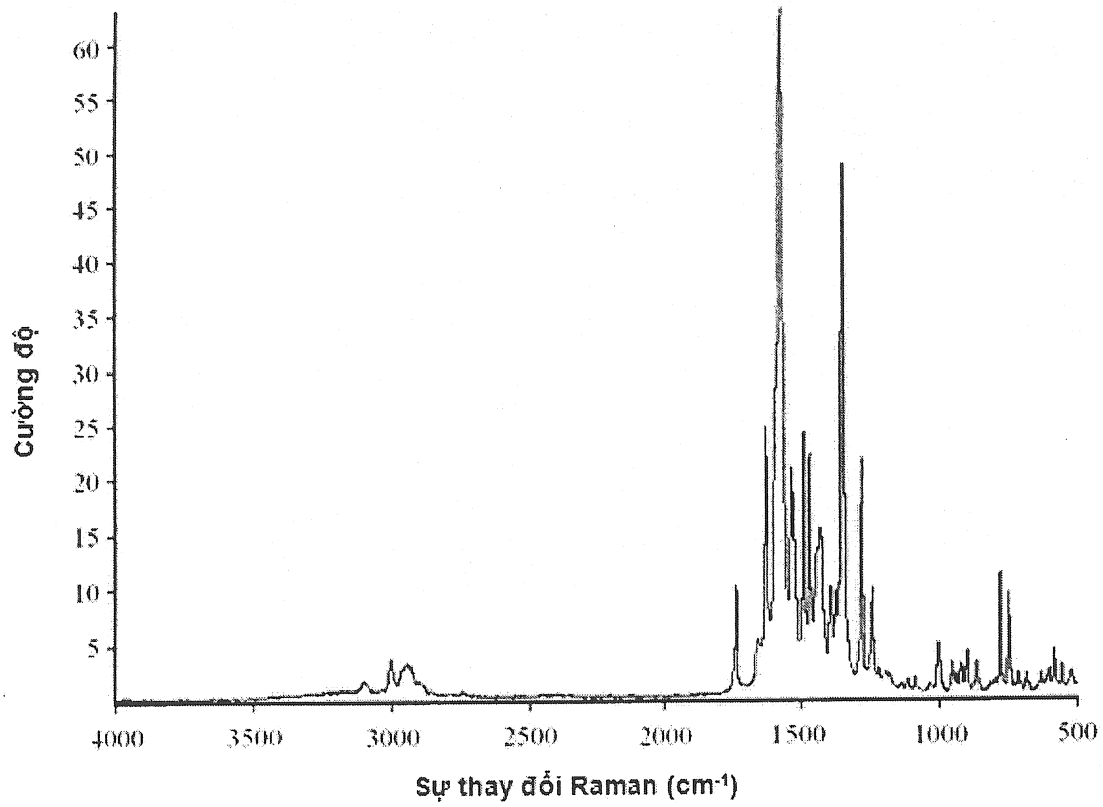
Hình 3


120
100
80
60
40
Khối lượng (%)
0
50
100
150
200
250
300
350
Nhiệt độ (°C)

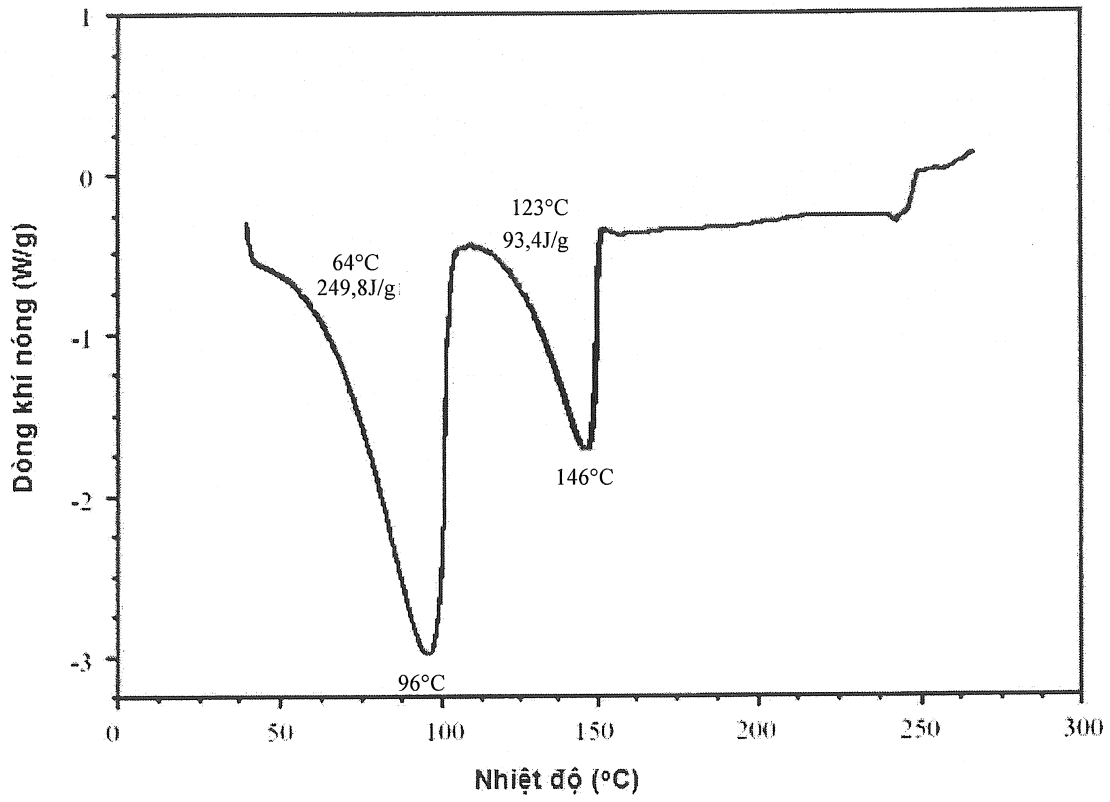
Hình 4



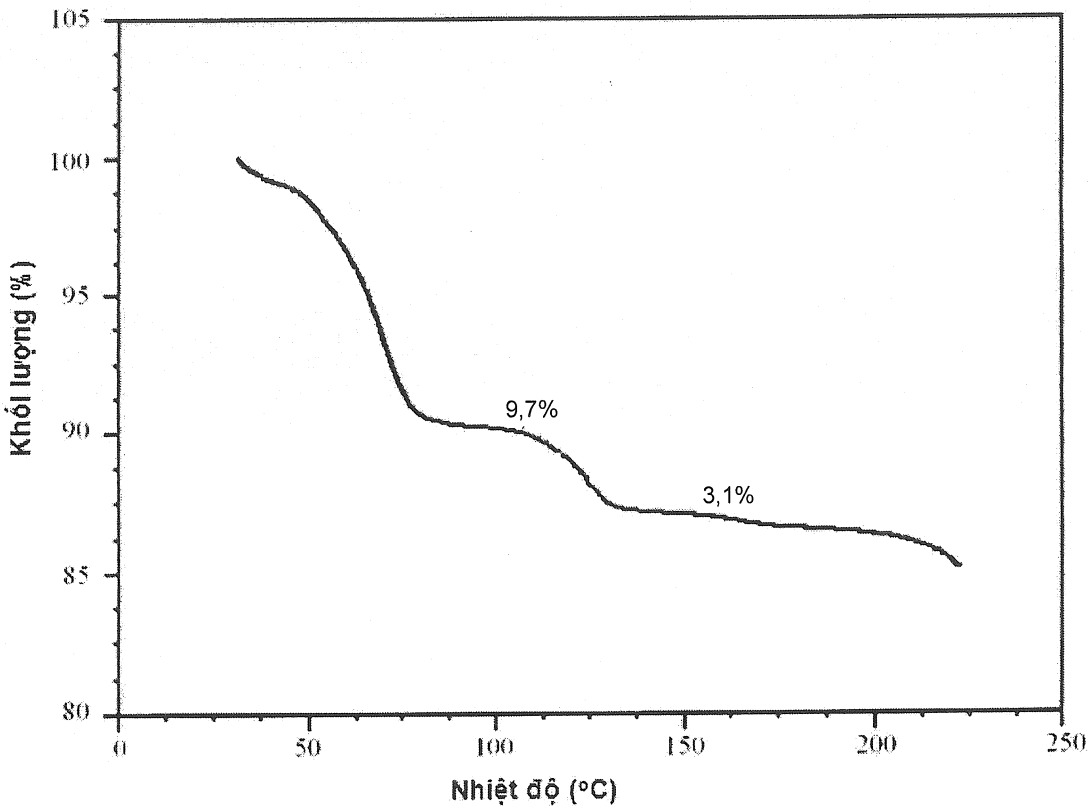
Hình 5


Cường độ
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Sự thay đổi Raman (cm-1)

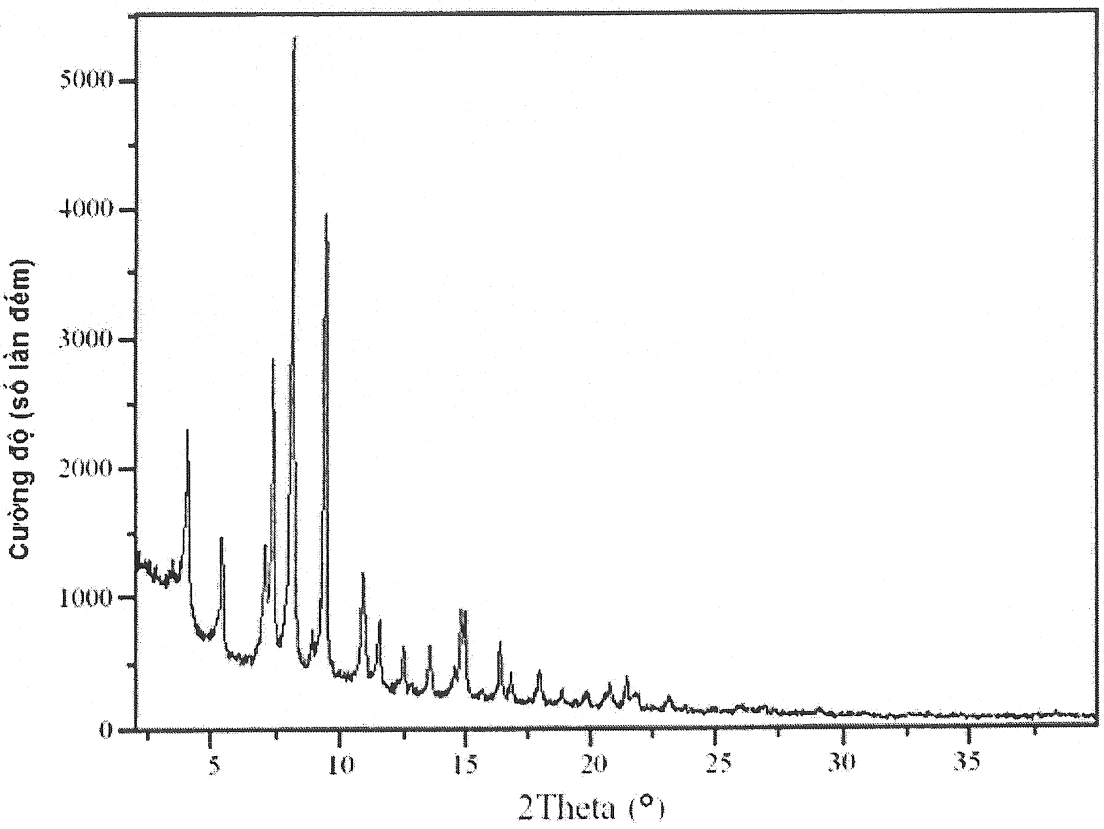
Hình 6


Dòng khí nóng (W/g)
Nhiệt độ (°C)
64°C
249,8J/g
96°C
123°C
93,4J/g
146°C
1
0
-1
-2
-3
0
50
100
150
200
250
300

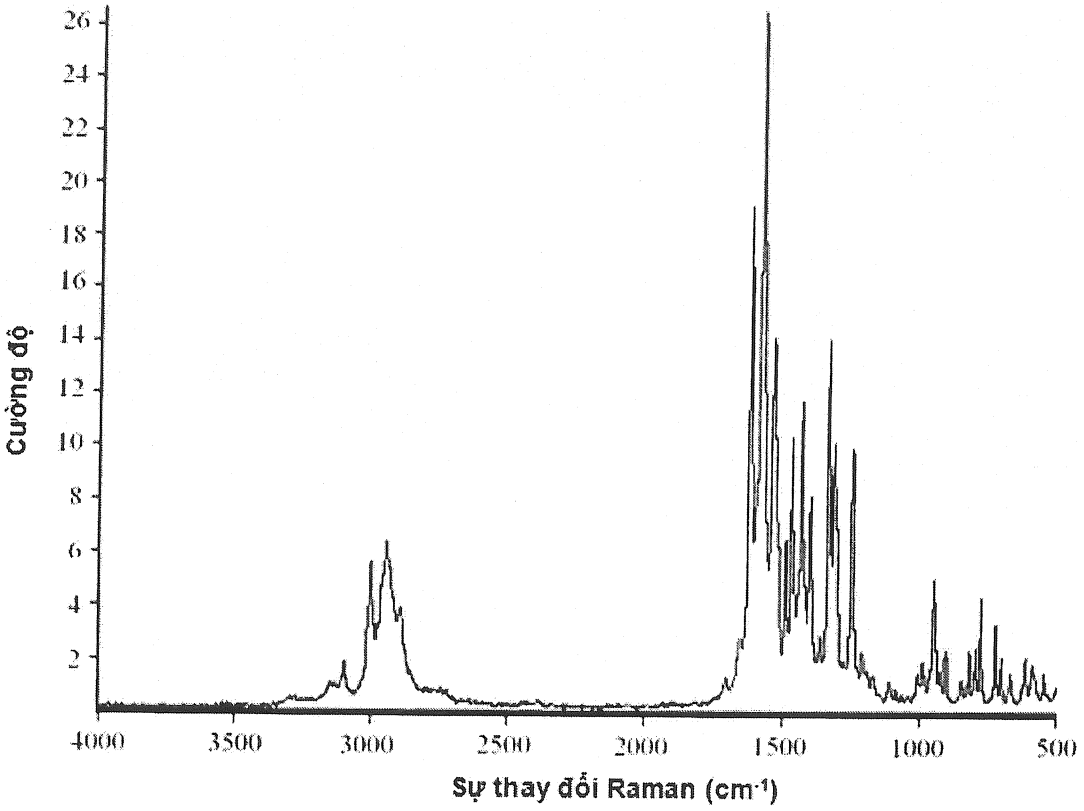
Hình 7


105
100
95
90
85
80
Khối lượng (%)
9,7%
3,1%
0
50
100
150
200
250
Nhiệt độ (°C)

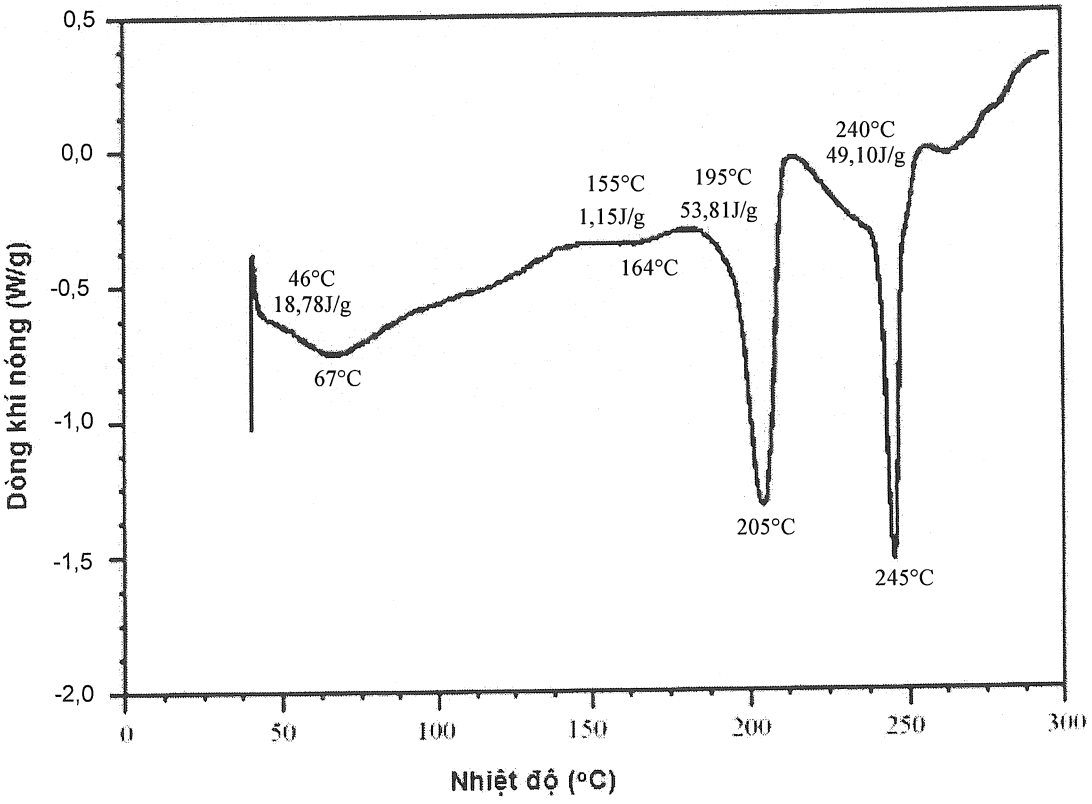
Hình 8


Cường độ (số lần đếm)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

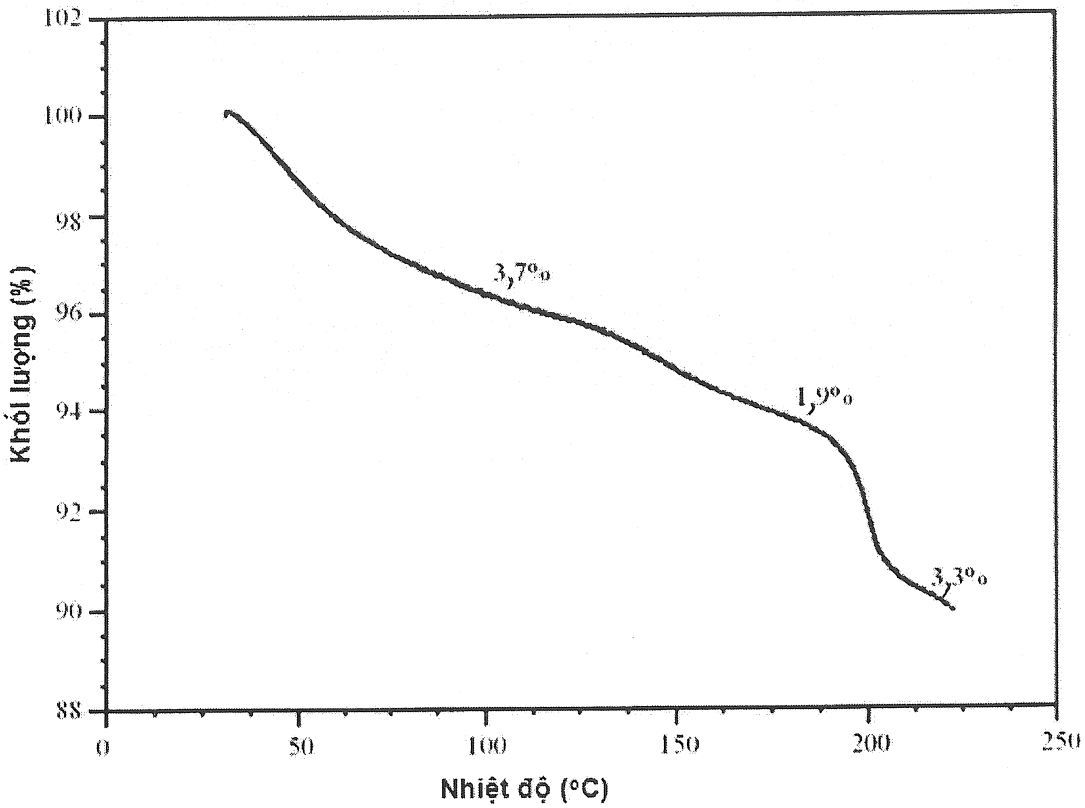
Hình 9


Cường độ
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Sự thay đổi Raman (cm-1)

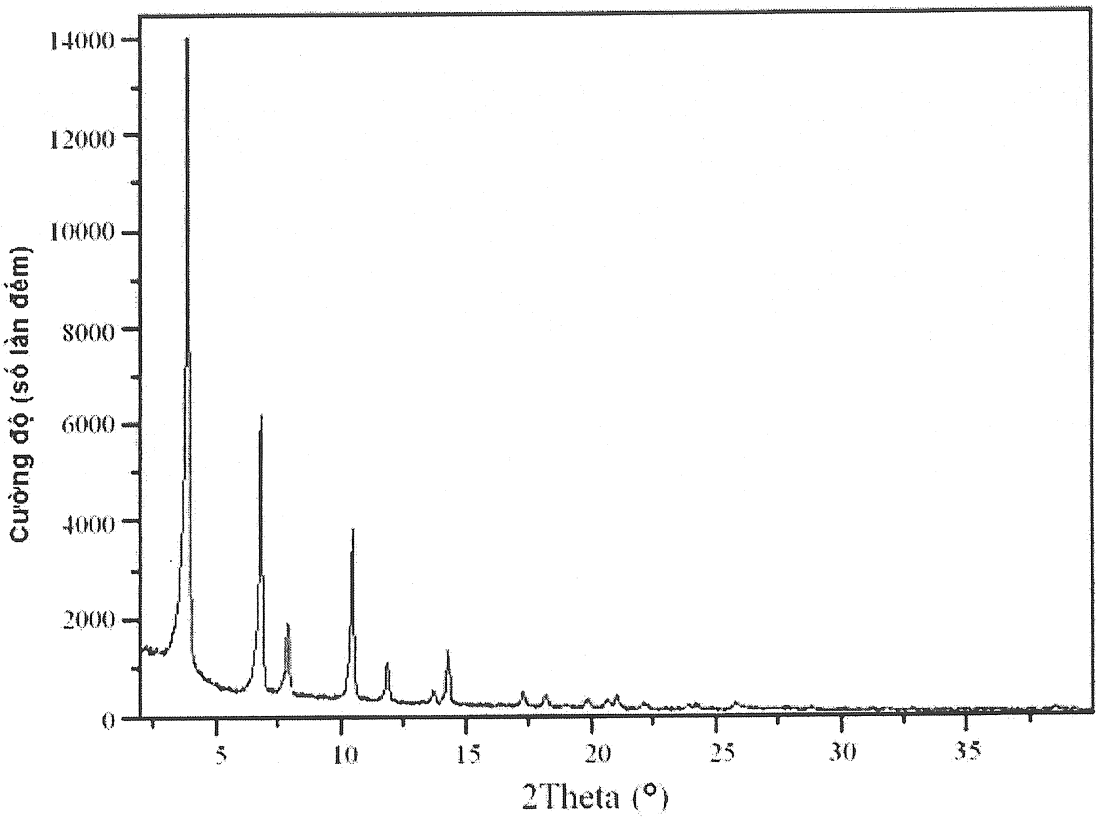
Hình 10


0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
Dòng khí nóng (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Nhiệt độ (°C)
46°C
18,78J/g
67°C
155°C
1,15J/g
164°C
195°C
53,81J/g
205°C
240°C
49,10J/g
245°C

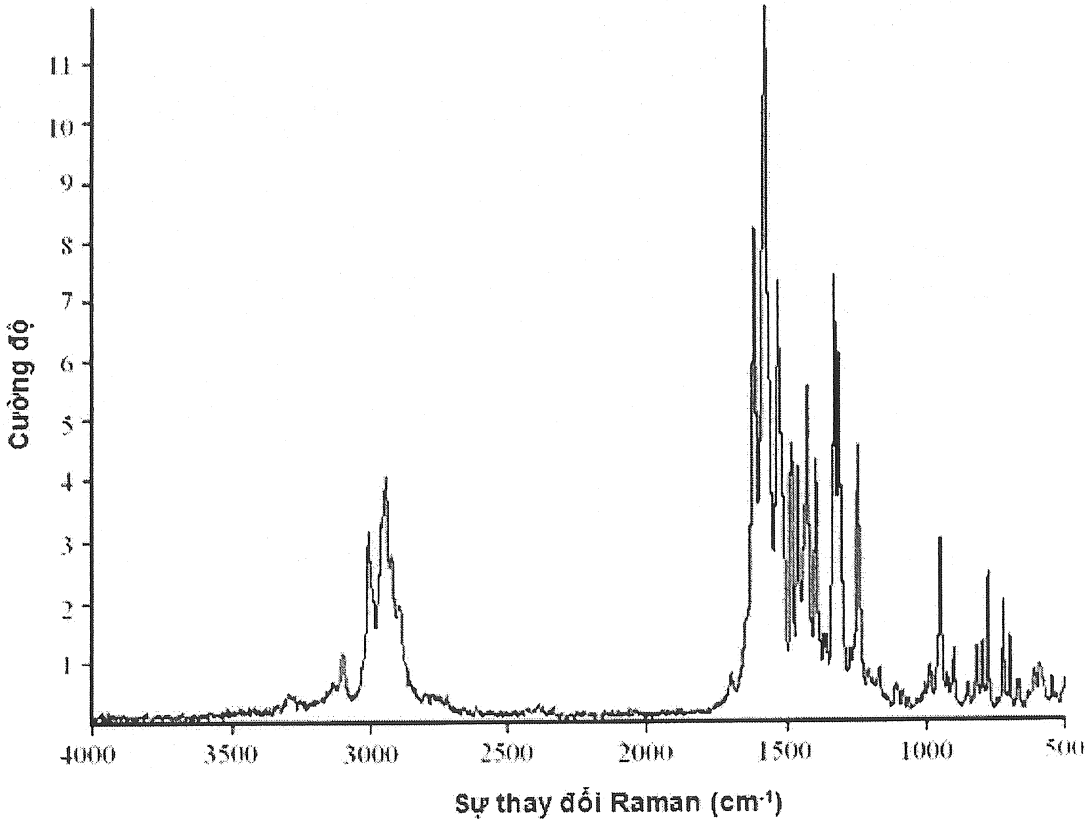
Hình 11


102
100
98
96
94
92
90
88
Khối lượng (%)
3,7%
1,9%
3,3%
0
50
100
150
200
250
Nhiệt độ (°C)

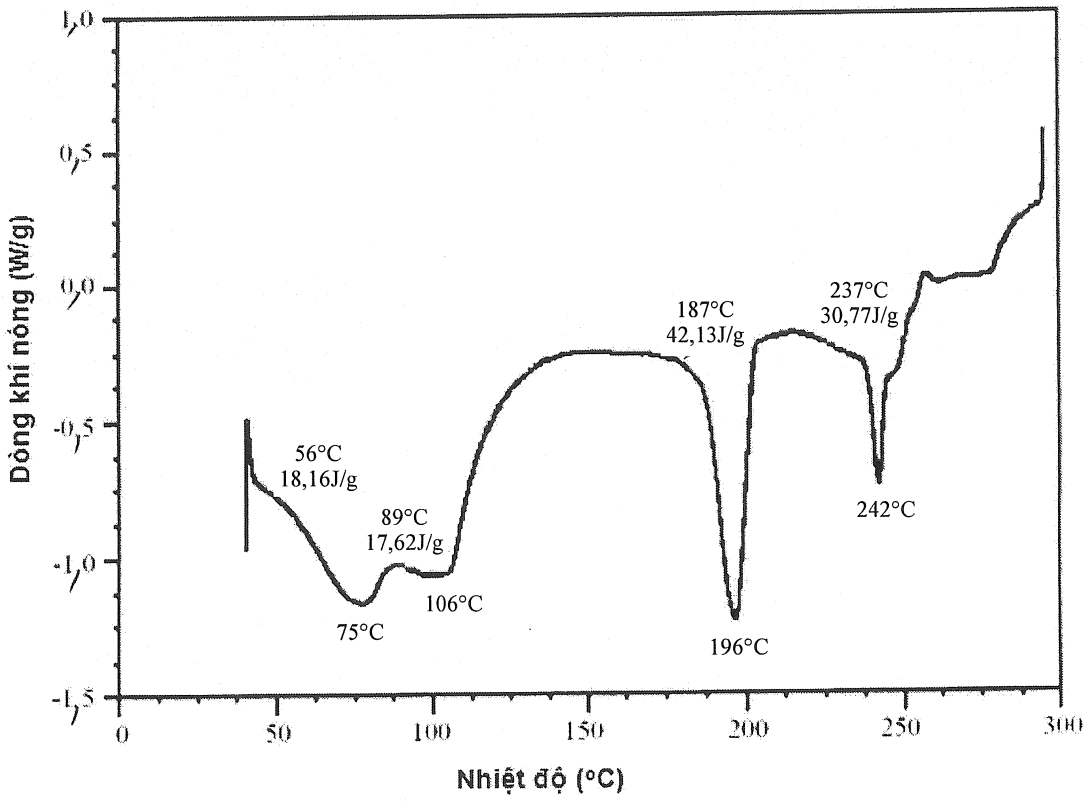
Hình 12


Cường độ (số lần đếm)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

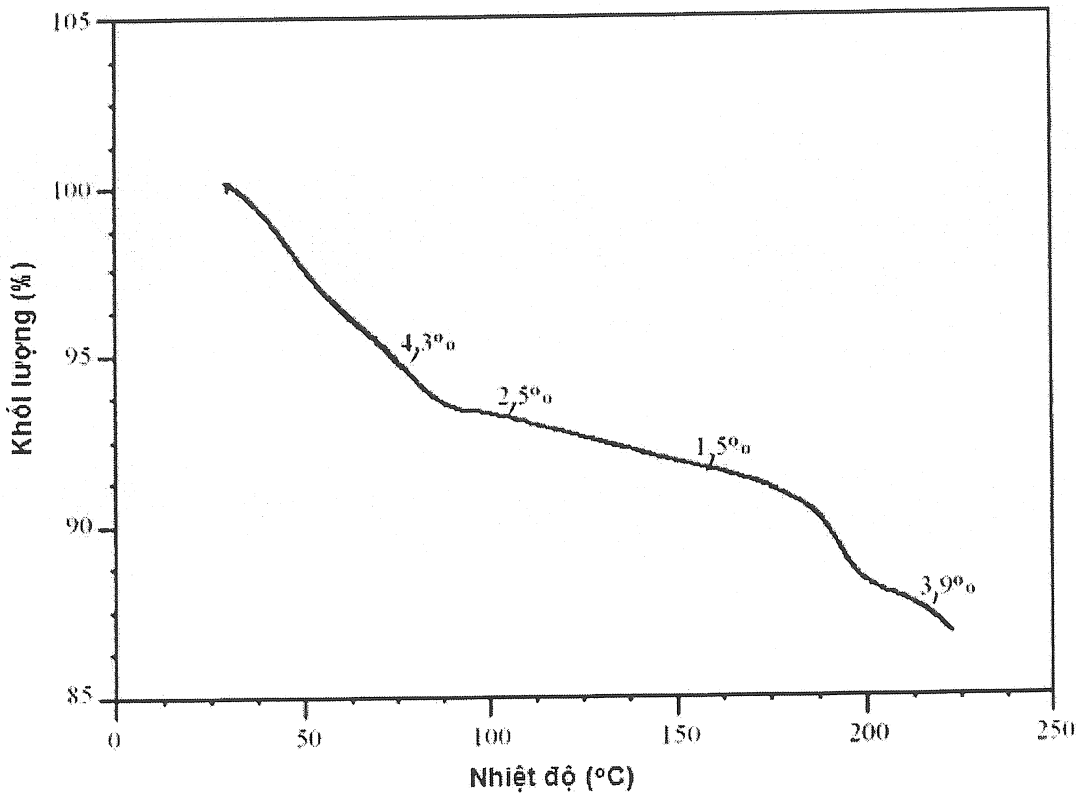
Hình 13


Cường độ
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Sự thay đổi Raman (cm-1)

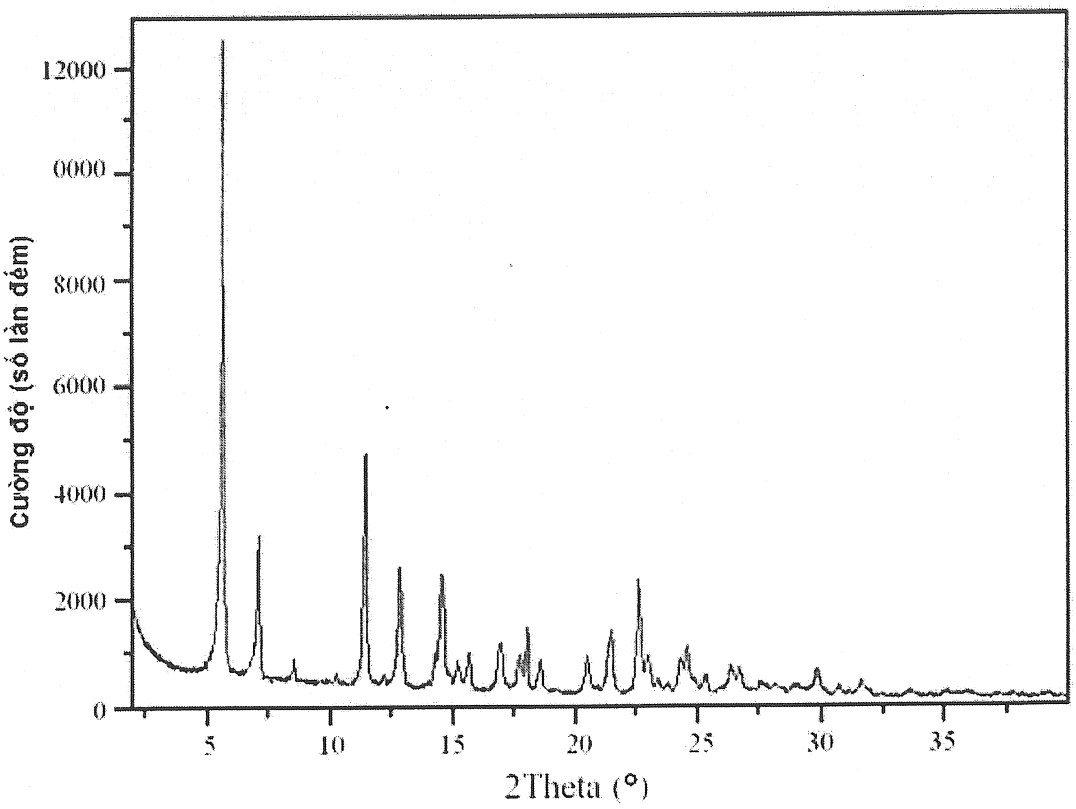
Hình 14


Dòng khí nóng (W/g)
1,0
0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
0
50
100
150
200
250
300
Nhiệt độ (°C)
56°C
18,16J/g
89°C
17,62J/g
75°C
106°C
187°C
42,13J/g
196°C
237°C
30,77J/g
242°C

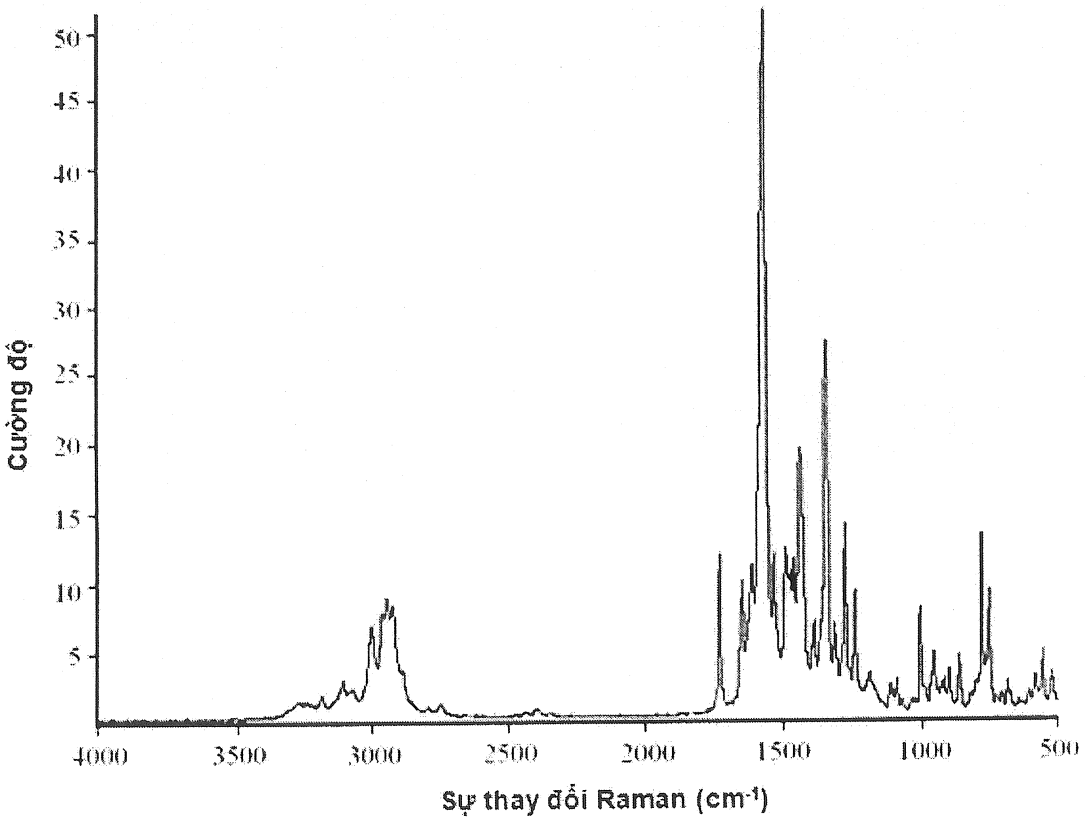
Hình 15


105
100
95
90
85
Khối lượng (%)
4,3%
2,5%
1,5%
3,9%
0
50
100
150
200
250
Nhiệt độ (°C)

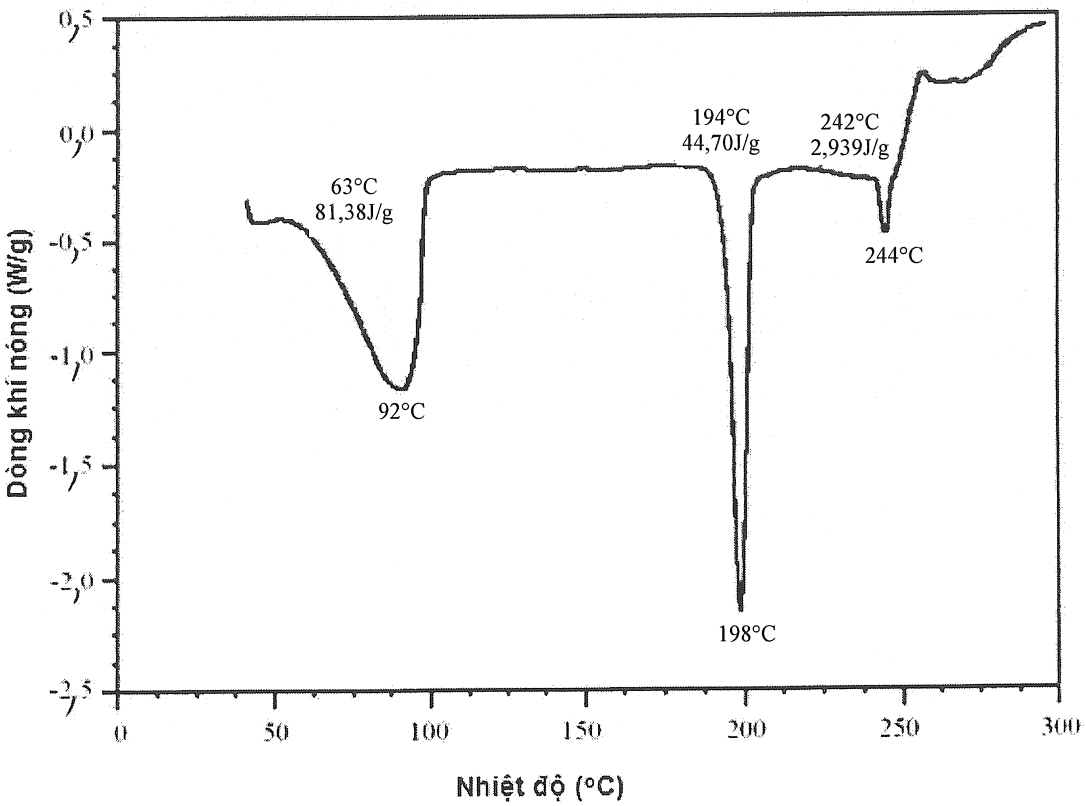
Hình 16


12000
0000
8000
6000
4000
2000
0
Cường độ (số lần đếm)
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

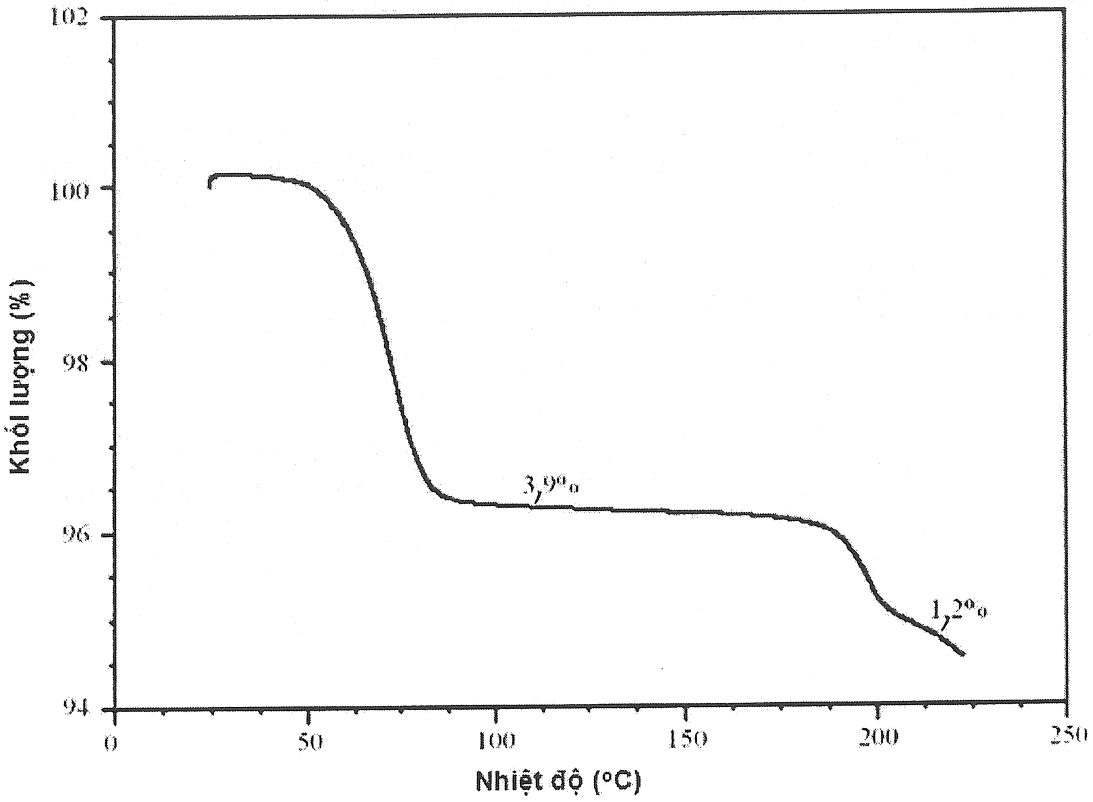
Hình 17


Cường độ
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Sự thay đổi Raman (cm-1)

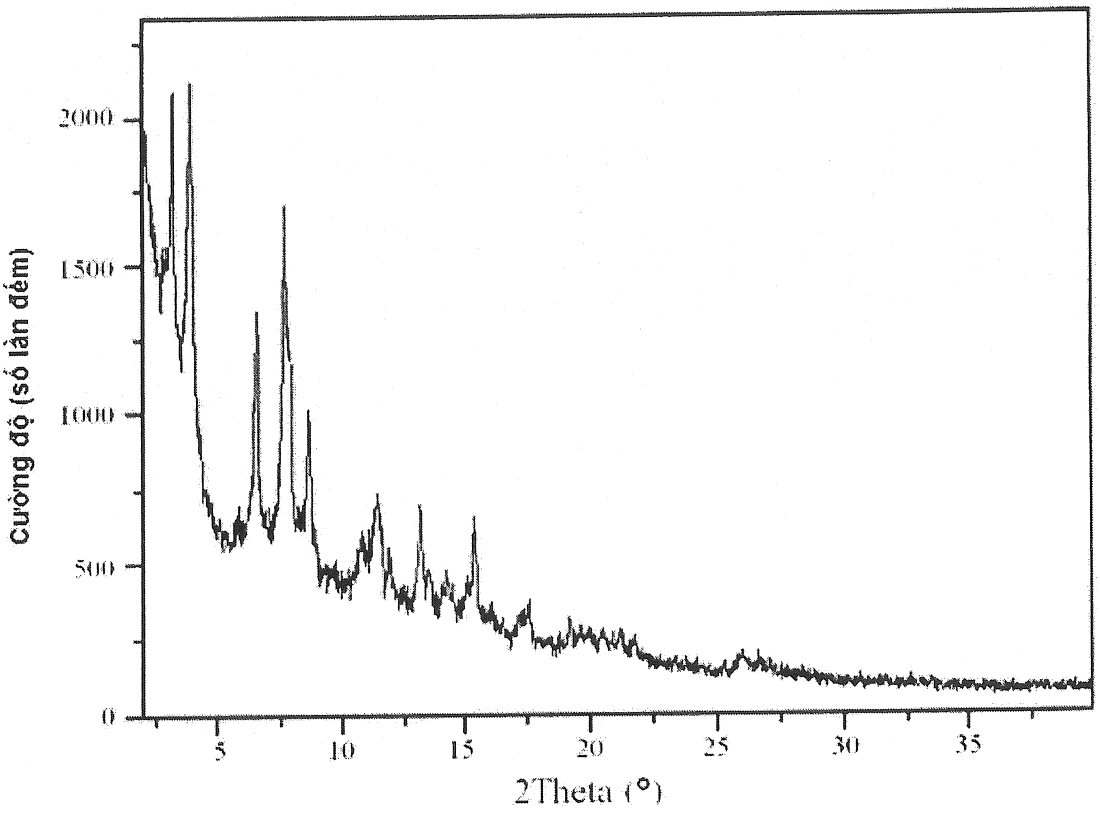
Hình 18


0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
-2,0
-2,5
Dòng khí nóng (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Nhiệt độ (°C)
63°C
81,38J/g
92°C
194°C
44,70J/g
198°C
242°C
2,939J/g
244°C

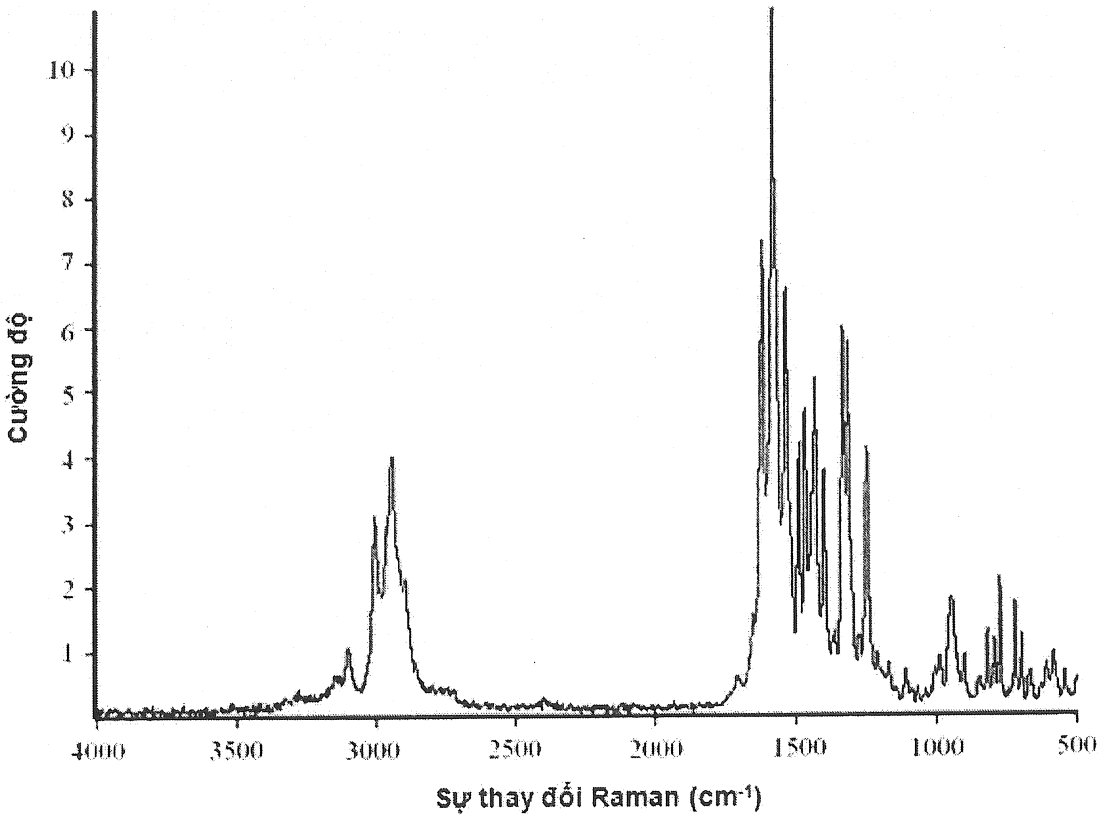
Hình 19



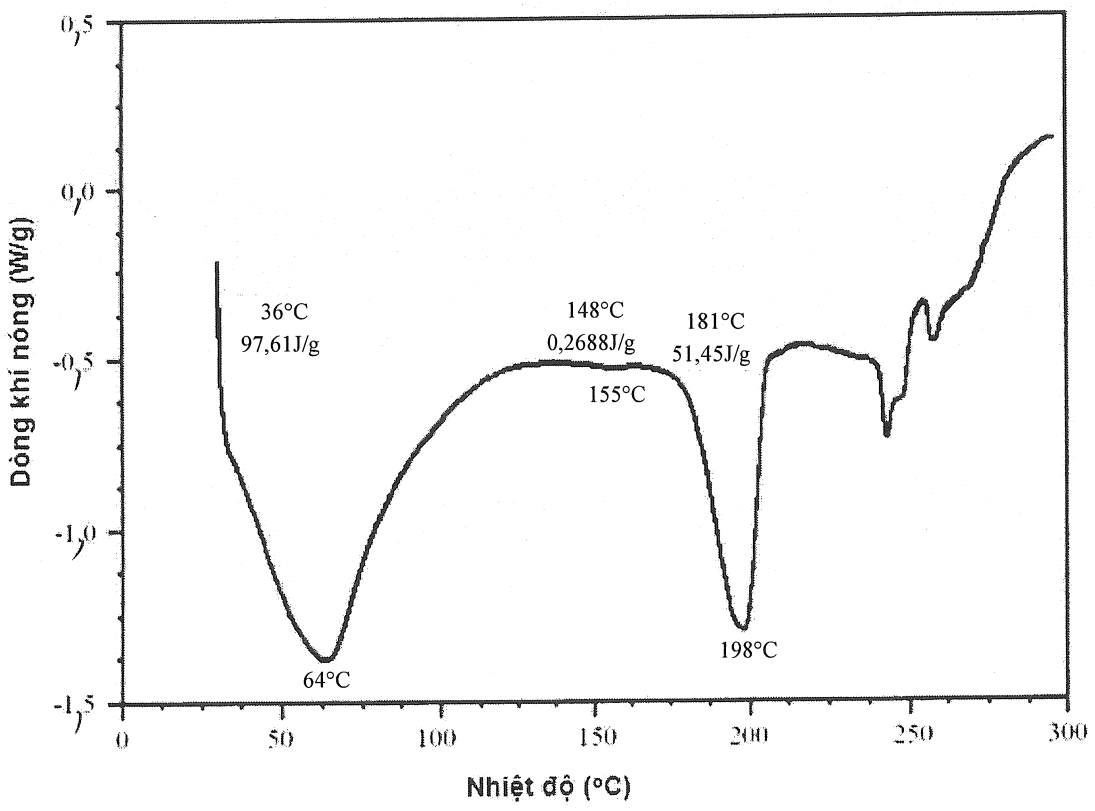
Hình 20


Cường độ (số lần đếm)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

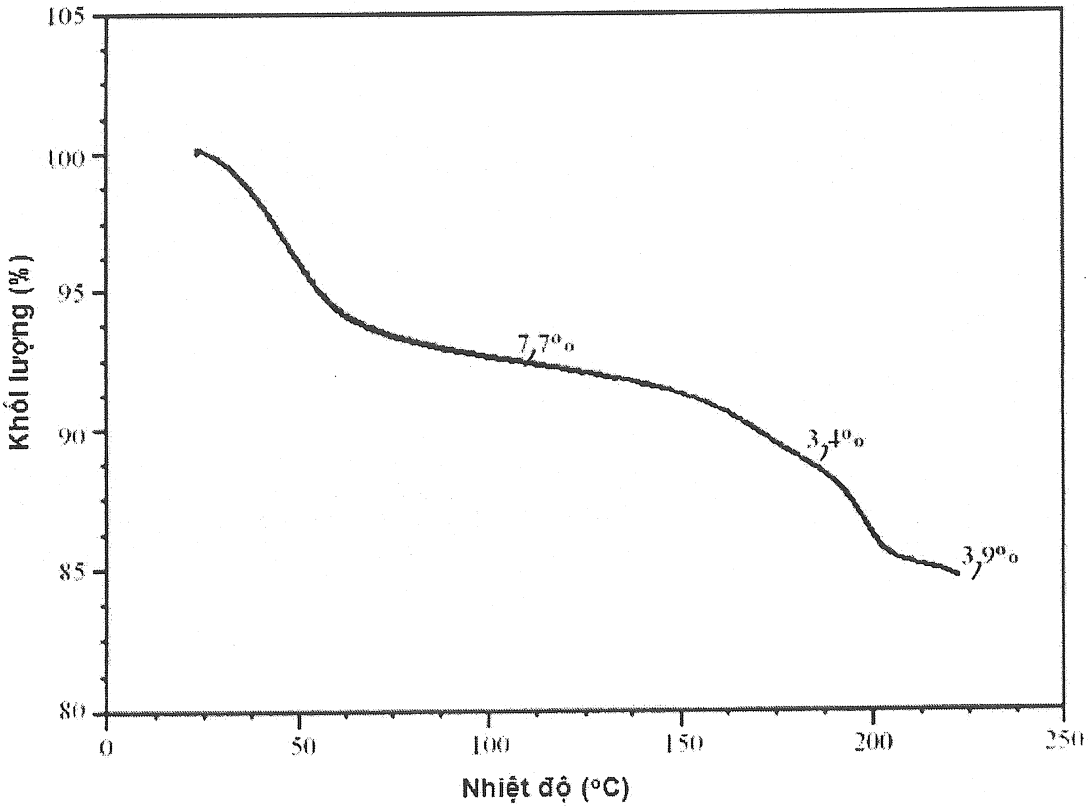
Hình 21


Cường độ
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
Sự thay đổi Raman (cm-1)

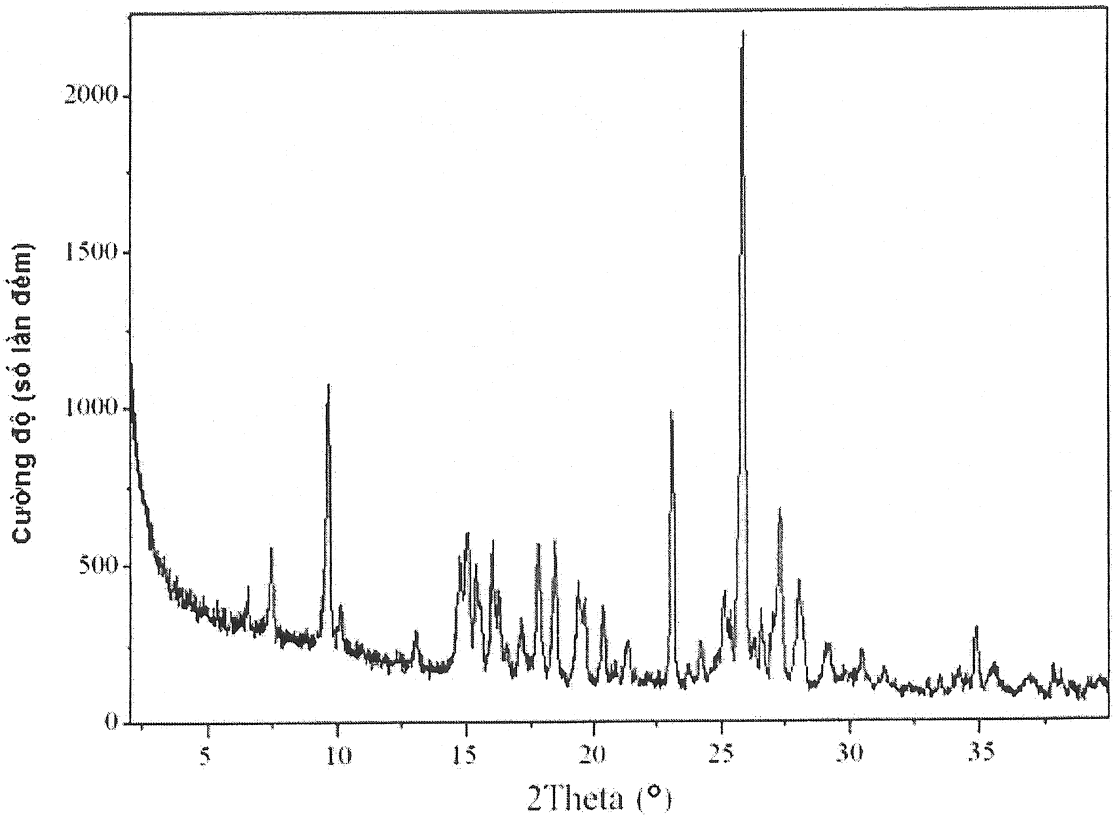
Hình 22


0,5
0,0
-0,5
-1,0
-1,5
Dòng khí nóng (W/g)
36°C
97,61J/g
148°C
0,2688J/g
155°C
181°C
51,45J/g
64°C
198°C
0
50
100
150
200
250
300
Nhiệt độ (°C)

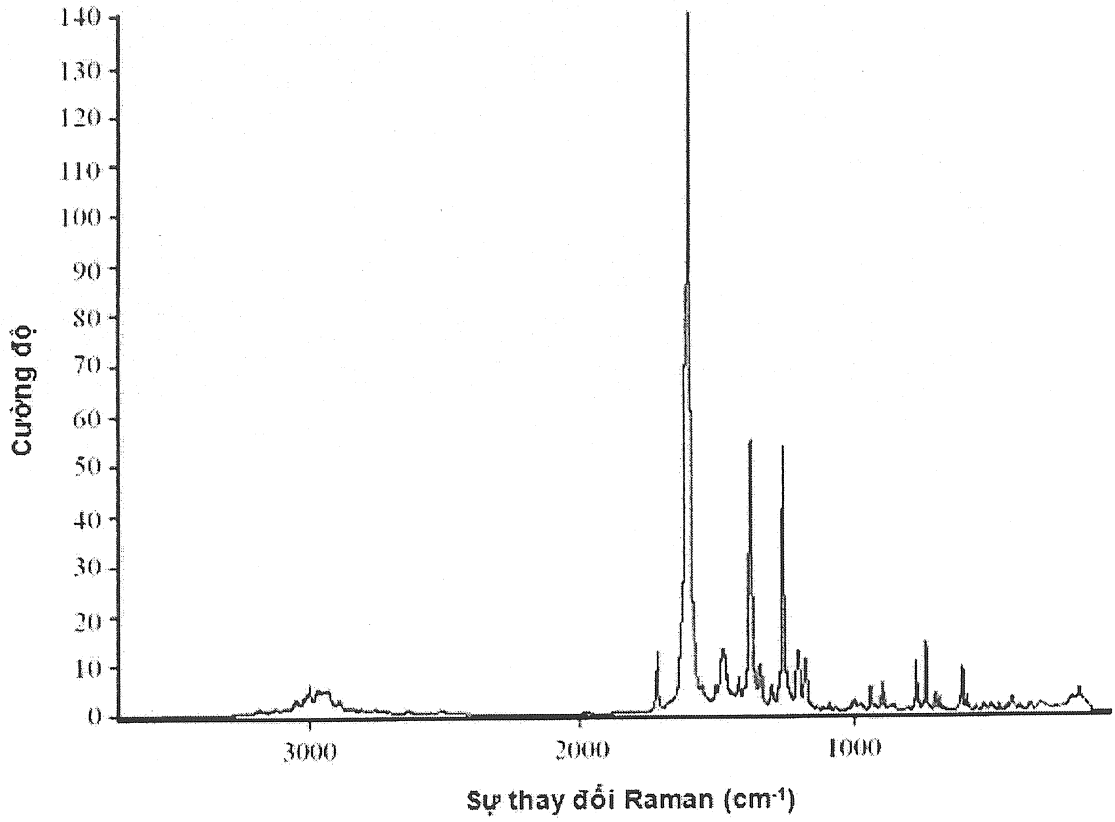
Hình 23


105
100
95
90
85
80
Khối lượng (%)
0
50
100
150
200
250
Nhiệt độ (°C)
7,7%
3,4%
3,9%

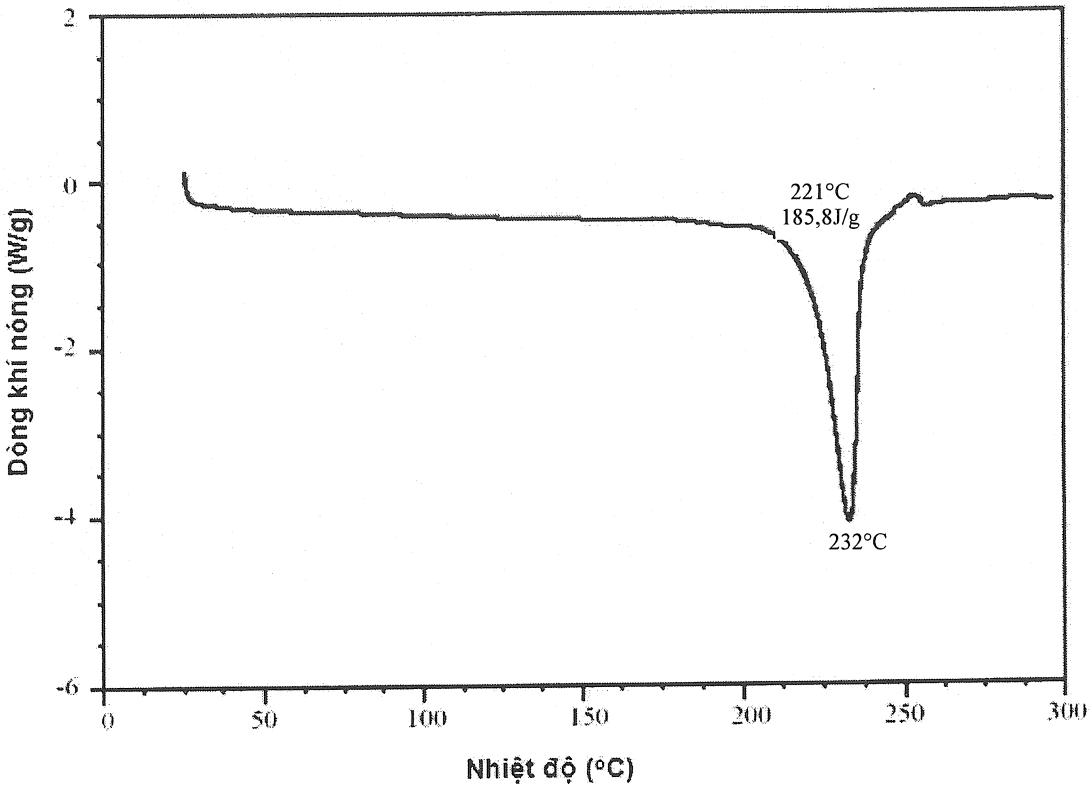
Hình 24


Cường độ (số lần đếm)
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

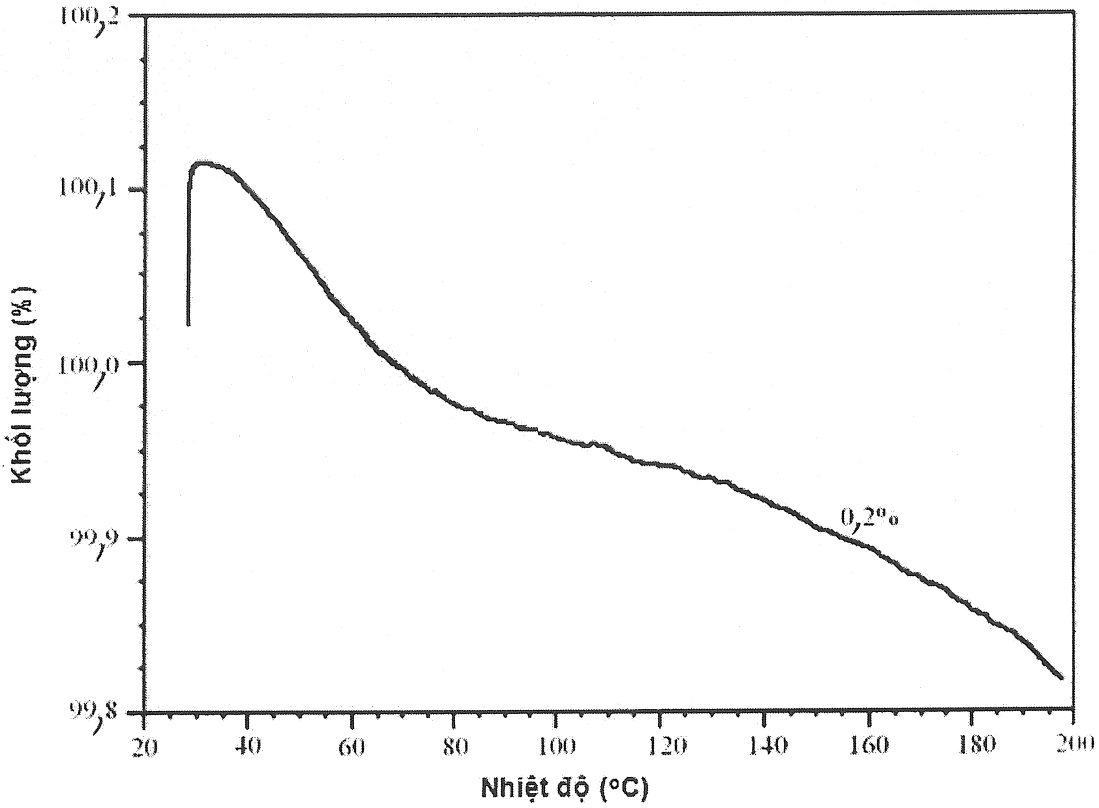
Hình 25


Cường độ
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3000
2000
1000
Sự thay đổi Raman (cm-1)

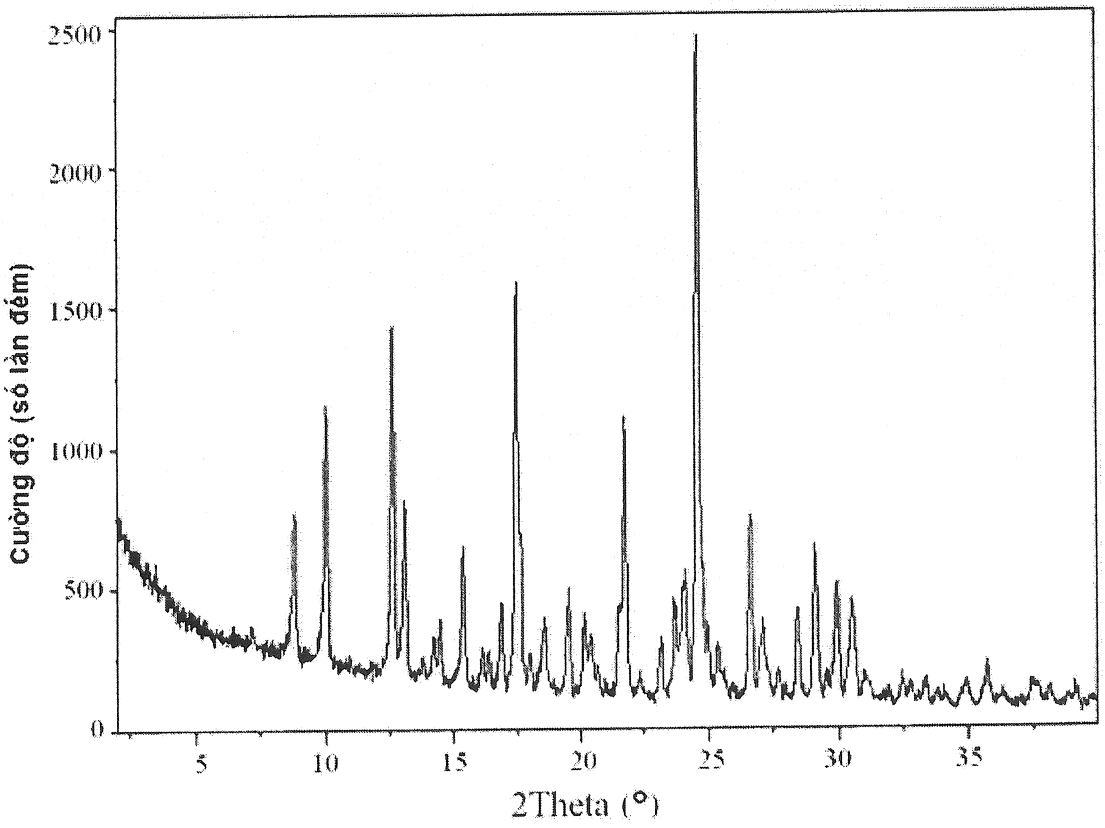
Hình 26


2
0
-2
-4
-6
Dòng khí nóng (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
Nhiệt độ (°C)
221°C
185,8J/g
232°C

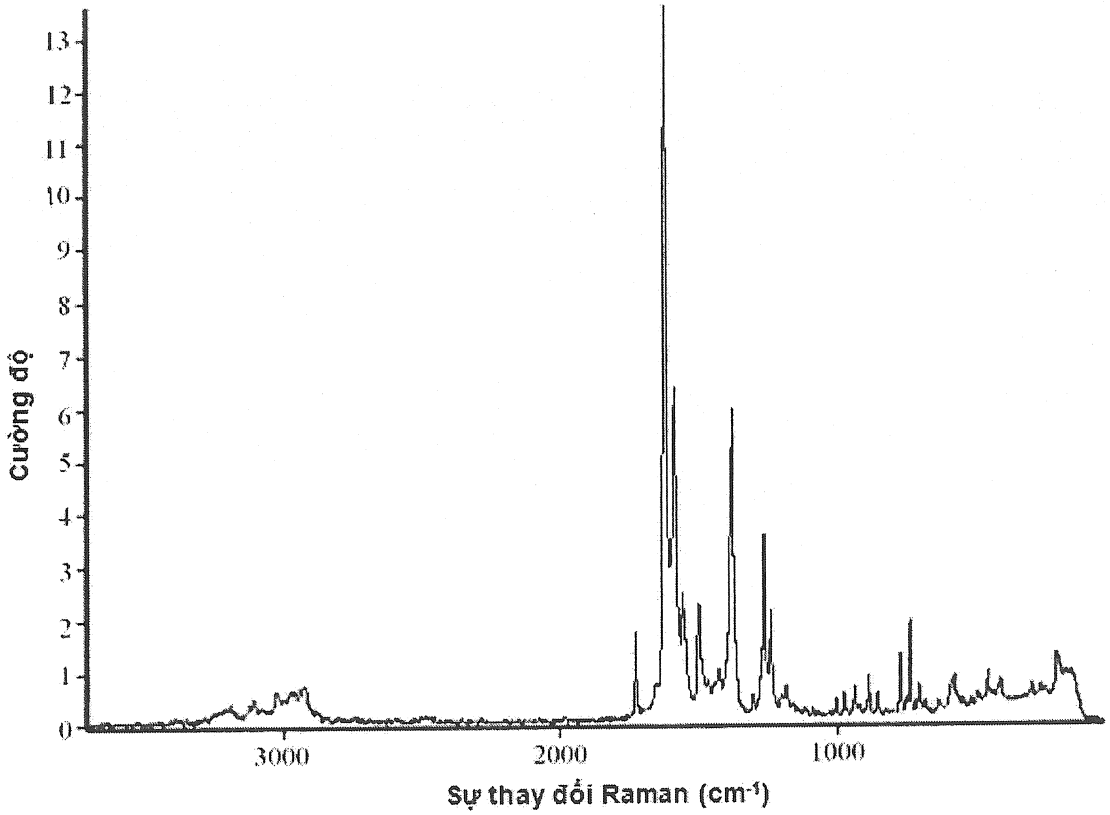
Hình 27


100,2
100,1
100,0
99,9
99,8
Khối lượng (%)
0,2%
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Nhiệt độ (°C)

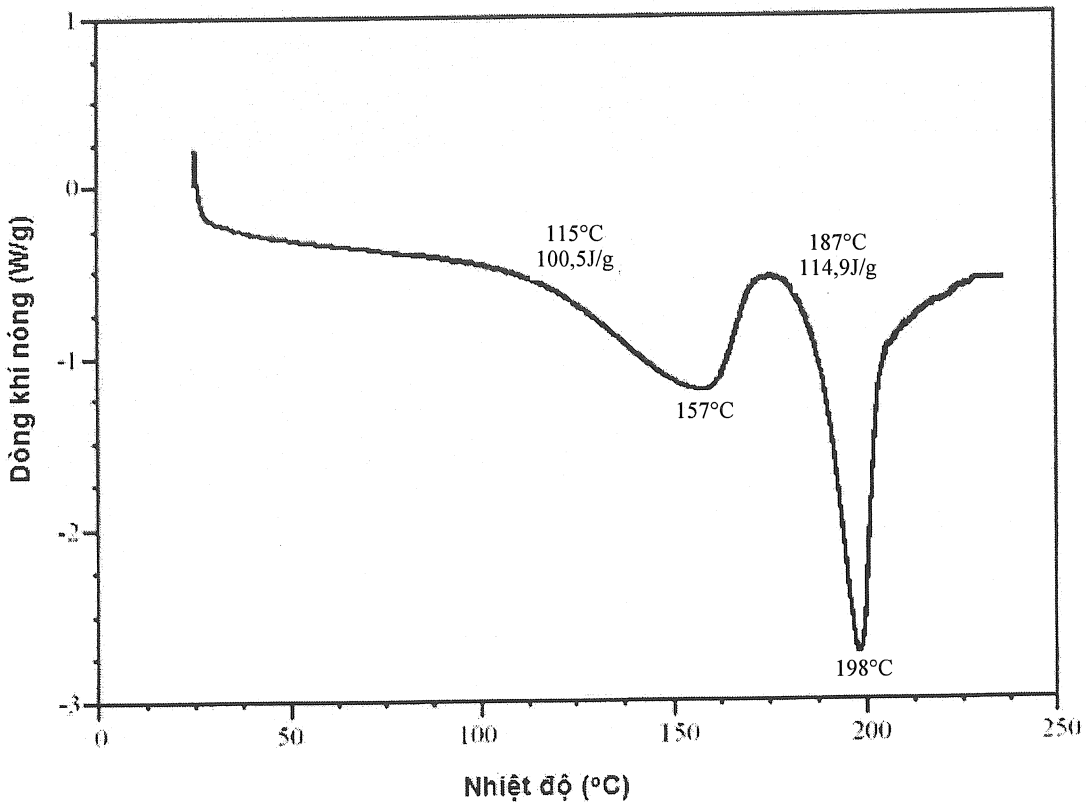
Hình 28


Cường độ (số lần đếm)
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

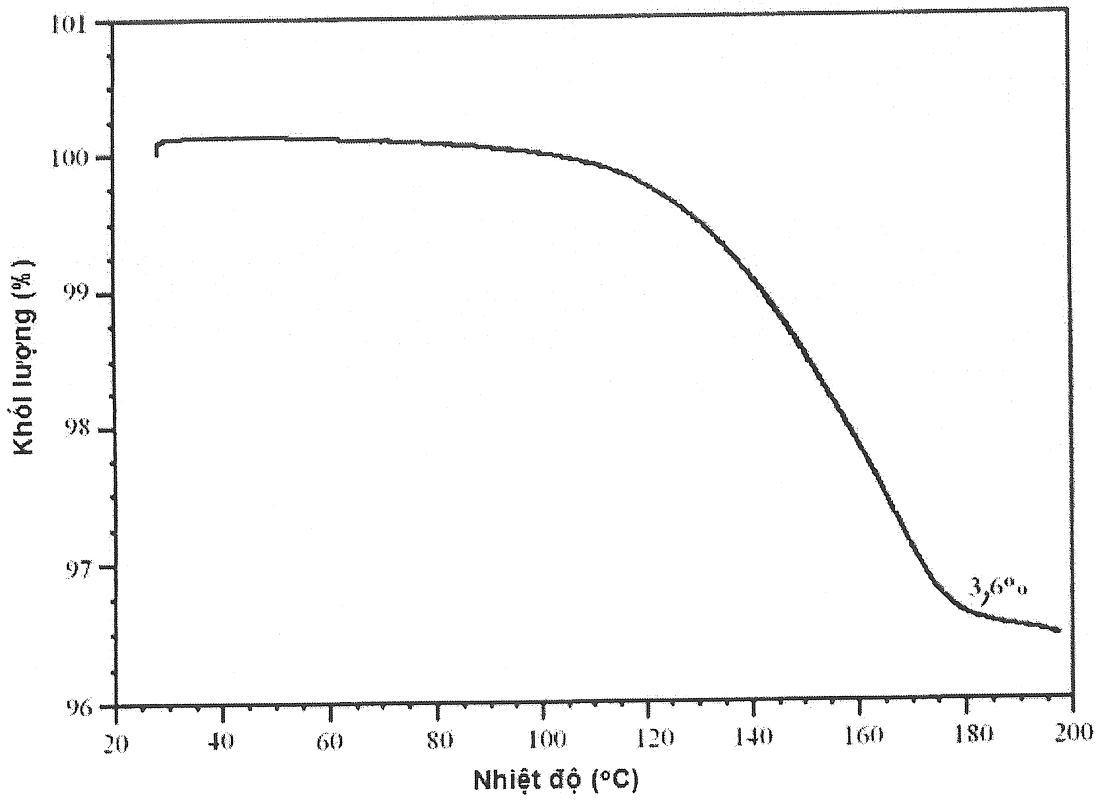
Hình 29


Cường độ
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
3000
2000
1000
Sự thay đổi Raman (cm-1)

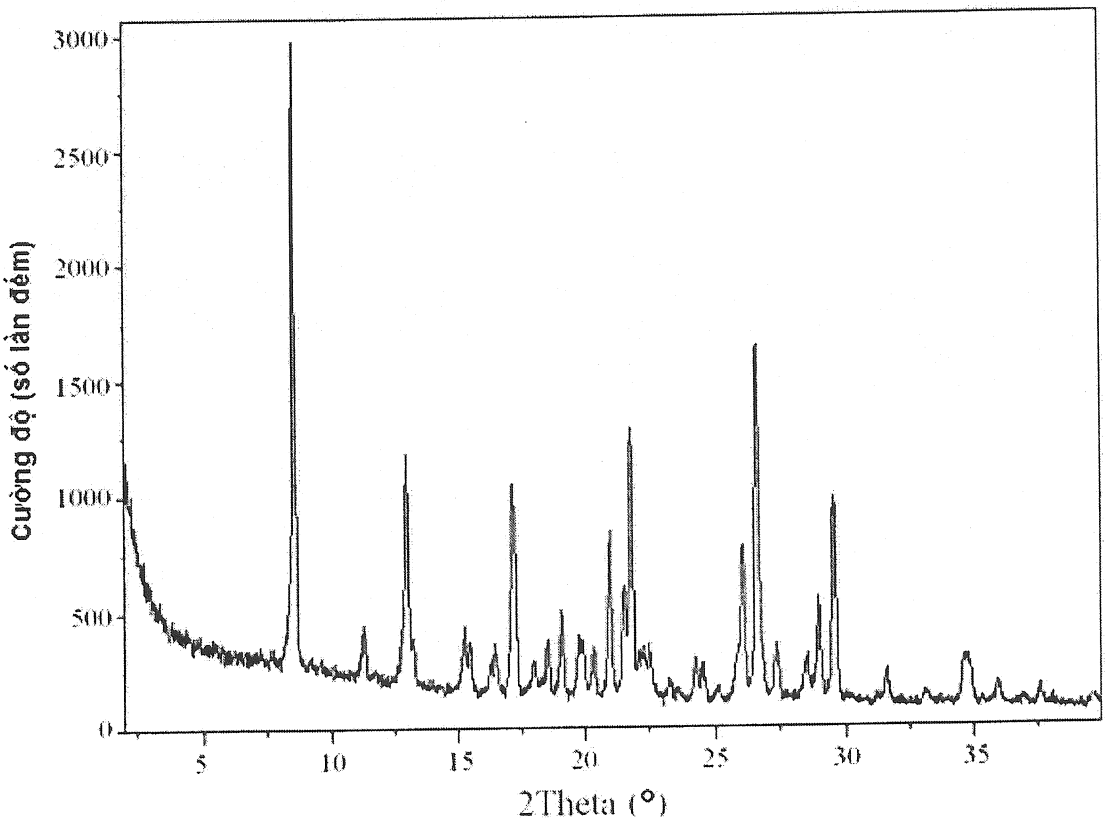
Hình 30


Dòng khí nóng (W/g)
Nhiệt độ (°C)
115°C
100,5J/g
157°C
187°C
114,9J/g
198°C
1
0
-1
-2
-3
0
50
100
150
200
250

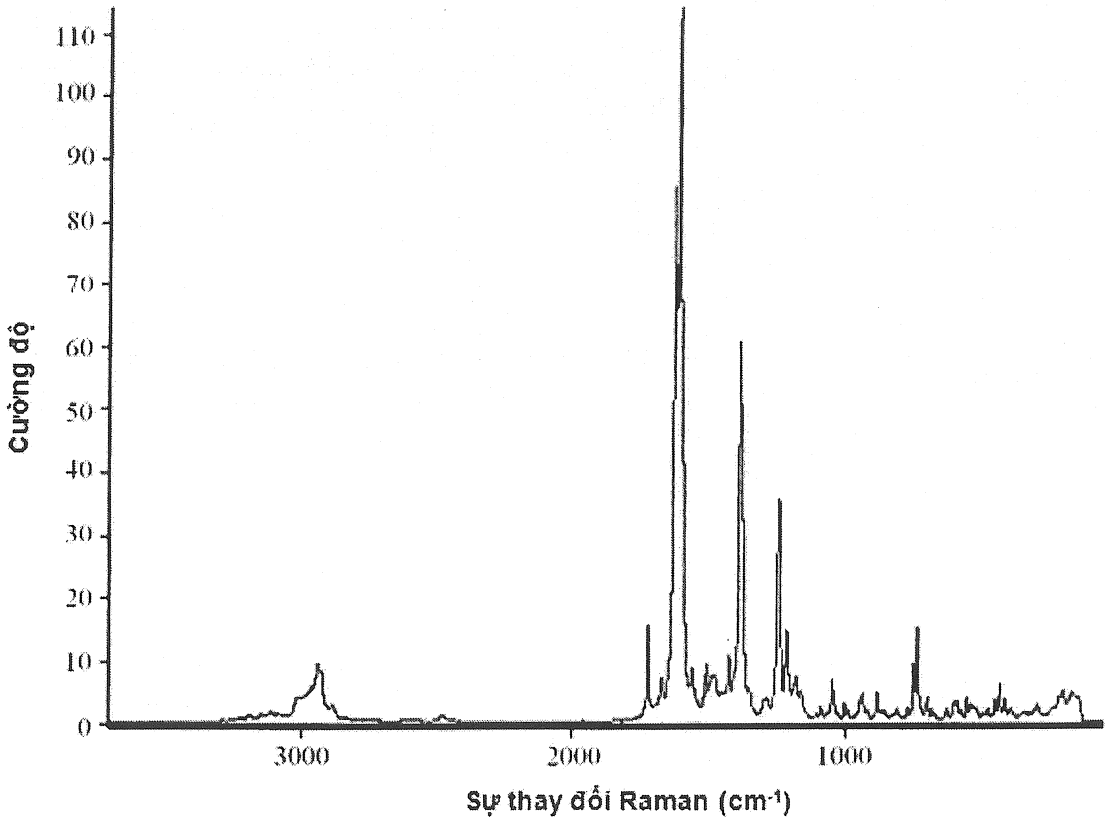
Hình 31


101
100
99
98
97
96
Khối lượng (%)
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Nhiệt độ (°C)
3,6%

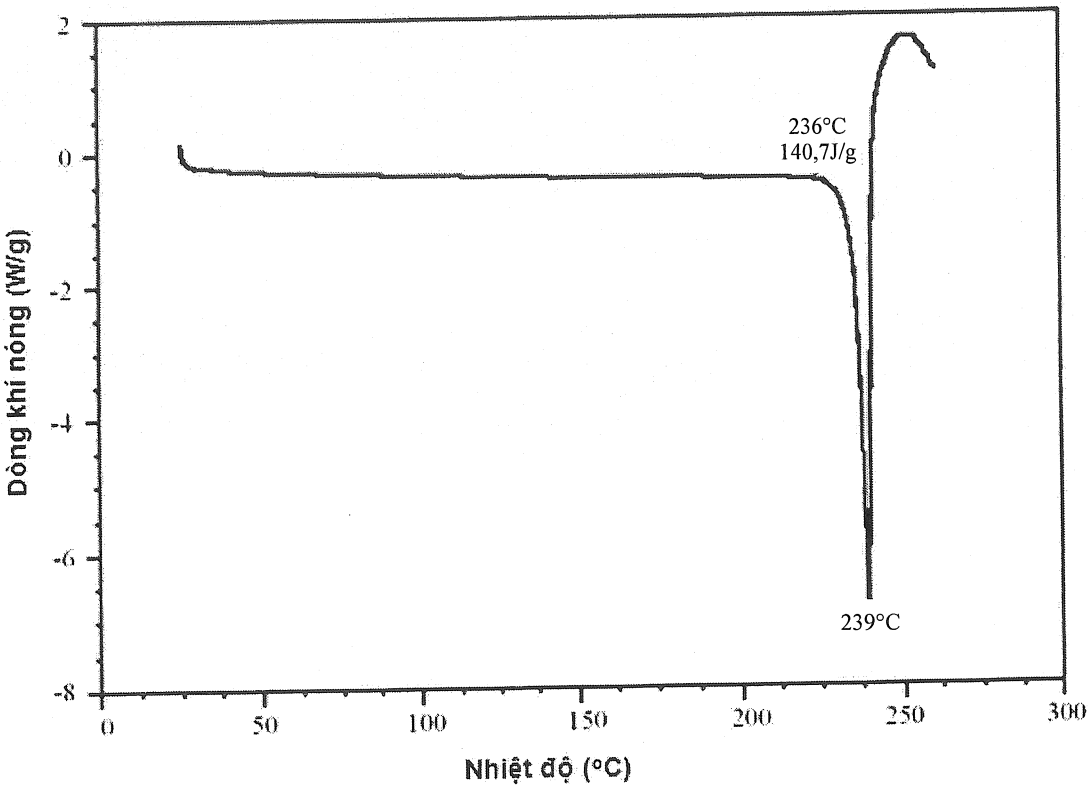
Hình 32


Cường độ (số lần đếm)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

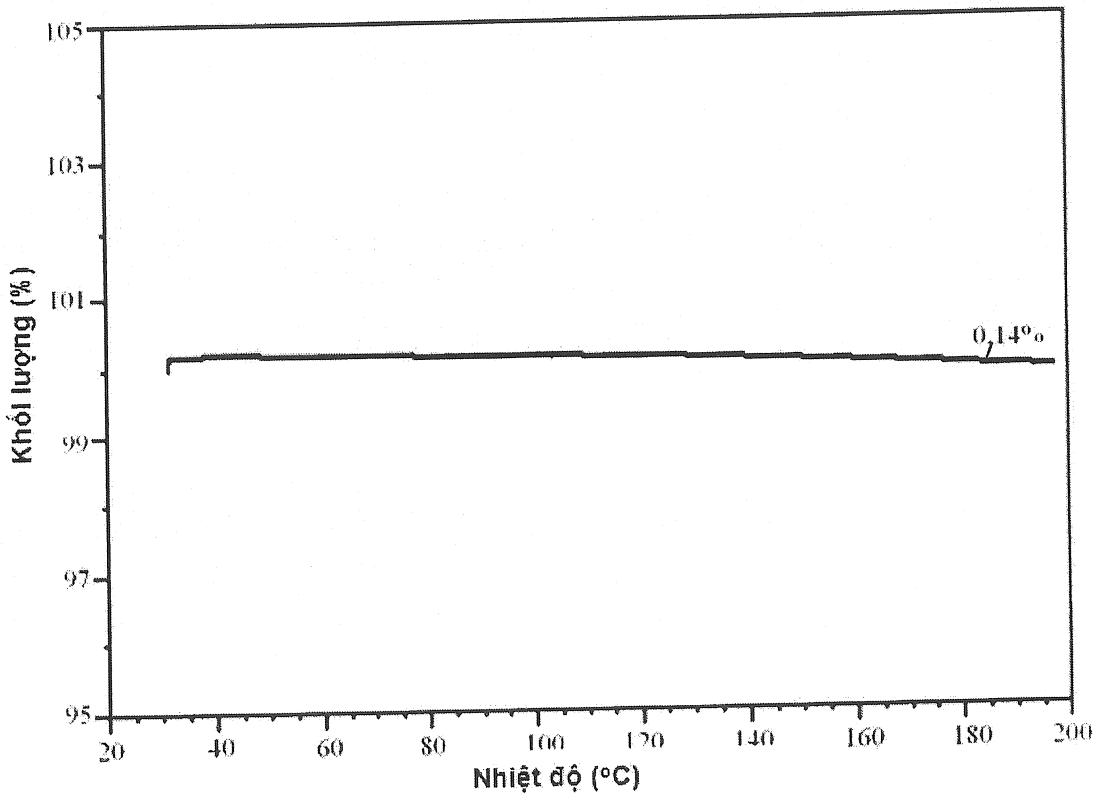
Hình 33


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Cường độ
3000
2000
1000
Sự thay đổi Raman (cm-1)

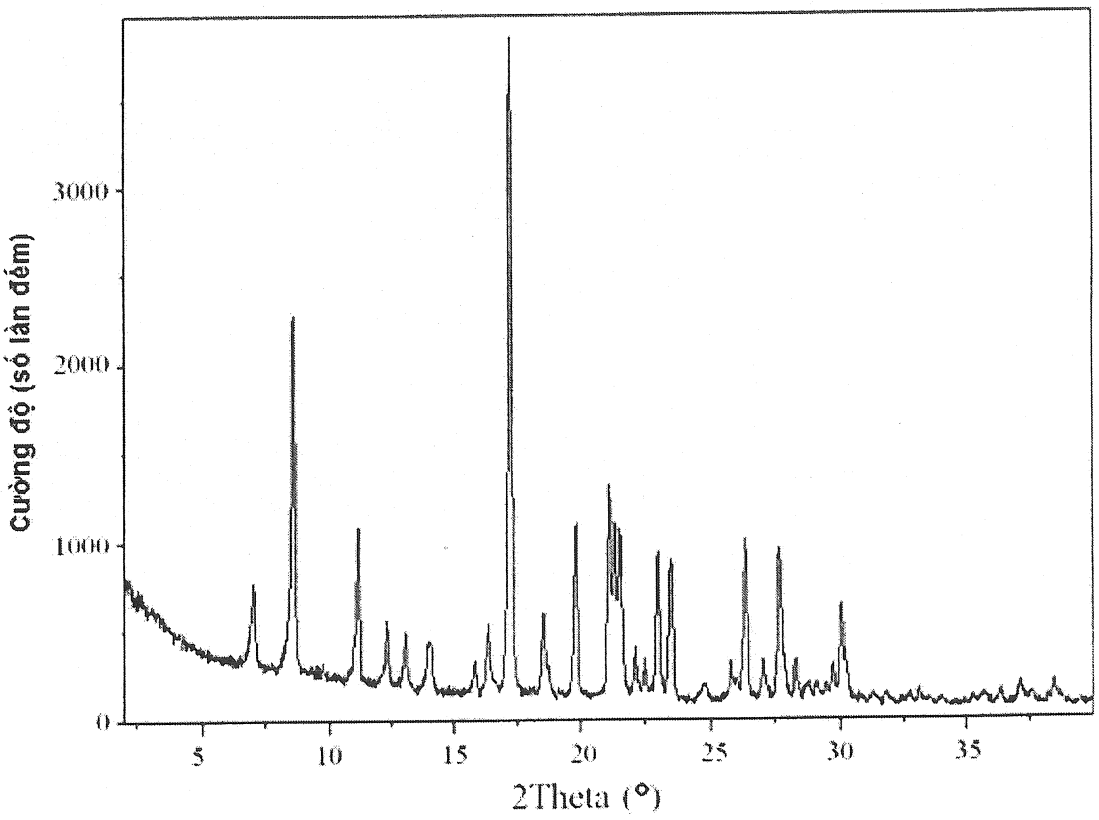
Hình 34


Dòng khí nóng (W/g)
Nhiệt độ (°C)
236°C
140,7J/g
239°C
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300

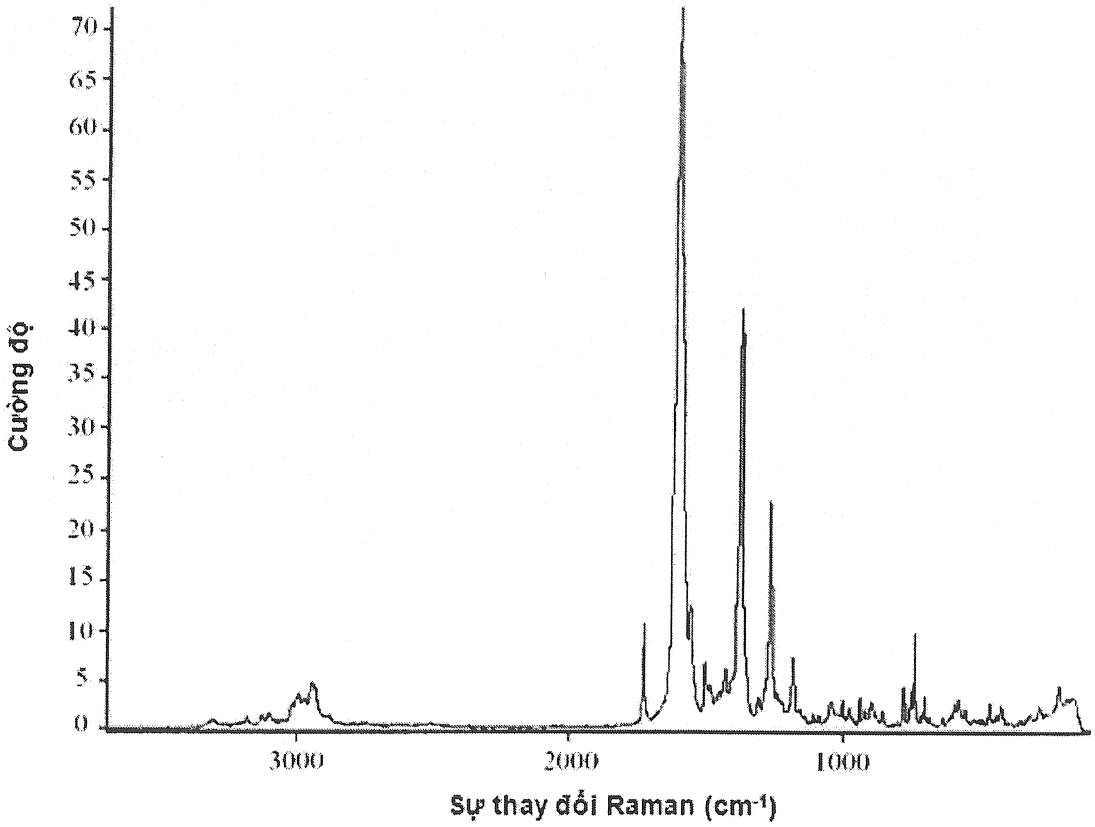
Hình 35


105
103
101
99
97
95
Khối lượng (%)
0,14%
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Nhiệt độ (°C)

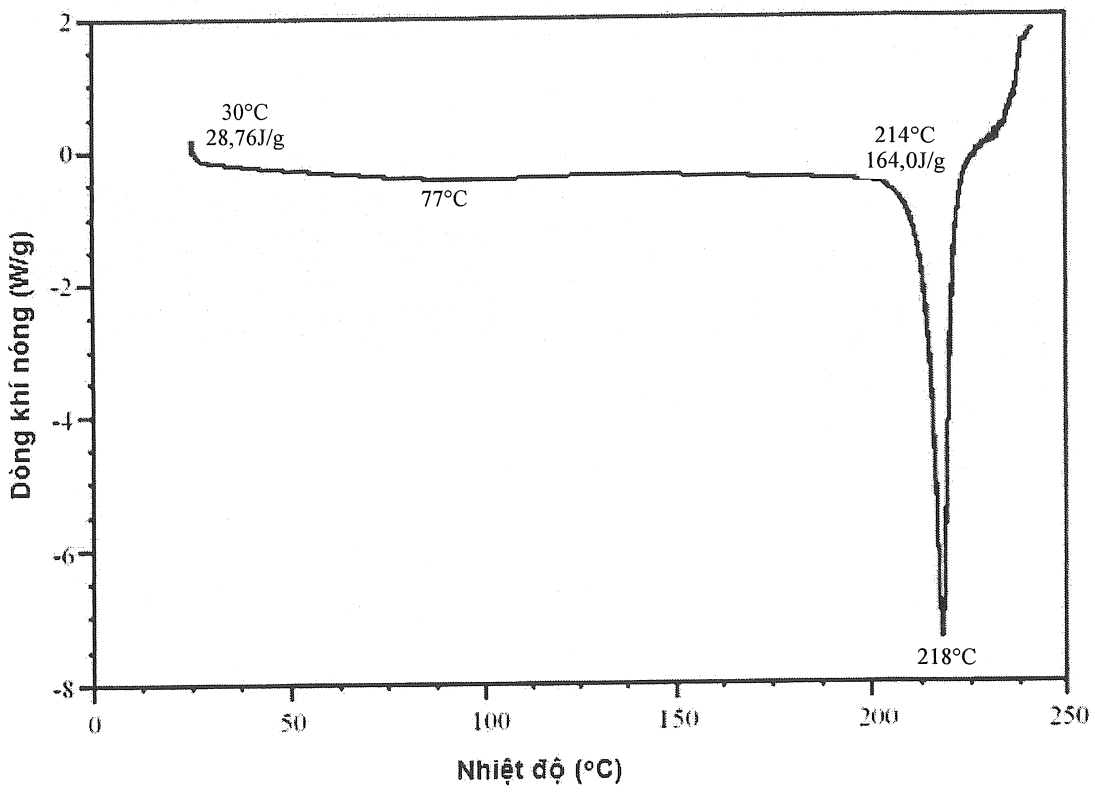
Hình 36



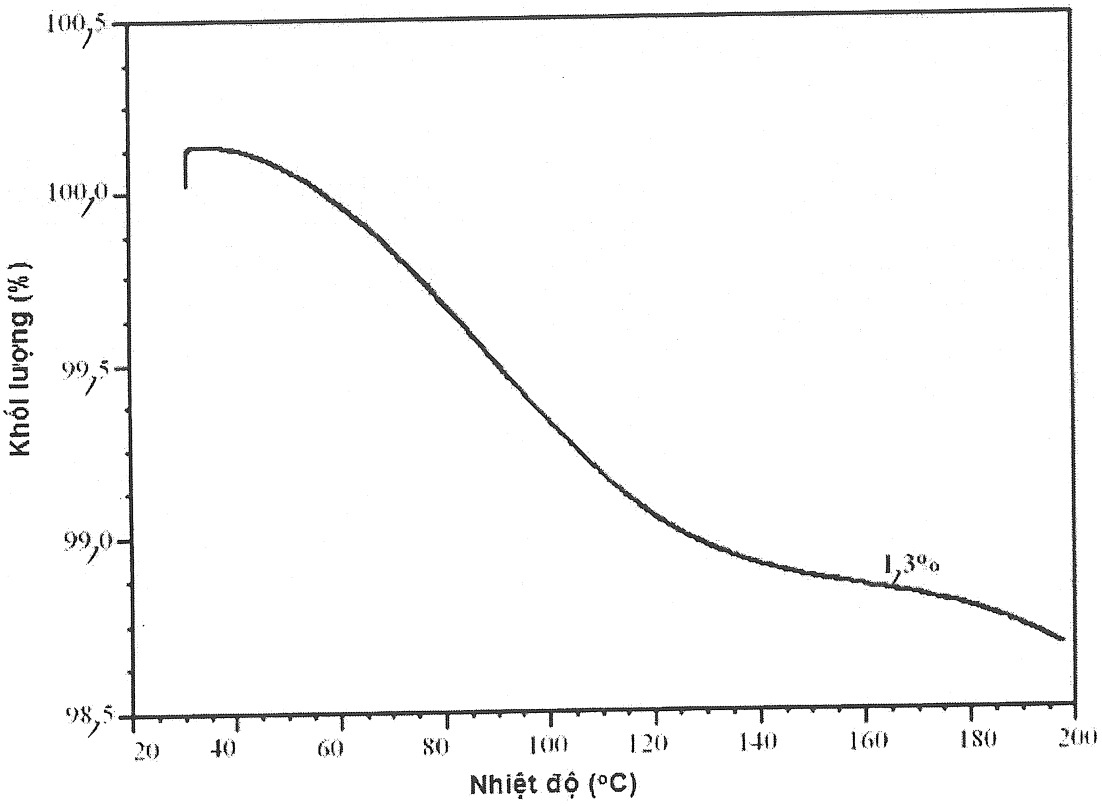
Hình 37


Cường độ
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
3000
2000
1000
Sự thay đổi Raman (cm-1)

Hình 38


30°C
28,76J/g
77°C
214°C
164,0J/g
218°C
Dòng khí nóng (W/g)
Nhiệt độ (°C)
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250

Hình 39


100,5
100,0
99,5
99,0
98,5
Khối lượng (%)
1,3%
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
Nhiệt độ (°C)

Hình 40