



(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)



1-0032361

(51)⁸ C07D 237/02; C07D 237/14; A61K
31/50; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2018-04294

(22) 02/03/2017

(86) PCT/JP2017/008246 02/03/2017

(87) WO 2017/150654 A1 08/09/2017

(30) 2016-042535 04/03/2016 JP

(45) 25/06/2022 411

(43) 25/02/2019 371A

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

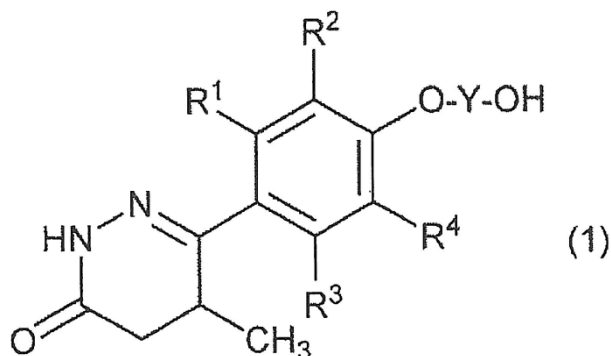
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan

(72) KATO, Takahiro (JP); IIDA, Masatoshi (JP); TERAUCHI, Yuki (JP);
YAMAGUCHI, Kazuya (JP); HIROSE, Toshiyuki (JP); YOKOYAMA, Fumiharu
(JP); NISHIMORI, Hikaru (JP); OBUCHI, Yutaka (JP); NABESHIMA, Hiroshi (JP);
TAKAKI, Emiri (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT 5-METYL-6-PHENYL-4,5-ĐIHYDRO-2H-PYRIDAZIN-3-ON VÀ
THUỐC ĐIỀU TRỊ KHỐI U ÁC TÍNH CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (1):



trong đó, từ R¹ đến R⁴ là nguyên tử hydro, halogen, hoặc v.v., Y là nhóm alkylen được thể
tùy ý hoặc v.v.. Sáng chế cũng đề xuất thuốc điều trị khối u ác tính chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5-metyl-6-phenyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on có hoạt tính kháng khối u, cụ thể là, hoạt tính kháng khối u ở não. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kể từ khi mù tạc nitơ được sử dụng trong lâm sàng làm thuốc chống tạo khối u vào những năm 1940 lần đầu tiên trên thế giới, nhiều thuốc kháng khối u đã được phát triển cho đến nay. Tuy nhiên, nhiều trong số các thuốc kháng khối u này cũng có thể thể hiện tác động gây độc tế bào đối với tế bào bình thường, và bằng cách đó có thể thể hiện các tác dụng phụ nghiêm trọng chẳng hạn như rối loạn chức năng dạ dày ruột, mất tủy xương, và rụng tóc. Do đó, hầu hết các thuốc kháng khối u bị hạn chế sử dụng, và thường thể hiện các tác dụng một phần và lâu dài. Cùng với sự phát triển gần đây trong sinh học phân tử, người ta đã thử nhận dạng các đích phân tử chọn lọc khối u cao hơn để cải thiện hiệu quả và tác dụng phụ, và các thử nghiệm này đã đạt được một vài tiến triển. Tuy nhiên, các tác dụng tích cực không được kỳ vọng như vậy ở các khối u mà có sự biểu hiện/sự đóng góp thấp của các đích phân tử, và các tác dụng phụ này không thấp như mong muốn. Do đó, điều mong muốn là phát triển các thuốc mới.

Một số thuốc kháng khối u có gốc phenylđihydropyridazinon mà sáng chế này có chứa đã được biết đến, nhưng tất cả các cấu trúc của chúng khác với cấu trúc theo sáng chế (Tài Liệu Sáng Chế 1 và Tài Liệu Sáng Chế 2).

Danh Mục Viện Dẫn

Tài Liệu Sáng Chế

[PL 1] WO 2009/114993

[PL 2] WO 2014/164704

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

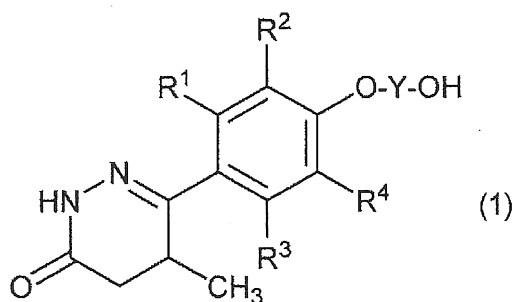
Mục đích chính của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng chống ung thư tiềm năng, tác dụng phụ thấp, mà được kỳ vọng là có khả năng hòa tan trong nước tốt.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu bao quát và sau đó đã phát hiện ra rằng hợp chất mới được thể hiện bởi công thức (1) sau đây có hoạt tính kháng khối u tiềm năng, cụ thể là hoạt tính kháng khối u ở não. Dựa trên các phát hiện mới này, sáng chế đã được tạo ra. Sáng chế đề xuất dẫn xuất 5-metyl-6-phenyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on được thể hiện bởi công thức (1) sau đây hoặc muối dược dụng của chúng (sau đây, đôi khi được đề cập đến dưới dạng "hợp chất theo sáng chế"). Sáng chế chủ yếu được đề cập đến dưới đây.

(Thuật ngữ 1) Hợp chất có công thức (1):

[Chất hóa học 1]



hoặc muối dược dụng của chúng

trong đó

từ R¹ đến R⁴ độc lập là nguyên tử hydro, halogen, OH, CN, nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl được halogen hóa, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₁₋₆ alkoxy, hoặc nhóm C₁₋₆ alkoxy được halogen hóa với điều kiện là một hoặc hai trong số từ R¹ đến R⁴ là nguyên tử hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro, và

Y là nhóm C₁₋₆ alkylen hoặc C₂₋₆ alkenylen, trong đó nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C₁₋₆ alkyl, halogen, và nhóm C₁₋₆ alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thể trong phần tử thể liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen và nguyên tử cacbon có thể thể khác trong nhóm alkylen hoặc alkenylen, hoặc hai nguyên tử

cacbon có thể thể trong phần tử thể liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh.

(Thuật ngữ 2) Hợp chất theo Thuật ngữ 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hai nhóm bất kỳ trong số từ R^1 đến R^4 là nguyên tử hydro.

(Thuật ngữ 3) Hợp chất theo Thuật ngữ 1 hoặc 2 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó từ R^1 đến R^4 độc lập là nguyên tử hydro, halogen, OH, CN, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{1-4} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-4} alkoxy được halogen hóa.

(Thuật ngữ 4) Hợp chất theo Thuật ngữ 1 hoặc 2 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó từ R^1 đến R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, OH, CN, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm vinyl, hoặc nhóm C_{1-4} alkoxy.

(Thuật ngữ 5) Hợp chất theo Thuật ngữ bất kỳ trong số các Thuật ngữ từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó nhóm alkylen hoặc alkenylen trong Y được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-4} alkyl, halogen, và nhóm C_{1-4} alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thể trong phần tử thể liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen và nguyên tử cacbon có thể thể khác trong nhóm alkylen hoặc alkenylen, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thể trong phần tử thể liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh.

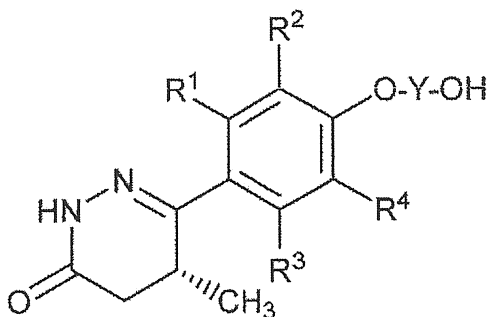
(Thuật ngữ 6) Hợp chất theo Thuật ngữ bất kỳ trong số các Thuật ngữ từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó nguyên tử cacbon của nhóm alkylen hoặc alkenylen trong Y được thể bằng một hoặc hai phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-4} alkyl và nhóm C_{1-4} alkyl được halogen hóa, ngoài ra khi nguyên tử cacbon được thể bằng hai phần tử thể, mỗi nguyên tử cacbon có thể thể trong hai phần tử thể có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh.

(Thuật ngữ 7) Hợp chất theo Thuật ngữ bất kỳ trong số các Thuật ngữ từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó nhóm alkylen hoặc alkenylen trong Y không có phần tử thể.

(Thuật ngữ 8) Hợp chất theo Thuật ngữ bất kỳ trong số các Thuật ngữ từ 1 đến 7

hoặc muối được dùng của chúng, trong đó hợp chất có công thức (1) được thể hiện trong công thức sau đây.

[Chất hóa học 2]



(Thuật ngữ 9) Hợp chất theo Thuật ngữ 1 hoặc muối được dùng của chúng, mà được chọn từ các hợp chất sau đây:

Ví dụ 1: 6-[3-bromo-5-clo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 2: 6-[3,5-điclo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 7: 6-[3-clo-5-flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimethylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 12: 6-[3-bromo-2-flo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 19: 6-[3-clo-2-flo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 22: 6-[3-clo-2-flo-4-(3-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 24: 6-[3-bromo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 26: 6-[3-bromo-5-flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 31: 6-[3-clo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 36: 6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 40: 6-{3-clo-4-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 44: 6-{3-clo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)methoxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 47: 6-{3-clo-2-flo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 48: 6-[3-bromo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 53: 6-[3,5-điclo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 54: 6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 55: 6-[3-clo-4-(2-hydroxypropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 57: 6-[3-bromo-5-clo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 59: 6-[2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)-3-vinylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 64: 6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxybutoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 69: 6-[3-bromo-5-flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimethylpropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 72: 6-[3-clo-4-(3-hydroxy-2,2-đimethylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-

đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 99: 6-[3-clo-5-flo-4-(4-hydroxy-2,2-dimetylbutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 100: 6-[3,5-điclo-4-(4-hydroxy-2,2-dimetylbutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 109: 6-[3,5-điclo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 112: 6-[3-bromo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flophenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 113: 6-[3-clo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 118: (5R)-(-)-6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 120: (5R)-(-)-6-[4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 124: (5R)-(-)-6-[2,3-điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 125: (5R)-(-)-6-[3-flo-4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 127: (5R)-(-)-6-[3-bromo-5-clo-4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 131: 6-[3-clo-2,5-điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 137: 6-[3-clo-2-flo-4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 140: 6-[3-clo-2,5-điflo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 142: 6-[3-clo-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 148: 6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 151: 6-{3-clo-2-flo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 155: 6-(3-clo-4-[(1S*,2R*)-2-(hydroxymethyl)xyclopropyl]methoxy)-5-methylphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 159: 6-[3-clo-4-(2,2-diflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 160: 6-[4-(2,2-diflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3,5-dimethylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 167: 6-{3-clo-2-flo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)methoxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 168: 6-{3-bromo-2-flo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 170: 6-{3,5-diclo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on, và

Ví dụ 184: 6-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-3-(triflometyl)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on.

(Thuật ngữ 10) Dược phẩm có chứa hợp chất theo Thuật ngữ bất kỳ trong số các Thuật ngữ từ 1 đến 9 hoặc muối dược dụng của chúng.

(Thuật ngữ 11) Thuốc điều trị khối u ác tính, có chứa hợp chất theo Thuật ngữ bất kỳ trong số các Thuật ngữ từ 1 đến 9 hoặc muối dược dụng của chúng.

(Thuật ngữ 12) Phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa khối u ác tính, có chứa bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo Thuật ngữ bất kỳ trong số các Thuật ngữ từ 1 đến 9 hoặc muối dược dụng của chúng cho bệnh nhân cần chúng.

(Thuật ngữ 13) Dược phẩm theo Thuật ngữ 10 để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa khối u ác tính.

(Thuật ngữ 14) Sử dụng hợp chất theo Thuật ngữ bất kỳ trong số các Thuật ngữ từ 1 đến 9 hoặc muối được dùng của chúng để sản xuất thuốc điều trị khối u ác tính.

Tốt hơn là, khối u ác tính xác định trong các Thuật ngữ từ 11 đến 14 ở trên cụ thể là khối u não.

Hiệu Quả Của Sáng Chế

Hợp chất theo sáng chế có thể là tác nhân hữu dụng để điều trị khối u, cụ thể là khối u ác tính, cụ thể hơn, hợp chất này hữu dụng làm tác nhân mới để điều trị khối u não ở trẻ em được chọn từ nhóm gồm có u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy ác tính, u tế bào mầm, u sọ hầu, và u màng não thất; khối u não người trưởng thành được chọn từ nhóm gồm có u thần kinh đệm, u màng não, u tuyến tuyến yên, và u bao thần kinh; ung thư đầu và cổ được chọn từ nhóm gồm có ung thư xoang hàm trên, ung thư hầu họng (ví dụ như ung thư mũi hầu, ung thư miệng hầu, ung thư hạ hầu), ung thư thanh quản, ung thư miệng (ví dụ như ung thư môi, ung thư lưỡi), và ung thư tuyến nước bọt (ví dụ như ung thư tuyến mang tai); ung thư và khối u ngực được chọn từ nhóm gồm có ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u tuyến ức, và u trung biểu mô; ung thư và khối u dạ dày ruột được chọn từ nhóm gồm có ung thư thực quản, ung thư gan, ung thư gan nguyên phát, ung thư túi mật, ung thư ống mật, ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng (ví dụ như ung thư trực tràng, ung thư hậu môn), ung thư tụy, và u tụy nội tiết; ung thư và khối u đường tiết niệu được chọn từ nhóm gồm có ung thư dương vật, ung thư bể thận/niệu quản, ung thư tế bào thận, u tinh hoàn (còn gọi là ung thư tinh hoàn), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang, u Wilms, và ung thư biểu mô đường niệu; ung thư và khối u phụ khoa được chọn từ nhóm gồm có ung thư âm hộ, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng tử cung, ung thư màng trong tử cung, sarcom tử cung, ung thư biểu mô rau, ung thư âm đạo, ung thư vú, ung thư buồng trứng, và u tế bào mầm buồng trứng; sarcom mô mềm trẻ em và người lớn; u xương được chọn từ nhóm gồm có sarcom xương và u Ewing; ung thư và khối u nội tiết được chọn từ nhóm gồm có ung thư biểu mô vỏ thượng thận và ung thư tuyến giáp; u lympho và bệnh bạch cầu ác tính được chọn từ nhóm gồm có u lympho ác tính, u lympho không Hodgkin, bệnh Hodgkin, đa u tủy xương, ung thư tương bào, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu thể

lympho cap unn, bệnh bạch cầu-u lympho te bao 1 người trưởng thành, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, và bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính; hoặc ung thư và khối u da được chọn từ nhóm gồm có rối loạn tăng sinh tủy xương mãn tính, u melanin ác tính, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào nền, và u sùi dạng nấm. Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế được kỳ vọng là có độ an toàn cao, ví dụ, vì hợp chất không có tác động triệt tủy hoặc dạng tương tự mà là tác dụng phụ thường xảy ra khi sử dụng tác nhân kháng khối u ác tính thông thường. Ngoài ra, hợp chất có khả năng hòa tan trong nước tốt, do đó nó được kỳ vọng là được sử dụng trong việc điều trị thông qua các cách dùng khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng hydrat và/hoặc solvat, và do đó hợp chất theo sáng chế cũng bao hàm hydrat và/hoặc solvat của chúng.

Hợp chất theo sáng chế có thể có một nguyên tử cacbon bất đối xứng hoặc tùy ý nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng. Trừ khi có chỉ dẫn khác, hợp chất theo sáng chế cũng bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể của chúng.

Hợp chất có công thức (1) có thể có cacbon bất đối xứng ở vị trí thứ 5 của gốc 4,5-dihiđro-2H-pyridazin-3-on của nó. Trừ khi có chỉ dẫn khác ở đây, hợp chất có công thức (1) có thể bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể, tốt hơn là chất đồng phân lập thể có cấu hình R ở vị trí thứ 5.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (1) (dạng đơteri) trong đó một hoặc nhiều nguyên tử ^1H bất kỳ được thay thế bằng nguyên tử $^2\text{H(D)}$ nằm trong phạm vi của sáng chế.

Có thể tồn tại hiện tượng đa hình trong tinh thể của hợp chất có công thức (1) hoặc muối được dụng của chúng, và do đó hiện tượng đa hình tinh thể này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Mỗi thuật ngữ dùng trong bản mô tả này được giải thích dưới đây.

Thuật ngữ "halogen" ở đây có nghĩa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot. Tốt hơn là, nó là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Thuật ngữ "nhóm alkyl" ở đây có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh no. Ví dụ, " C_{1-4} alkyl" hoặc " C_{1-6} alkyl" lần lượt có nghĩa là alkyl có 1 - 4 hoặc 1 - 6 nguyên tử cacbon. " C_{1-4} alkyl" bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl,

sec-butyl, và tert-butyl. "C₁₋₆ alkyl" bao gồm pentyl, isopentyl, neopentyl, và hexyl, bên cạnh các C₁₋₄ alkyl ở trên.

Thuật ngữ "nhóm alkyl được halogen hóa" có nghĩa là nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể thay thế được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, thuật ngữ "nhóm C₁₋₆ alkyl được halogen hóa" có nghĩa là nhóm alkyl có 1 - 6 nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể thay thế được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, và nó bao gồm, ví dụ, triflometyl, pentafloretyl, 2-cloetyl, 2-bromoetyl, heptafloropropyl, 3-bromopropyl, nonaflorobutyl, tridecaflorohexyl, 2,2,2-trifloroetyl, 1,1-đifloroetyl, 1,1-đifloropropyl, 1,1,2,2-tetrafloropropyl, 3,3,3-trifloropropyl, và 2,2,3,3,3-pentafloropropyl, và tốt hơn là triflometyl.

Thuật ngữ "nhóm C₂₋₆ alkenyl" có nghĩa là nhóm C₂₋₆ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chưa no có 1 - 3 liên kết đôi cacbon-cacbon. Tốt hơn là, nó là "nhóm C₂₋₄ alkenyl". "Nhóm C₂₋₆ alkenyl" bao gồm, ví dụ, etenyl (*tức là*, nhóm vinyl), propenyl, butenyl, pentenyl, và hexenyl.

Thuật ngữ "nhóm alkoxy" có nghĩa là "nhóm alkyl-O-". Ví dụ, "nhóm C₁₋₆ alkoxy" có nghĩa là "nhóm C₁₋₆ alkyl-O-", trong đó phần "C₁₋₆ alkyl" là như được xác định trong "C₁₋₆ alkyl" được xác định ở trên. Tốt hơn là, nó là "nhóm C₁₋₄ alkoxy". "Nhóm C₁₋₆ alkoxy" bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, và tert-butoxy.

Thuật ngữ "nhóm alkylen" có nghĩa là nhóm hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh no. Ví dụ, "nhóm C₁₋₆ alkylen" có nghĩa là nhóm alkylen có 1 - 6 nguyên tử cacbon. "Nhóm C₁₋₆ alkylen" bao gồm, ví dụ, metylen, etylen, propylen, butylen, 1-metylpropylen, 2-metylpropylen, pentylene, 1-metylbutylen, 2-metylbutylen, hexylen, 2-etylbutylen, và 1,3-đimetylbutylen.

Thuật ngữ "nhóm alkenylen" có nghĩa là nhóm hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh chưa no có 1 hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ, "nhóm C₂₋₆ alkenylen" có nghĩa là nhóm C₂₋₆ alkylen có 1 - 3 liên kết đôi cacbon-cacbon. "Nhóm C₂₋₆ alkenylen" bao gồm, ví dụ, nhóm etynylen, nhóm propynylen, nhóm butynylen, nhóm pentynylen, và nhóm hexynylen.

Trong cụm từ "nguyên tử cacbon có thể thể trong phần tử thể liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen và nguyên tử cacbon có thể thể khác trong nhóm alkylen hoặc alkenylen, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thể trong phần tử thể liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh" trong Y, thuật ngữ "nguyên tử cacbon có thể thể trong phần tử thể liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen" có nghĩa là nguyên tử cacbon có thể thể trong nhóm C_{1-6} alkyl hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa mà được chọn làm phần tử thể của nhóm alkylen hoặc alkenylen trong Y, và thuật ngữ "vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh" bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, và sản phẩm được halogen hóa của chúng.

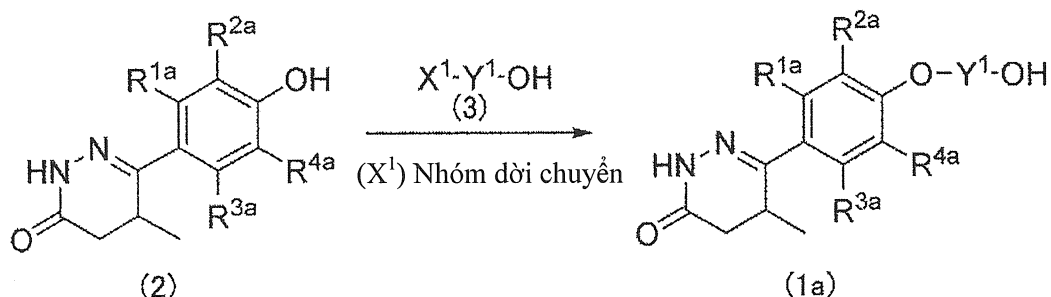
Thuật ngữ "muối được dụng" bao gồm, dưới dạng muối cộng axit, muối axit vô cơ chẳng hạn như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulfat, perclorat, và phosphat, muối axit hữu cơ chẳng hạn như oxalat, malonat, maleat, fumarat, lactat, malat, xitrat, tartrat, benzoat, trifloaxetat, axetat, metansulfonat, p-toluensulfonat, và triflometansulfonat, và muối axit amin chẳng hạn như glutamat và aspartat; và dưới dạng muối bazơ, muối kim loại kiềm chẳng hạn như muối natri và muối kali, muối kim loại kiềm thổ chẳng hạn như muối canxi, và muối amoni.

Quy trình chung để điều chế hợp chất theo sáng chế

Hợp chất 4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on có công thức (1) nêu trên hoặc muối của chúng có thể được điều chế theo phương thức chung của sự tổng hợp hữu cơ, ví dụ, theo phương thức dưới đây, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Các hợp chất nguyên liệu dùng trong bản mô tả này có thể thu được từ các sản phẩm có trên thị trường hoặc được điều chế theo phương thức thông thường thích hợp.

[Chất hóa học 3]

Sơ đồ 1



Trong đó từ R^{1a} đến R^{4a} độc lập là nguyên tử hydro, halogen, CN, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa, với điều kiện là một hoặc hai trong số từ R^{1a} đến R^{4a} là nguyên tử hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro. X^1 dùng để chỉ nhóm rời chuyển. Y^1 là nhóm C_{1-6} alkylen hoặc C_{2-6} alkenylen, trong đó nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm flo, và nhóm C_{1-6} alkyl được flo hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen và nguyên tử cacbon có thể thế khác trong nhóm alkylen hoặc alkenylen, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh.

Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 1, Hợp chất (1a) có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (2) phản ứng với Hợp chất (3), trong dung môi thích hợp hoặc không có dung môi, trong sự có mặt hoặc không có mặt của hợp chất bazơ.

Nhóm rời chuyển X^1 dùng trong bản mô tả này bao gồm nhóm halogen chẳng hạn như flo, clo, brom, và iot; nhóm sulfonyloxy được thế chẳng hạn như nhóm C_{1-6} alkylsulfonyloxy (ví dụ như metansulfonyloxy, etansulfonyloxy), nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy (ví dụ như benzensulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy), và nhóm C_{7-16} aralkylsulfonyloxy (ví dụ như benzylsulfonyloxy); nhóm axyloxy chẳng hạn như axetoxy và benzoxyloxy; nhóm oxy được thế bằng heterocyclyl hoặc aryl chẳng hạn như succinimit, benzotriazol, quinolin, và 4-nitrophenyl; và heterocyclyl chẳng hạn như imidazol.

Dung môi dùng trong bản mô tả này có thể được chọn rộng từ các dung môi đã biết trừ khi nó ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví

dụ, nước; ete chẳng hạn như đioxan, tetrahydrofuran (THF), dietyl ete, dietylen glycol dimetyl ete (diglyme), và etylen glycol dimetyl ete; hydrocacbon thơm chẳng hạn như benzen, toluen, và xylen; hydrocacbon được halogen hóa chẳng hạn như đicloetan, dicloetan, cloroform, và cacbon tetracloerua; rượu chẳng hạn như metanol, etanol, và 2-propanol; keton chẳng hạn như axeton và metyl etyl keton; dung môi phân cực chẳng hạn như N,N-dimetylformamit (DMF), dimetylsulfoxit (DMSO), hexametylphosphat triamit, và axetonitril; và hỗn hợp của chúng.

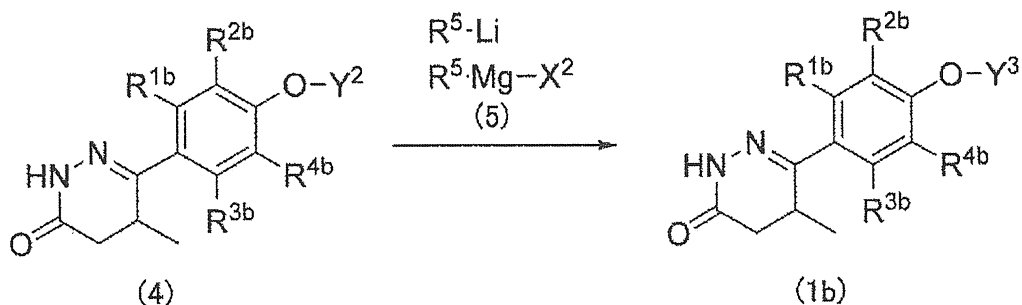
Hợp chất bazơ dùng trong bản mô tả này có thể được chọn rộng từ các hợp chất bazơ đã biết, mà bao gồm, ví dụ, hydroxit kim loại kiềm chẳng hạn như natri hydroxit, kali hydroxit, xesi hydroxit, và lithi hydroxit; cacbonat kim loại kiềm chẳng hạn như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, lithi cacbonat, lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, và kali hydro cacbonat; axetat chẳng hạn như natri axetat và kali axetat; kim loại kiềm chẳng hạn như natri và kali; muối vô cơ chẳng hạn như natri amit, natri hydrua, và kali hydrua; alkoxit bậc thấp kim loại kiềm chẳng hạn như natri metoxit, natri etoxit, và kali tert-butoxit; bazơ hữu cơ chẳng hạn như trietylamin, diisopropyletylamin, tripropylamin, pyridin, quinolin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), và 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO). Các hợp chất bazơ này có thể được dùng dưới dạng thành phần đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần.

Nếu cần, trong phản ứng, kim loại kiềm iodua chẳng hạn như kali iodua và natri iodua có thể được dùng làm chất tăng tốc phản ứng.

Lượng Hợp chất (3) dùng trong bản mô tả này thường ít nhất là khoảng 0,5 mol, tốt hơn là khoảng từ 0,5 đến 10 mol cho một mol Hợp chất (2). Lượng hợp chất bazơ dùng trong bản mô tả này thường là khoảng từ 0,5 đến 10 mol, tốt hơn là khoảng từ 0,5 đến 6 mol cho một mol Hợp chất (2). Phản ứng nêu trên được thực hiện thường là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 250°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C, dưới áp suất thông thường hoặc áp suất tăng, và phản ứng được hoàn thành trong khoảng từ 1 đến 80 giờ. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện dưới bức xạ vi sóng.

[Chất hóa học 4]

Sơ đồ 2



Trong đó từ R^{1b} đến R^{4b} độc lập là nguyên tử hydro, halogen, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa, với điều kiện là một hoặc hai trong số từ R^{1b} đến R^{4b} là nguyên tử hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro. Y^2 là nhóm C_1 alkyl hoặc C_m alkenyl mà có nhóm oxo, trong đó nhóm alkyl hoặc alkenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-6} alkyl, halogen, và nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkyl hoặc alkenyl và nguyên tử cacbon có thể thế khác trong nhóm alkyl hoặc alkenyl, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkyl hoặc alkenyl có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh, với điều kiện là nguyên tử cacbon mà nhóm oxo liên kết với không ở cạnh nguyên tử halogen hoặc nguyên tử oxy ở giữa vòng benzen và Y^2 , và nhóm oxo không được liên kết với cacbon olefin. R^5 là nhóm C_n alkyl. X^2 là nguyên tử halogen. Y^3 là nhóm C_{3-6} alkyl hoặc C_{4-6} alkenyl mà có nhóm hydroxy, trong đó nhóm alkyl hoặc alkenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-6} alkyl, halogen, và nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkyl hoặc alkenyl và nguyên tử cacbon có thể thế khác trong nhóm alkyl hoặc alkenyl, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkyl hoặc alkenyl có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh, với điều kiện là nguyên tử cacbon mà nhóm hydroxy liên kết với không ở cạnh nguyên tử halogen hoặc nguyên tử oxy ở giữa vòng benzen và Y^3 , và nhóm hydroxy không được liên kết với cacbon olefin, và nhóm hydroxy không phải là rượu bậc một. l là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 5, m

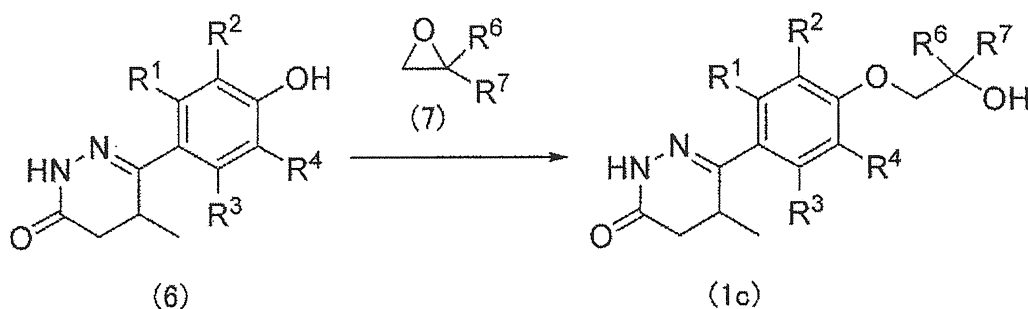
là số nguyên nằm trong khoảng từ 3 đến 5, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, với điều kiện là $1 + n \leq 6$, và $m + n \leq 6$.

Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 2, Hợp chất (1b) có nhóm hydroxy trong Y^3 có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (4) có nhóm oxo trong Y^2 phản ứng với chất phản ứng Grignard (R^5MgX^2) hoặc chất phản ứng lithi (R^5Li) trong dung môi trơ thích hợp chẳng hạn như diethyl ete và THF.

Lượng chất phản ứng Grignard (R^5MgX^2) hoặc chất phản ứng lithi (R^5Li) có công thức (5) dùng trong bản mô tả này thường ít nhất là khoảng 0,5 mol, tốt hơn là khoảng từ 3 đến 10 mol cho một mol Hợp chất (4). Phản ứng nêu trên được thực hiện thường là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $0^\circ C$ đến nhiệt độ trong phòng, và phản ứng được hoàn thành trong khoảng từ 1 đến 24 giờ.

[Chất hóa học 5]

Sơ đồ 3



Trong đó từ R^1 đến R^4 là như được xác định ở trên. R^6 và R^7 độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa. R^6 và R^7 có thể được kết hợp với nhau ở mỗi nguyên tử cacbon có thể thế trong R^6 và R^7 để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh.

Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 3, Hợp chất (1c) có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (6) phản ứng với Hợp chất (7), trong dung môi thích hợp, trong sự có mặt của hợp chất bazơ.

Dung môi dùng trong bản mô tả này có thể được chọn rộng từ các dung môi đã biết trừ khi nó ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví

dụ, dung môi phân cực chẳng hạn như DMF, DMSO, và axetonitril; keton chẳng hạn như axeton và methyl ethyl keton; hydrocacbon chẳng hạn như benzen, toluen, xylen, tetralin, và parafin lỏng; rượu chẳng hạn như metanol, etanol, 2-propanol, n-butanol, và tert-butanol; ete chẳng hạn như THF, đioxan, dipropyl ete, diethyl ete, và diglyme; este chẳng hạn như methyl axetat, ethyl axetat, isopropyl axetat, và tert-butyl axetat; và hỗn hợp của chúng.

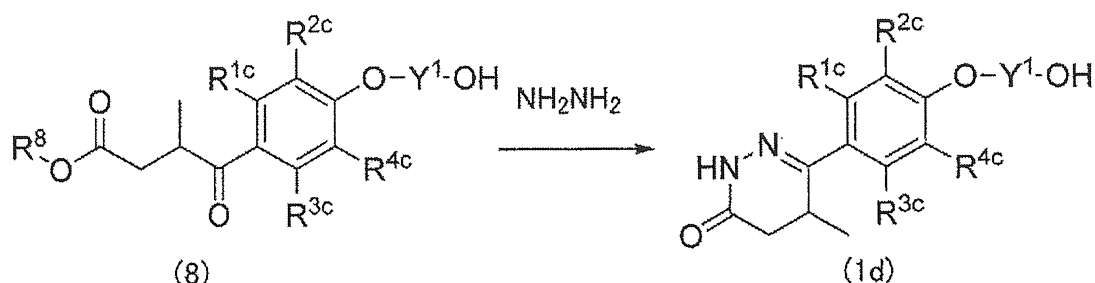
Hợp chất bazơ dùng trong bản mô tả này có thể được chọn rộng từ các hợp chất bazơ đã biết, mà bao gồm, ví dụ các hợp chất bazơ được liệt kê trong Sơ đồ 1.

Lượng Hợp chất (7) dùng trong bản mô tả này thường là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 mol, tốt hơn là khoảng từ 0,5 đến 3 mol cho một mol Hợp chất (6). Lượng hợp chất bazơ dùng trong bản mô tả này thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5 mol, tốt hơn là khoảng từ 1 đến 2 mol, cho một mol Hợp chất (6).

Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện, ví dụ, như sau: Hợp chất (6) được hòa tan trong dung môi phản ứng, hợp chất bazơ được bổ sung vào dung dịch có khuấy trong nước đá lạnh hoặc ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến 80°C trong thời gian từ 30 phút đến 1 giờ, Hợp chất (7) được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy thường là ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 100°C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 50 đến 80°C, trong thời gian từ 30 phút đến 60 giờ, tốt hơn là từ 1 đến 50 giờ.

[Chất hóa học 6]

Sơ đồ 4



Trong đó từ R^{1c} đến R^{4c} độc lập là nguyên tử hydro, halogen, OH, CN, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được flo hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được flo hóa, với điều kiện là một hoặc hai trong số từ R^{1c} đến R^{4c} là nguyên tử

hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro. R^8 là nhóm C_{1-6} alkyl. Y^1 như được định nghĩa ở trên.

Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 4, Hợp chất (1d) có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (8) phản ứng với hydrazin, trong dung môi thích hợp, trong sự có mặt hoặc không có mặt của hợp chất axit.

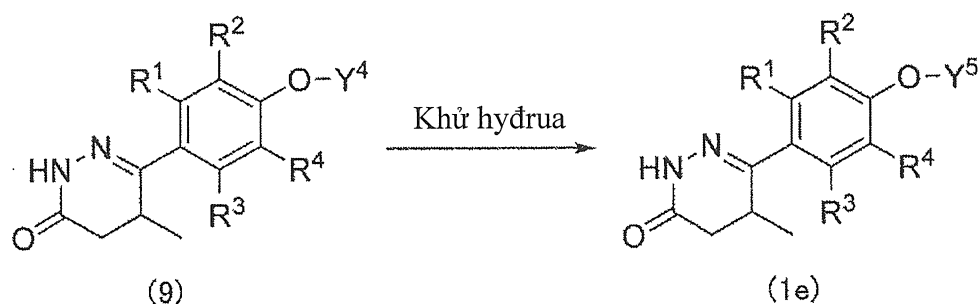
Dung môi dùng trong bản mô tả này là dung môi trơ, mà bao gồm, ví dụ, rượu chẳng hạn như metanol, etanol và 2-propanol; axit axetic; và nước; tốt hơn là etanol.

Hydrazin dùng trong bản mô tả này thường là hydrat của chúng hoặc muối axit khoáng của chúng chẳng hạn như hydroclorua và sulfat. Lượng hydrazin dùng trong bản mô tả này thường nằm trong khoảng từ một hoặc nhiều mol, tốt hơn là khoảng từ 1 đến 3 mol cho một mol Hợp chất (8).

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, mà bao gồm nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi được sử dụng, và tốt hơn là gia nhiệt môi trường phản ứng để thúc đẩy phản ứng. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 100 giờ.

[Chất hóa học 7]

Sơ đồ 5



Trong đó từ R^1 đến R^4 là như được xác định ở trên. Y^4 là nhóm C_{1-6} alkyl hoặc C_{2-6} alkenyl mà có nhóm oxo, trong đó nhóm alkyl hoặc alkenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-6} alkyl, halogen, và nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkyl hoặc alkenyl và nguyên tử cacbon có thể thế khác trong nhóm alkyl hoặc alkenyl, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkyl hoặc alkenyl có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến

6 cạnh, với điều kiện là nguyên tử cacbon mà nhóm oxo liên kết với không ở cạnh nguyên tử halogen hoặc nguyên tử oxy ở giữa vòng benzen và Y^4 , và nhóm oxo không được liên kết với cacbon olefin. Y^5 thể hiện phần tử thế trong đó gốc nhóm oxo của Y^4 bị khử thành nhóm hydroxyl.

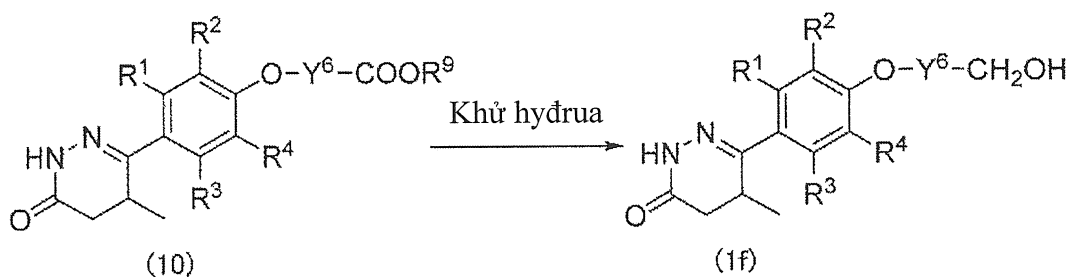
Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 5, Hợp chất (1e) có nhóm hydroxy trong Y^5 có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (9) có nhóm oxo trong Y^4 phản ứng với chất khử hydroa trong dung môi thích hợp.

Chất khử hydroa dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, natri borohydrua, kẽm borohydrua, và các chất khử hydroa này có thể được dùng dưới dạng thành phần đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Sự khử bằng chất khử hydroa có thể thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, nước; rượu chẳng hạn như metanol và 2-propanol; và ete chẳng hạn như THF, dietyl ete, diisopropyl ete, và diglyme. Các dung môi này có thể được dùng dưới dạng dung môi đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều dung môi.

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, mà thường là ở nhiệt độ từ -60 đến 150°C , tốt hơn là ở nhiệt độ từ -30 đến 100°C . Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 15 giờ.

[Chất hóa học 8]

Sơ đồ 6



Trong đó từ R^1 đến R^4 là như được xác định ở trên. Y^6 là nhóm C_{1-5} alkylen hoặc C_{2-5} alkenylen, trong đó nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-6} alkyl, halogen, và nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết

với nhóm alkylen hoặc alkenylen và nguyên tử cacbon có thể thế khác trong nhóm alkylen hoặc alkenylen, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh. R^9 là nhóm C_{1-6} alkyl.

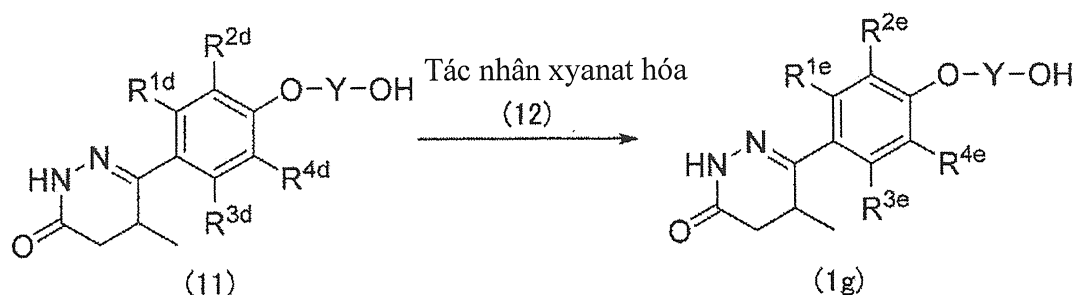
Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 6, Hợp chất (1f) có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (10) phản ứng với chất khử hydro trong dung môi thích hợp.

Chất khử hydro dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, diisobutyl nhôm hydro, natri borohydro, và lithi borohydro-trimetoxyboran. Các chất khử này có thể được dùng dưới dạng thành phần đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Lượng chất khử hydro dùng trong bản mô tả này thường ít nhất là bằng mol với Hợp chất (1f), tốt hơn là nằm trong khoảng từ bằng mol đến 15 lần mol.

Phản ứng khử có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp, ví dụ, nước; rượu chẳng hạn như metanol, etanol, và 2-propanol; ete chẳng hạn như THF, dietyl ete, diisopropyl ete, và diglyme; hydrocacbon được halogen hóa chẳng hạn như diclometan, cloroform, và cacbon tetraclorea; hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -60°C đến 150°C , tốt hơn là từ -30°C đến 100°C , thường là trong khoảng từ 10 phút đến 40 giờ.

[Chất hóa học 9]

Sơ đồ 7



Trong đó từ R^{1d} đến R^{4d} độc lập là nhóm dimer chuyển, nguyên tử hydro, halogen, OH, CN, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa, với điều kiện là ít nhất là một trong số từ R^{1d} đến R^{4d} là nhóm dimer chuyển, một hoặc hai trong số chúng là nguyên tử hydro, nhưng

không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro. Nhóm dôi chuyển bao gồm clo, brom, iot, và nhóm sulfonyloxy được thế. Y như được định nghĩa ở trên. Từ R^{1e} đến R^{4e} độc lập là nguyên tử hydro, halogen, OH, CN, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa, với điều kiện là ít nhất là một trong số từ R^{1e} đến R^{4e} là CN, một hoặc hai trong số chúng là nguyên tử hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro. Nhóm dôi chuyển trong Hợp chất (11) được thay thế bằng CN ở cùng vị trí trong Hợp chất (1g).

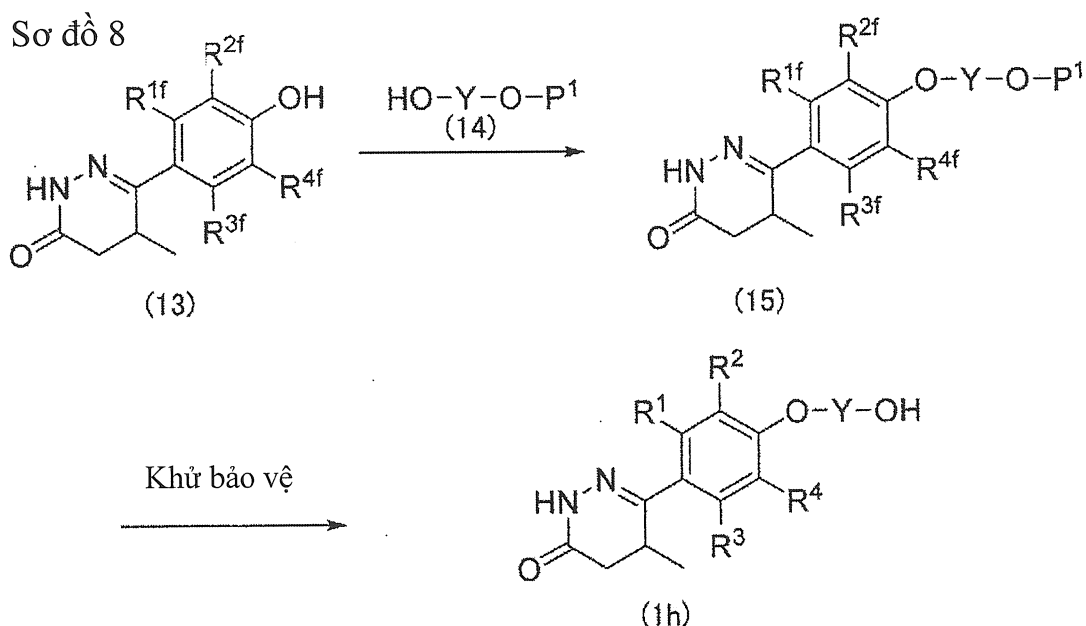
Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 7, Hợp chất (1g) có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (11) phản ứng với tác nhân xyanat hóa, trong dung môi thích hợp, trong sự có mặt của hợp chất paladi.

Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, ete chẳng hạn như THF, etylen glycol dimetyl ete, tert-butyl methyl ete, và 1,4-đioxan; hydrocacbon béo chẳng hạn như hexan, heptan, và octan; hydrocacbon thơm chẳng hạn như toluen và xylen; rượu chẳng hạn như metanol và etanol; amit axit chẳng hạn như DMF và N-metyl-2-pyrrolidon (NMP); sulfoxit chẳng hạn như DMSO; và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là DMF.

Tác nhân xyanat hóa dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, kẽm xyanua, và hợp chất paladi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi. Lượng tác nhân xyanat hóa dùng trong bản mô tả này thường là từ 1 đến 5 mol cho một mol Hợp chất (11), và lượng hợp chất paladi dùng trong bản mô tả này thường là từ 0,01 đến 0,5 mol cho một mol Hợp chất (11).

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 50 đến 200°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện dưới bức xạ vi sóng.

[Chất hóa học 10]



Trong đó từ R^{1f} đến R^{4f} độc lập là nguyên tử hydro, halogen, OH, nhóm hydroxy được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy (sau đây, nó được viết tắt là "nhóm hydroxy được bảo vệ"), CN, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa, với điều kiện là một hoặc hai trong số từ R^{1f} đến R^{4f} là nguyên tử hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro. P^1 là nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy. Khi một hoặc nhiều trong số từ R^{1f} đến R^{4f} là nhóm hydroxy được bảo vệ, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ cùng lúc với sự khử bảo vệ của P^1 . Từ R^1 đến R^4 , và Y là như được xác định ở trên.

Nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy dùng trong bản mô tả này không bị giới hạn trừ khi nó ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Nhóm bảo vệ bao gồm, ví dụ, nhóm bảo vệ silyl (ví dụ như trimetylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, triisopropylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl), nhóm bảo vệ axetal (ví dụ như tetrahydropyranyl (THP), metoxymetyl (MOM), methylthiometyl, etoxyetyl, benzyloxymetyl), và nhóm bảo vệ axyl (ví dụ như axetyl, propionyl, pivaloyl, tert-butyloxetyl, 2-cloaxetyl, 2-bromoaxetyl, trifloaxetyl, tricloaxetyl, phthalyl, o-nitrophenoxyaxetyl, benzoyl, 4-clobenzoyl, 4-bromobenzoyl hoặc 4-nitrobenzoyl).

Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 8, Hợp chất (15) có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (13) phản ứng với Hợp chất (14), trong dung môi thích hợp, trong sự có mặt của chất phản ứng Mitsunobu và phosphin.

Chất phản ứng Mitsunobu bao gồm, ví dụ, diethyl azodicarboxylat và bis(2-metoxyletyl) azodicarboxylat. Lượng chất phản ứng Mitsunobu dùng trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol cho một mol Hợp chất (13) được thể hiện trong Sơ đồ 8. Lượng Hợp chất (14) dùng trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol cho một mol Hợp chất (13) được thể hiện trong Sơ đồ 8. Chất phản ứng phosphin dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin và tributylphosphin. Lượng chất phản ứng phosphin dùng trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol cho một mol Hợp chất (13) được thể hiện trong Sơ đồ 8.

Dung môi dùng trong bản mô tả này không bị giới hạn trừ khi nó ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Dung môi được ưu tiên dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, toluen, benzen, THF, 1,4-dioxan, DMF, N,N-dimetylaxetamid, NMP, DMSO, và hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thường là nằm trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng thường 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 10 giờ.

Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 8, Hợp chất (1h) có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ Hợp chất (15).

Khi nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy là nhóm bảo vệ kiểu silyl, sự khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách thủy phân trong điều kiện axit hoặc bằng cách sử dụng ion florua. Ví dụ, trong trường hợp của nhóm tert-butyldimetylsilyl được chọn làm nhóm bảo vệ silyl, phản ứng khử bảo vệ được thực hiện với ion florua. Nguồn ion florua thích hợp bao gồm, ví dụ, tetrabutylamonium florua và hydro florua-pyridin, tốt hơn là tetrabutylamonium florua. Lượng hợp chất flo dùng trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol cho một mol Hợp chất (15) được thể hiện trong Sơ đồ 8.

Dung môi dùng trong bản mô tả này không bị giới hạn trừ khi nó ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, THF, axetonitril, và metylen clorua.

Phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi phản ứng được sử dụng, tốt hơn là từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng thường 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 10 giờ.

Khi nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy là nhóm bảo vệ axetal chẳng hạn như nhóm metoxymetyl, sự khử bảo vệ có thể thường được thực hiện bằng cách sử dụng điều kiện thủy phân axit. "Axit" dùng trong sự thủy phân axit bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit clohydric và axit phosphoric, tốt hơn là axit clohydric. Lượng axit nằm trong khoảng thích hợp là từ 1 đến 1000 mol, tốt hơn là từ 1 đến 10 mol cho một mol Hợp chất (15) được thể hiện trong Sơ đồ 8.

Dung môi dùng trong bản mô tả này không bị giới hạn trừ khi nó ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, điclotetan, metanol, và nước.

Thời gian phản ứng có thể thay đổi tùy thuộc vào hợp chất nguyên liệu dùng trong bản mô tả này, nhiệt độ phản ứng, hoặc các yếu tố khác, nhưng nó thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 24 giờ.

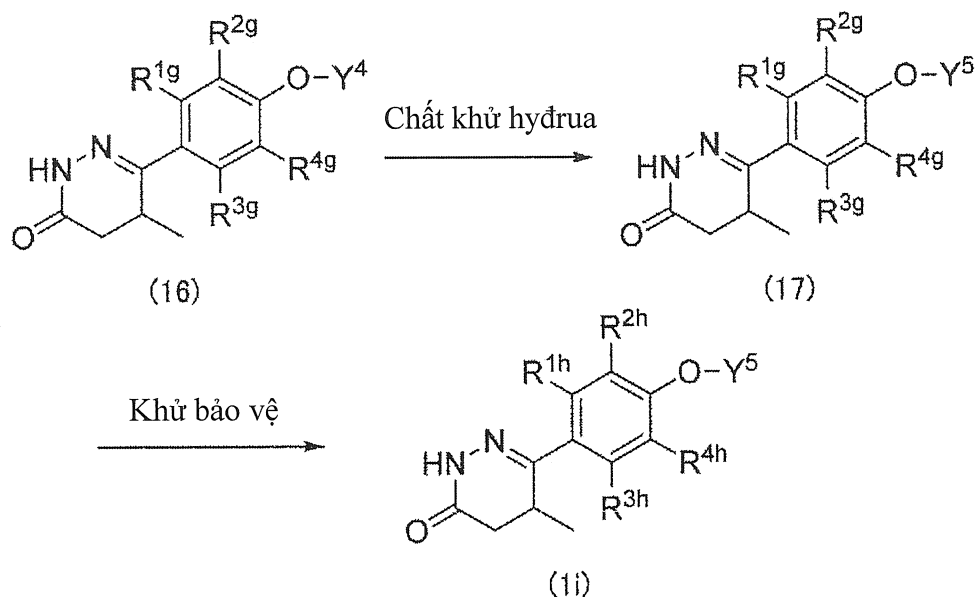
Khi nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy là nhóm bảo vệ kiểu axyl, sự khử bảo vệ có thể thường được thực hiện bằng cách sử dụng điều kiện thủy phân bazơ. Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, nước; rượu chẳng hạn như metanol, etanol, 2-propanol, và tert-butanol; keton chẳng hạn như axeton và methyl ethyl keton; ete chẳng hạn như diethyl ete, dioxan, THF, monoglyme, và diglyme; este chẳng hạn như methyl axetat và ethyl axetat; hydrocacbon được halogen hóa chẳng hạn như cloroform, điclotetan, đicloetan, và cacbon tetracloerua; DMSO; DMF; hexametylphosphat triamit; và hỗn hợp của chúng. Hợp chất bazơ dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, cacbonat chẳng hạn như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, và kali hydro cacbonat; và kim loại hydroxit chẳng hạn như natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, và lithi hydroxit. Các hợp chất bazơ này có thể được dùng dưới dạng thành phần đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần.

Phản ứng thủy phân có thể diễn ra thường là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 0 đến 150°C, và phản ứng được hoàn thành thường là trong khoảng 10 phút đến 50 giờ.

Khi có nhiều nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxy trong từ R^{1f} đến R^{4f} và P^1 , các nhóm bảo vệ có thể giống nhau hoặc khác nhau. Nếu các nhóm bảo vệ khác nhau, phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách kết hợp nhiều điều kiện khử bảo vệ thích hợp cho mỗi nhóm bảo vệ.

[Chất hóa học 11]

Sơ đồ 9



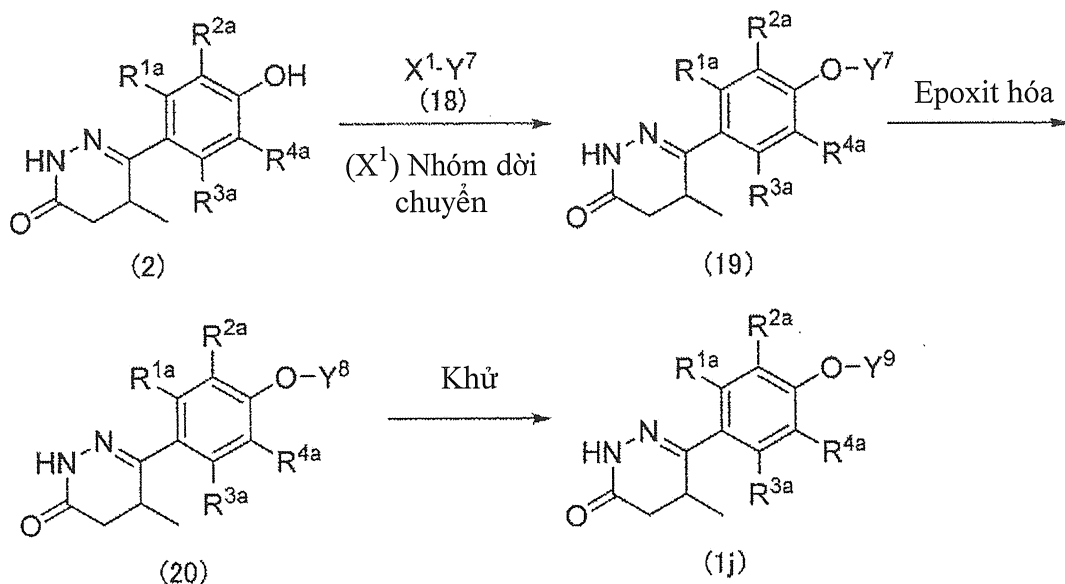
Trong đó từ R^{1g} đến R^{4g} độc lập là nguyên tử hydro, halogen, nhóm hydroxy được bảo vệ, CN, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa, với điều kiện là ít nhất là một trong số từ R^{1g} đến R^{4g} là nhóm hydroxy được bảo vệ, một hoặc hai trong số chúng là nguyên tử hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro. Từ R^{1h} đến R^{4h} độc lập là nguyên tử hydro, halogen, OH, CN, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa, với điều kiện là ít nhất là một trong số từ R^{1h} đến R^{4h} là nhóm hydroxy, một hoặc hai trong số chúng là nguyên tử hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro. Nhóm hydroxy được bảo vệ trong Hợp chất (17) được khử bảo vệ thành OH ở cùng vị trí trong Hợp chất (1i). Y^4 và Y^5 là như được xác định ở trên.

Phản ứng của Hợp chất (16) và chất khử hydroa có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng tương tự với phản ứng của Sơ đồ 5.

Sự khử bảo vệ của Hợp chất (17) có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng tương tự với phản ứng của Sơ đồ 8.

[Chất hóa học 12]

Sơ đồ 10



Trong đó từ R^{1a} đến R^{4a} , và X^1 là như được xác định ở trên. Y^7 là nhóm C_{2-6} alkenyl, trong đó nhóm alkenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-6} alkyl, halogen, và nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkenyl và nguyên tử cacbon có thể thế khác trong nhóm alkenyl, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkenyl có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh. Y^8 thể hiện nhóm trong đó liên kết đôi trong nhóm alkenyl của Y^7 được biến đổi thành nhóm epoxy Y^9 thể hiện nhóm trong đó nhóm epoxy của Y^8 được mở vòng.

Phản ứng của Hợp chất (2) và Hợp chất (18) có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng tương tự với phản ứng của Sơ đồ 1.

Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 10, Hợp chất (20) có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất (19) phản ứng với chất oxy hóa trong dung môi thích hợp hoặc không có dung môi. Chất oxy hóa dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, axit m-cloperbenzoic, axit peraxetic, oxon, và hydro peroxit. Dung môi dùng trong bản mô tả này

có thể được chọn rộng từ các dung môi đã biết trừ khi nó ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, hydrocacbon thơm chẳng hạn như benzen, toluen, và xylên; hydrocacbon béo chẳng hạn như hexan và heptan; rượu chẳng hạn như metanol và etanol; dung môi được halogen hóa chẳng hạn như cloroform, điclotetan, và đicloetan; nitril chẳng hạn như axetonitril và butyronitril; este chẳng hạn như etyl axetat, butyl axetat, và metyl format; amit chẳng hạn như DMF và N,N-đimetylaxetamid; và hỗn hợp của chúng.

Lượng chất oxy hóa dùng trong bản mô tả này thường là khoảng từ 1 đến 5 mol cho một mol Hợp chất (19). Phản ứng nêu trên được thực hiện thường là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, và phản ứng thường hoàn thành trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

Theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 10, Hợp chất (1j) có thể được điều chế bằng cách mở vòng Hợp chất (20) trong điều kiện hydro hóa, trong dung môi thích hợp, trong sự có mặt của hợp chất paladi.

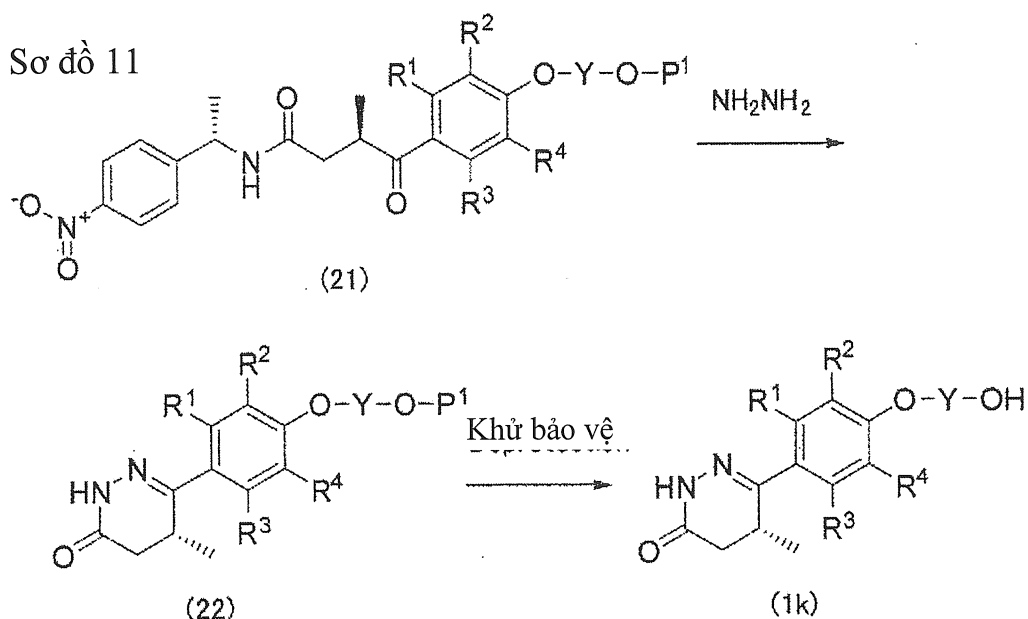
Chất khử dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, hydro và amoni format và các chất khử này có thể được dùng dưới dạng thành phần đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai thành phần.

Hợp chất paladi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, paladi-cacbon (10 % khối lượng/khối lượng). Lượng hợp chất paladi dùng trong bản mô tả này thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5 mol cho một mol Hợp chất (20).

Dung môi dùng trong bản mô tả này có thể được chọn rộng từ các dung môi đã biết trừ khi nó ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Dung môi dùng trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, ete chẳng hạn như đioxan, THF, dietyl ete, diglyme, và etylen glycol đimetyl ete; hydrocacbon được halogen hóa chẳng hạn như điclotetan, đicloetan, cloroform, và cacbon tetraclorea; rượu chẳng hạn như metanol, etanol, và 2-propanol; dung môi phân cực chẳng hạn như DMF, DMSO và axetonitril; và hỗn hợp của chúng.

Phản ứng nêu trên được thực hiện thường là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 70°C, tốt hơn là ở nhiệt độ từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, và phản ứng thường hoàn thành trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ.

[Chất hóa học 13]



Trong đó từ R^1 đến R^4 , Y, và P^1 là như được xác định ở trên.

Phản ứng của Hợp chất (21) và hydrazin có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng tương tự với phản ứng của Sơ đồ 4. Sự khử bảo vệ của Hợp chất (22) có thể được thực hiện trong điều kiện phản ứng tương tự với phản ứng của Sơ đồ 8.

Hợp chất theo sáng chế có công thức (1) có thể được điều chế theo các quy trình tổng hợp nêu trên, và nó cũng có thể được điều chế dựa trên các quy trình tổng hợp được mô tả trong các ví dụ tham khảo và các ví dụ trong bản mô tả này, xem xét tình trạng kỹ thuật đã biết vào ngày nộp đơn.

Nếu cần, các nguyên liệu bắt đầu và các hợp chất trung gian được thể hiện trong các sơ đồ nêu trên có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp trước khi bắt đầu phản ứng, và sau đó nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ theo phương thức đã biết sau phản ứng.

Mỗi sản phẩm được điều chế theo các sơ đồ nêu trên có thể được tinh chế từ mỗi hỗn hợp phản ứng như sau, ví dụ, làm nguội hỗn hợp phản ứng, xử lý hỗn hợp phản ứng trong quy trình tách chẳng hạn như lọc, cô, và chiết để tách sản phẩm thô, và tinh chế sản phẩm thô theo phương thức tinh chế thông thường chẳng hạn như sắc ký cột và tái kết tinh.

Nguyên liệu bắt đầu và sản phẩm được thể hiện trong mỗi sơ đồ cũng bao gồm solvat

của chúng dưới dạng khác, ví dụ, hydrat và etanolat.

Nguyên liệu bắt đầu và sản phẩm được thể hiện trong mỗi sơ đồ có thể được sử dụng ở dạng muối được ưu tiên. Mỗi sản phẩm trong mỗi bước có thể được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tách.

Hợp chất (1) theo sáng chế, các hợp chất trung gian được điều chế trong các sơ đồ nêu trên, và nguyên liệu bắt đầu của chúng có thể bao gồm đồng phân hình học, chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến và đồng phân quang học của chúng.

Mỗi chất đồng phân có thể được tách bằng cách thức thông thường. Ví dụ, các hợp chất triệt quang có thể được phân chia bằng cách phân giải quang học chung chẳng hạn như kết tinh và sắc ký thành các chất đồng phân tinh khiết về mặt quang học của chúng. Ngoài ra, hợp chất tinh khiết về mặt quang học cũng có thể được điều chế từ nguyên liệu phù hợp.

Hợp chất theo sáng chế có thể là tác nhân hữu dụng để điều trị khối u, cụ thể là khối u ác tính, cụ thể hơn, hợp chất có thể là tác nhân mới để điều trị và/hoặc ngăn ngừa khối u não ở trẻ em được chọn từ nhóm gồm có u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy ác tính, u tế bào mầm, u sọ hầu, và u màng não thất; khối u não người trưởng thành được chọn từ nhóm gồm có u thần kinh đệm, u màng não, u tuyến tuyến yên, và u bao thần kinh; ung thư đầu và cổ được chọn từ nhóm gồm có ung thư xoang hàm trên, ung thư hầu họng (ví dụ như ung thư mũi hầu, ung thư miệng hầu, ung thư hạ hầu), ung thư thanh quản, ung thư miệng (ví dụ như ung thư môi, ung thư lưỡi), và ung thư tuyến nước bọt (ví dụ như ung thư tuyến mang tai); ung thư và khối u ngực được chọn từ nhóm gồm có ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u tuyến ức, và u trung biểu mô; ung thư và khối u dạ dày ruột được chọn từ nhóm gồm có ung thư thực quản, ung thư gan, ung thư gan nguyên phát, ung thư túi mật, ung thư ống mật, ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng (ví dụ như ung thư trực tràng, ung thư hậu môn), ung thư tụy, và u tụy nội tiết; ung thư và khối u đường tiết niệu được chọn từ nhóm gồm có ung thư dương vật, ung thư bề thận/niệu quản, ung thư tế bào thận, u tinh hoàn (còn gọi là ung thư tinh hoàn), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang, u Wilms, và ung thư biểu mô đường niệu; ung thư và khối u phụ khoa được chọn từ nhóm gồm có ung thư âm hộ, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng tử cung, ung thư màng trong tử cung, sarcom tử cung, ung thư biểu mô rau, ung thư âm đạo, ung thư vú, ung thư buồng trứng, và u tế bào mầm buồng trứng; sarcom mô mềm trẻ em và người lớn; u xương được

chọn từ nhóm gồm có sarcom xương và u Ewing; ung thư và khối u nội tiết được chọn từ nhóm gồm có ung thư biểu mô vỏ thượng thận và ung thư tuyến giáp; u lympho và bệnh bạch cầu ác tính được chọn từ nhóm gồm có u lympho ác tính, u lympho không Hodgkin, bệnh Hodgkin, đa u tủy xương, ung thư tương bào, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu thể lympho cấp tính, bệnh bạch cầu-u lympho tế bào T người trưởng thành, bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính, và bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính; hoặc ung thư và khối u da được chọn từ nhóm gồm có rối loạn tăng sinh tủy xương mãn tính, u melanin ác tính, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào nền, và u sùi dạng nấm. Đường dùng của hợp chất theo sáng chế có thể được chọn từ dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc dùng qua trực tràng, và liều lượng hàng ngày có thể thay đổi tùy thuộc vào cấu trúc hợp chất, đường dùng, tình trạng/tuổi của bệnh nhân, v.v. Ví dụ, trong trường hợp dùng qua đường miệng, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho người hoặc động vật có vú ở liều lượng thường là khoảng 0,01 μg - 10 mg, tốt hơn là khoảng 1 μg - 5 mg, cho mỗi kg khối lượng cơ thể, trong từ một đến vài liều lượng chia nhỏ. Ví dụ, trong trường hợp dùng ngoài đường tiêu hóa chẳng hạn như tiêm trong tĩnh mạch, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho người hoặc động vật có vú ở liều lượng thường là khoảng 0,01 μg - 10 mg, tốt hơn là khoảng 1 μg - 5 mg, cho mỗi kg khối lượng cơ thể.

Dạng liều lượng theo sáng chế bao gồm viên nén, viên nang, hạt, bột, si rô, huyền phù, dung dịch tiêm, thuốc đạn, thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ, dầu xoa bóp, thuốc đắp, và thuốc xông. Các dạng liều lượng này có thể được điều chế theo phương thức thông thường. Nếu dạng liều lượng là dạng lỏng, nó có thể là chế phẩm để điều chế dung dịch hoặc huyền phù để sử dụng bằng cách trộn nó với nước, dung dịch trong nước thích hợp, hoặc dung môi thích hợp khác. Viên nén và hạt có thể được phủ theo phương thức đã được biết rõ. Ngoài ra, các dạng liều lượng này có thể có chứa thành phần hữu dụng để điều trị khác.

Trong trường hợp mà hợp chất theo sáng chế được tạo chế phẩm thành dạng liều lượng đơn lẻ, dạng liều lượng có thể bao gồm hợp chất theo sáng chế với lượng 0,1 - 70 % (khối lượng/khối lượng) cho mỗi hợp phần tổng thể, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Tốt hơn là, nó là 5 - 40 % (khối lượng/khối lượng) cho mỗi hợp phần tổng thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

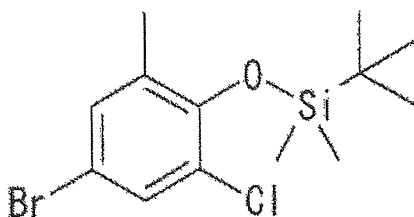
Sáng chế được giải thích cụ thể hơn dưới đây bằng cách tham chiếu đến các Ví dụ

tham khảo, Ví dụ và Thử nghiệm, tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở đó.

(Ví dụ tham khảo 1)

Sản xuất (4-bromo-2-clo-6-metylphenoxy)-tert-butylđimetylsilan

[Chất hóa học 14]



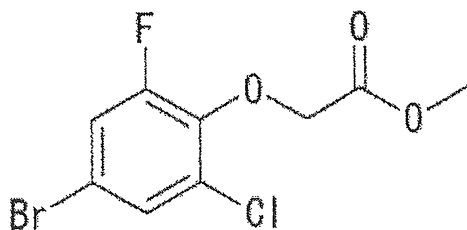
Bổ sung imidazol (6,1 g) và tert-butylclodimetylsilan (10,9 g) vào hỗn hợp của 4-bromo-2-clo-6-metylphenol (13,3 g) trong DMF (120 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi, và bổ sung nước vào phần cặn. Chiết hỗn hợp với ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : ethyl axetat = từ 100 : 0 đến 99 : 1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (20,0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,24 (6H, s), 1,03 (9H, s), 2,22 (3H, s), 7,14-7,17 (1H, m), 7,30-7,33 (1H, m).

(Ví dụ tham khảo 2)

Sản xuất methyl 2-(4-bromo-2-clo-6-flophenoxy)axetat

[Chất hóa học 15]



Bổ sung methyl bromoaxetat (0,924 ml) vào hỗn hợp của 4-bromo-2-clo-6-flophenol

(2,0 g) và kali cacbonat (1,47 g) trong DMF (15 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : ethyl axetat = từ 80 : 20 đến 60 : 40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,53 g).

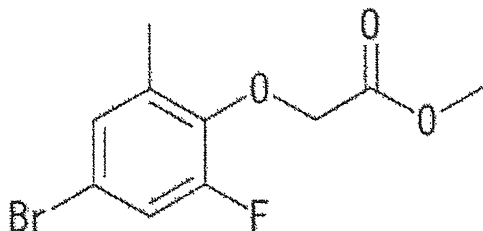
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 4,73 (2H, s), 7,20 (1H, dd, $J = 10,4, 2,3$ Hz), 7,33-7,37 (1H, m).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 2.

(Ví dụ tham khảo 3)

Metyl 2-(4-bromo-2-fluor-6-methylphenoxy)axetat

[Chất hóa học 16]

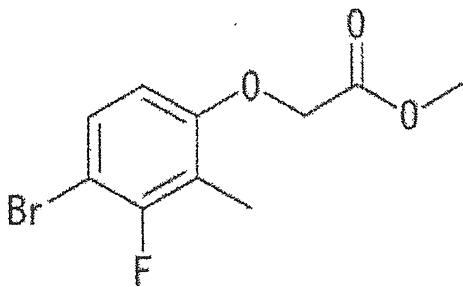


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,33 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,69 (2H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,06-7,11 (2H, m).

(Ví dụ tham khảo 4)

Metyl 2-(4-bromo-3-fluor-2-methylphenoxy)axetat

[Chất hóa học 17]

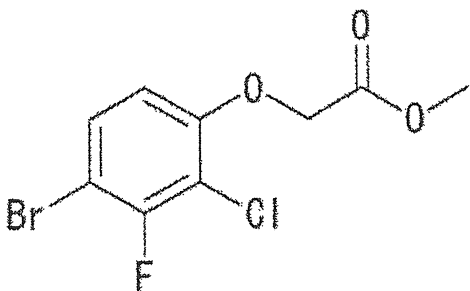


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,65 (2H, s), 6,42 (1H, dd, $J = 8,9, 1,2$ Hz), 7,28 (1H, t, $J = 8,9$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 5)

Sản xuất methyl 2-(4-bromo-2-clo-3-flophenoxy)axetat

[Chất hóa học 18]



Bổ sung pyridini bromua perbromua (6,0 g) vào hỗn hợp của 2-clo-3-flophenol (2,6 g) trong axit axetic (30 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4,5 giờ. Bổ sung natri thiosulfat trong nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với toluen. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi để thu được dầu màu vàng (3,4 g). Hòa tan dầu này trong DMF (30 ml), và kali cacbonat (4,9 g) và bổ sung methyl bromoaxetat (2,0 ml) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 84 : 16) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,3 g).

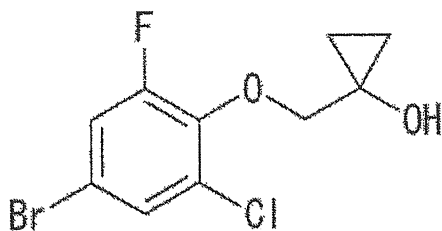
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 4,73 (2H, s), 6,56 (1H, dd, $J = 9,0, 1,8$ Hz), 7,37

(1H, dd, J = 9,0, 7,4 Hz).

(Ví dụ tham khảo 6)

Sản xuất 1-[(4-bromo-2-clo-6-flophenoxy)metyl]xyclopropan-1-ol

[Chất hóa học 19]



Dưới khí argon, bổ sung tetraisopropyl orthotitanat (2,49 ml) vào hỗn hợp của metyl 2-(4-bromo-2-clo-6-flophenoxy)axetat (Ví dụ tham khảo 2, 2,53 g) trong THF (30 ml) ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung từ từ etyl magie bromua (dung dịch dietyl ete 3,0 M, 7,65 ml) vào đó ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Bổ sung axit clohydric 1 M vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 80 : 20) và sau đó bằng sắc ký cột amino silicagel (metylen clorua : metanol = từ 100 : 0 đến 90 : 10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,15 g).

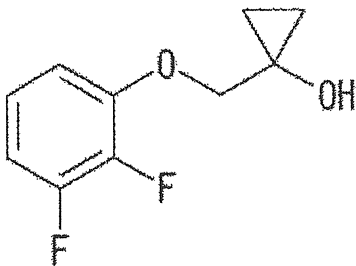
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,60-0,66 (2H, m), 0,89-0,95 (2H, m), 2,95 (1H, s), 4,14 (2H, s), 7,21 (1H, dd, J = 9,8, 2,2 Hz), 7,33-7,37 (1H, m).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 6.

(Ví dụ tham khảo 7)

1-[(2,3-Điflophenoxy)metyl]xyclopropan-1-ol

[Chất hóa học 20]

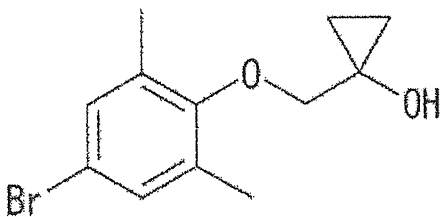


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,68-0,74 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 2,78 (1H, s), 4,08 (2H, s), 6,71-6,84 (2H, m), 6,93-7,02 (1H, m).

(Ví dụ tham khảo 8)

1-[(4-Bromo-2,6-dimethylphenoxy)methyl]cyclopropan-1-ol

[Chất hóa học 21]

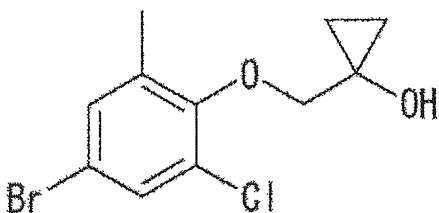


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,66-0,71 (2H, m), 0,93-0,98 (2H, m), 2,26-2,28 (6H, m), 2,77 (1H, s), 3,78 (2H, s), 7,13-7,16 (2H, m).

(Ví dụ tham khảo 9)

1-[(4-bromo-2-chloro-6-methylphenoxy)methyl]cyclopropan-1-ol

[Chất hóa học 22]



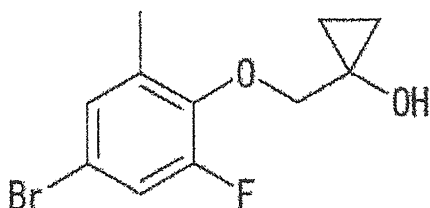
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,66-0,73 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,90 (1H, s),

3,95 (2H, s), 7,23 (1H, dd, $J = 2,4, 0,6$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 10)

1-[(4-Bromo-2-fluoro-6-methylphenoxy)methyl]cyclopropan-1-ol

[Chất hóa học 23]

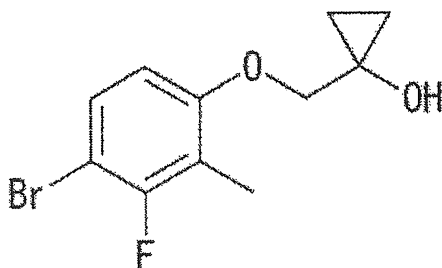


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,62-0,68 (2H, m), 0,90-0,95 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,76 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 4,02 (2H, s), 7,07-7,13 (2H, m).

(Ví dụ tham khảo 11)

1-[(4-Bromo-3-fluoro-2-methylphenoxy)methyl]cyclopropan-1-ol

[Chất hóa học 24]

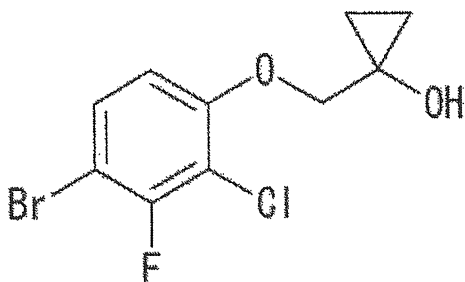


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,69-0,75 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 2,22 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,59 (1H, s), 4,00 (2H, s), 6,53 (1H, dd, $J = 8,9, 1,3$ Hz), 7,25-7,32 (1H, m).

(Ví dụ tham khảo 12)

1-[(4-Bromo-2-chloro-3-fluorophenoxy)methyl]cyclopropan-1-ol

[Chất hóa học 25]

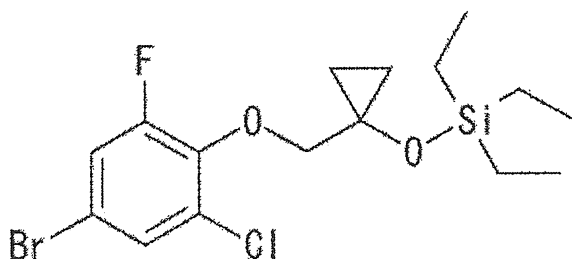


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,70-0,76 (2H, m), 0,96-1,03 (2H, m), 2,81 (1H, s), 4,07 (2H, s), 6,65 (1H, dd, $J = 9,0, 1,8$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 9,0, 7,5$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 13)

Sản xuất {1-[(4-bromo-2-chloro-6-fluorophenoxy)methyl]cyclopropyloxy}triethylsilan

[Chất hóa học 26]



Bổ sung 2,6-lutidin (0,544 ml) và triethylsilyl triflometansulfonat (0,968 ml) vào hỗn hợp của 1-[(4-bromo-2-chloro-6-fluorophenoxy)methyl]cyclopropan-1-ol (Ví dụ tham khảo 6, 1,15 g) trong metylen clorua (15 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó chiết hỗn hợp với metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 85 : 15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,08 g).

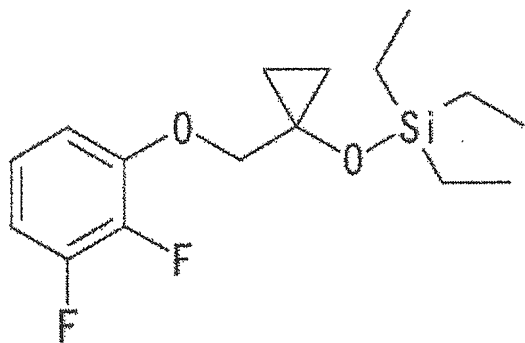
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,64 (6H, q, $J = 7,8$ Hz), 0,77-0,84 (2H, m), 0,84-0,91 (2H, m), 0,95 (9H, t, $J = 7,8$ Hz), 4,05 (2H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 10,0, 2,4$ Hz), 7,30-7,33 (1H, m).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 13.

(Ví dụ tham khảo 14)

{1-[(2,3-Điflophenoxy)metyl]xyclopropyloxy}trietylsilan

[Chất hóa học 27]

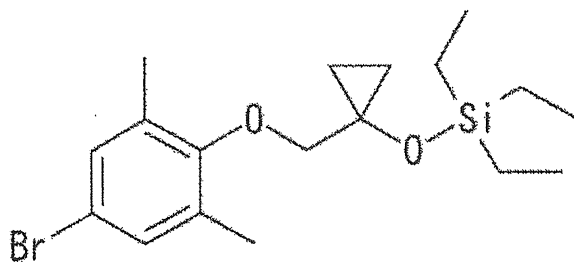


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,62-0,70 (6H, m), 0,73-0,78 (2H, m), 0,86-0,99 (11H, m), 4,02 (2H, s), 6,67-6,81 (2H, m), 6,91-7,00 (1H, m).

(Ví dụ tham khảo 15)

{1-[(4-Bromo-2,6-đimetylphenoxy)metyl]xyclopropyloxy}trietylsilan

[Chất hóa học 28]

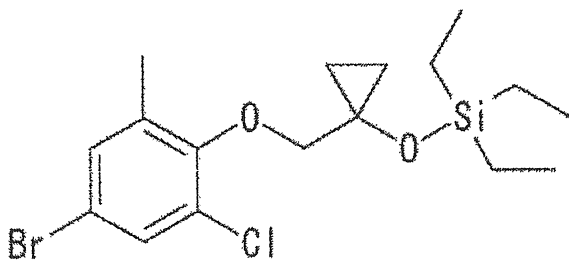


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,64 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,74-0,79 (2H, m), 0,87-0,92 (2H, m), 0,96 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,25 (6H, s), 3,73 (2H, s), 7,12 (2H, s).

(Ví dụ tham khảo 16)

{1-[(4-Bromo-2-clo-6-metylphenoxy)metyl]xyclopropyloxy}trietylsilan

[Chất hóa học 29]

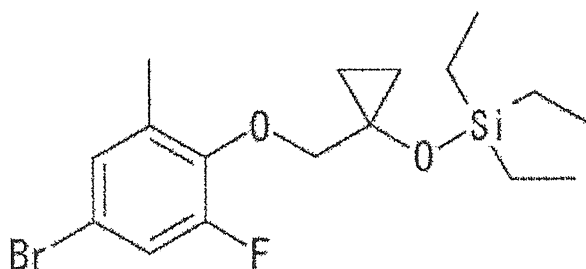


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,60-0,68 (6H, m), 0,77-0,81 (2H, m), 0,86-0,91 (2H, m), 0,92-0,98 (9H, m), 2,32 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,21 (1H, dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 2,4, 0,5$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 17)

{1-[(4-Bromo-2-fluoro-6-methylphenoxy)methyl]cyclopropyloxy}triethylsilan

[Chất hóa học 30]

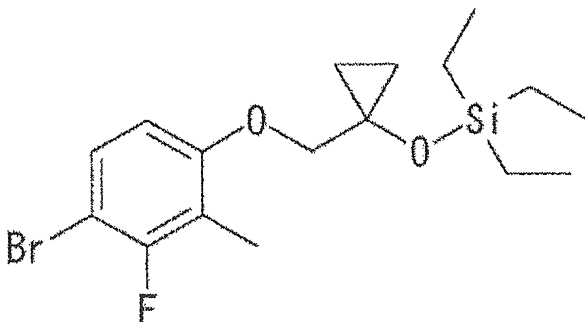


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,62 (6H, q, $J = 8,0$ Hz), 0,68-0,74 (2H, m), 0,83-0,89 (2H, m), 0,94 (9H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,30 (3H, s), 3,98 (2H, s), 7,04-7,09 (2H, m).

(Ví dụ tham khảo 18)

{1-[(4-Bromo-3-fluoro-2-methylphenoxy)methyl]cyclopropyloxy}triethylsilan

[Chất hóa học 31]

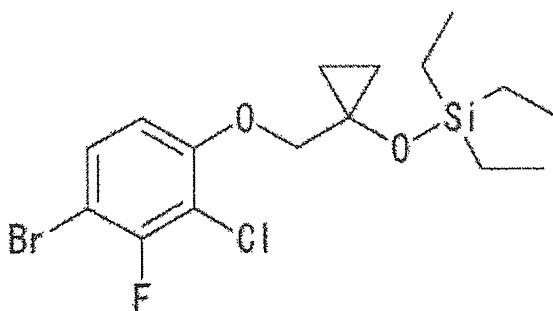


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,59-0,68 (6H, m), 0,73-0,78 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,93 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,20 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,96 (2H, s), 6,50 (1H, dd, $J = 8,9, 1,3$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m).

(Ví dụ tham khảo 19)

{1-[(4-Bromo-2-clo-3-flophenoxy)metyl]xyclopropyloxy}trietylsilan

[Chất hóa học 32]

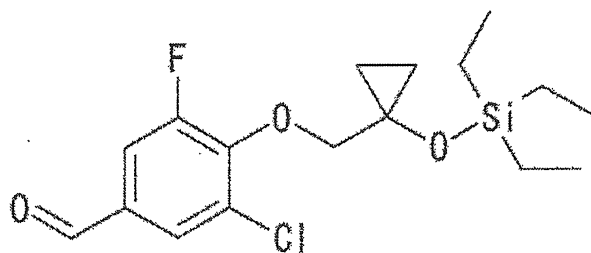


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,61-0,71 (6H, m), 0,75-0,98 (13H, m), 4,03 (2H, s), 6,63 (1H, dd, $J = 9,0, 1,7$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 9,0, 7,6$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 20)

Sản xuất 3-clo-5-flo-4-{[1-(trietylsilyloxy)xyclopropyl]metoxy}benzaldehyt

[Chất hóa học 33]



Dưới khí argon, bổ sung n-butyl lithi (dung dịch n-hexan 1,6 M, 1,73 ml) vào hỗn hợp của {1-[(4-bromo-2-clo-6-flophenoxy)metyl]xyclopropyloxy}trietylsilan (Ví dụ tham khảo 13, 1,08 g) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ -78°C , và trong cùng điều kiện, khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Ở nhiệt độ -78°C , bổ sung DMF (0,224 ml) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung amoni clorua trong nước vào

hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 90 : 10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (873 mg).

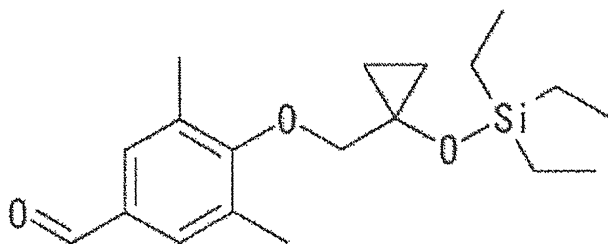
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,63 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,78-0,85 (2H, m), 0,86-0,99 (2H, m), 0,94 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 4,23 (2H, s), 7,53 (1H, dd, $J = 10,7, 2,0$ Hz), 7,69-7,72 (1H, m), 9,84 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 20.

(Ví dụ tham khảo 21)

3,5-Dimetyl-4-{[1-(triethylsilyloxy)xyclopropyl]metoxy}benzaldehyt

[Chất hóa học 34]

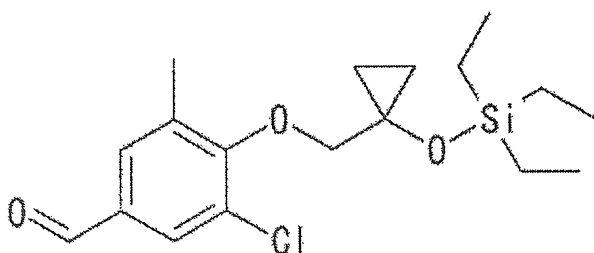


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,64 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,76-0,80 (2H, m), 0,86-0,92 (2H, m), 0,96 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,36 (6H, s), 3,83 (2H, s), 7,55 (2H, s), 9,87 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 22)

3-Clo-5-metyl-4-{[1-(triethylsilyloxy)xyclopropyl]metoxy}benzaldehyt

[Chất hóa học 35]

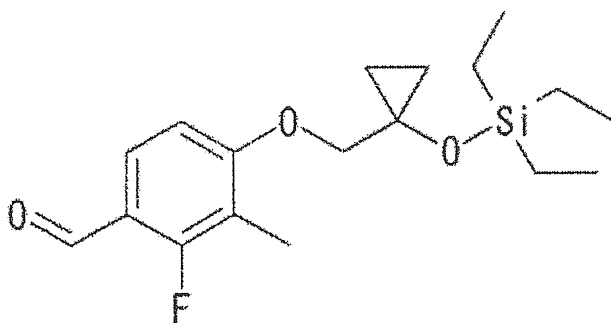


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,59-0,70 (6H, m), 0,76-1,01 (13H, m), 2,43 (3H, s), 4,02 (2H, s), 7,61 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 9,86 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 23)

2-Flo-3-metyl-4-{[1-(trietylsilyloxy)xyclopropyl]metoxy}benzaldehyt

[Chất hóa học 36]

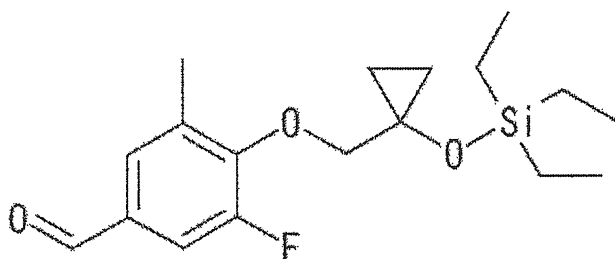


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,63 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,75-0,80 (2H, m), 0,87-0,98 (11H, m), 2,20 (3H, d, $J = 2,1$ Hz), 4,08 (2H, s), 6,70 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,22 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 24)

3-Flo-5-metyl-4-{[1-(trietylsilyloxy)xyclopropyl]metoxy}benzaldehyt

[Chất hóa học 37]

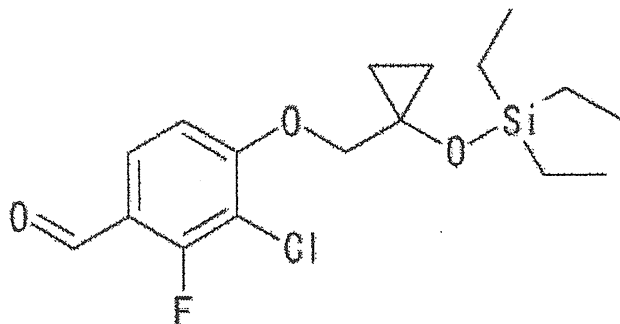


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,61 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,71-0,76 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 0,93 (9H, t, $J = 7,9$ Hz), 2,39 (3H, s), 4,18 (2H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 11,4, 1,9$ Hz), 7,47-7,50 (1H, m), 9,84 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 25)

3-Clo-2-flo-4-{[1-(trietylsilyloxy)xyclopropyl]metoxy}benzaldehyt

[Chất hóa học 38]

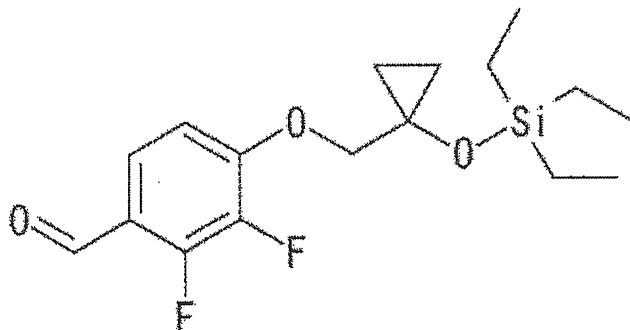


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,66 (6H, q, $J = 7,9$ Hz), 0,78-0,84 (2H, m), 0,89-0,98 (11H, m), 4,14 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 9,0, 7,7$ Hz), 10,22 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 26)

Sản xuất 2,3-điflo-4-{[1-(triethylsilyloxy)cyclopropyl]methoxy}benzaldehyt

[Chất hóa học 39]



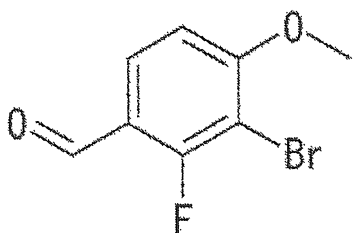
Dưới khí argon, bổ sung n-butyl lithi (dung dịch n-hexan 1,6 M, 2,9 ml) vào hỗn hợp của {1-[(2,3-điflophenoxy)metyl]xyclopropyloxy}triethylsilan (Ví dụ tham khảo 14, 1,4 g) và 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (0,8 ml) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút, và sau đó bổ sung DMF (0,4 ml) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút, và sau đó ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung amoni clorua trong nước vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C , và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 94 : 6 đến 76 : 24) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (1,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,60-0,69 (6H, m), 0,74-0,79 (2H, m), 0,86-0,96 (11H, m), 4,11 (2H, s), 6,79-6,86 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 10,20 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 27)

Sản xuất 3-bromo-2-flo-4-metoxymethylbenzaldehyt

[Chất hóa học 40]



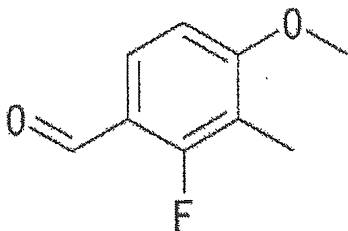
Khuấy hỗn hợp của 2-bromo-3-fluorobenzenol (25 g), hexametylentetramin (34,2 g), và axit trifluoroacetic (150 ml) ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 27 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung axit clohydric 1 M vào hỗn hợp phản ứng. Chiết hỗn hợp phản ứng với ethyl axetat, và sau đó cô lớp hữu cơ đến khoảng một nửa thể tích của nó. Bổ sung natri hydroxit trong nước vào lớp hữu cơ đã cô, và sau đó lớp hữu cơ được tách ra khỏi hỗn hợp và được rửa bằng nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : ethyl axetat = từ 94 : 6 đến 73 : 27) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (22,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,01 (3H, s), 6,82 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (1H, dd, $J = 8,8, 7,7$ Hz), 10,22 (1H, d, $J = 0,7$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 28)

Sản xuất 2-fluoro-4-metoxymethyl-3-methylbenzaldehyt

[Chất hóa học 41]



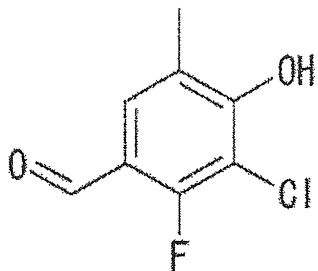
Bổ sung methyl boronat (4,6 g), trikali phosphat (16,4 g) và phức hợp [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi điclorua với metylen clorua (1,1 g) vào hỗn hợp của 3-bromo-2-flu-4-metoxymbenzaldehyt (Ví dụ tham khảo 27, 6,0 g) trong 1,2-đimetoxyetan (90 ml). Làm hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 24 giờ dưới khí argon. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung etyl axetat vào đó. Lọc hỗn hợp qua miếng Xelit, và sau đó bổ sung amoni clorua trong nước vào dịch lọc. Lóp hữu cơ được tách ra khỏi hỗn hợp, được rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 73 : 27) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (3,8 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,92 (3H, s), 6,74 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,73 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 10,22 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 29)

Sản xuất 3-clo-2-flu-4-hydroxy-5-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 42]



Bổ sung sulfuryl clorua (2,8 ml) vào hỗn hợp của 2-flu-4-hydroxy-5-metylbenzaldehyt (2,7 g) trong axit axetic (5 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung sulfuryl clorua (0,7 ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở

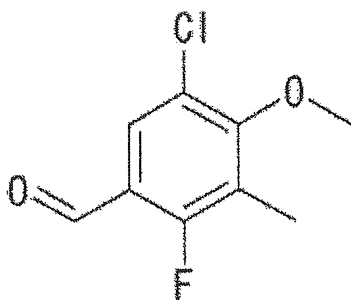
nhệt độ trong phòng trong thời gian một giờ nữa. Bỏ sung nước đá trong nước vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, và thu gom chất kết tủa thu được trên bộ lọc. Hòa tan chất kết tủa đã thu gom trong etyl axetat, làm khô hỗn hợp trên natri sulfat khan và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 88 : 12 đến 67 : 33) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,23 (3H, s), 7,56 (1H, dd, $J = 7,9, 0,7$ Hz), 10,02 (1H, s), 10,98 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 30)

Sản xuất 5-clo-2-flo-4-metoxi-3-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 43]



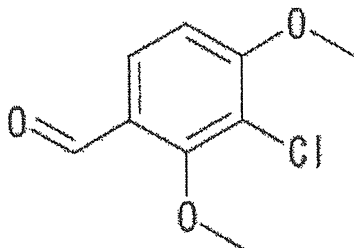
Dưới khí argon, bổ sung titan tetrachlorua (8,1 ml) và điclometyl metyl ete (2,7 ml) vào hỗn hợp của 1-clo-4-flo-2-metoxi-3-metylbenzen (2,6 g) trong metylen clorua (30 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ, và sau đó rót vào nước đá trong nước. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 90 : 10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2,6 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,28 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,91 (3H, s), 7,75 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 10,24 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 31)

Sản xuất 3-clo-2,4-đimetoxybenzaldehyt

[Chất hóa học 44]



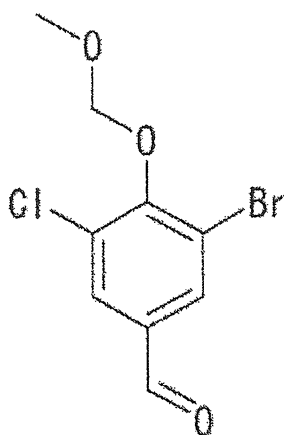
Khuấy huyền phù của 3-clo-2,4-đihydroxybenzaldehyt (3,35 g), metyl iotua (12,1 ml), và kali cacbonat (26,8 g) trong axeton (70 ml) ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit, và cô dịch lọc. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 85 : 15) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,57 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,99 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,84 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,79-7,82 (1H, m), 10,24 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 32)

Sản xuất 3-bromo-5-clo-4-(metoxymetyloxy)benzaldehyt

[Chất hóa học 45]



Bổ sung N,N-điisopropyletylamin (2,23 ml) và clometyl metyl ete (0,645 ml) vào hỗn hợp của 3-bromo-5-clo-4-hydroxybenzaldehyt (1,00 g) trong dicloetan (20 ml), và làm hồi lưu hỗn hợp qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước vào phần cặn, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri

sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 83 : 17 đến 67 : 33) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (920 mg).

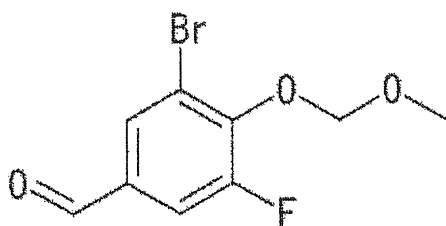
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,72 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,87 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 32.

(Ví dụ tham khảo 33)

3-Bromo-5-fluoro-4-(methoxymethoxy)benzaldehyt

[Chất hóa học 46]

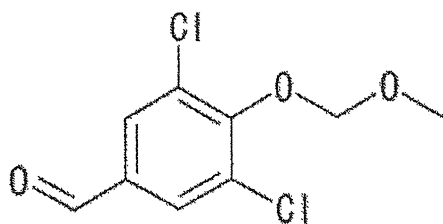


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,63 (3H, s), 5,34 (2H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 10,6$, 1,9 Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 1,9$, 1,3 Hz), 9,86 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 34)

3,5-Điclo-4-(methoxymethoxy)benzaldehyt

[Chất hóa học 47]

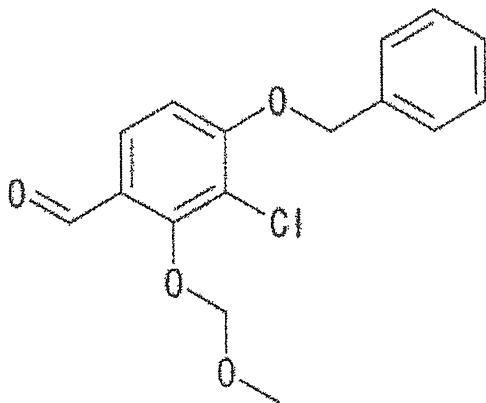


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,70 (3H, s), 5,29 (2H, s), 7,84 (2H, s), 9,87 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 35)

4-Benzyloxy-3-clo-2-(metoxymetyloxy)benzaldehyt

[Chất hóa học 48]

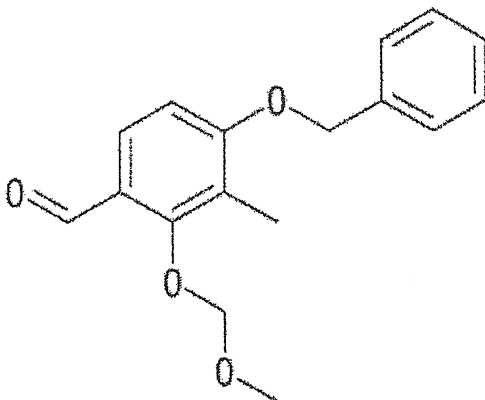


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,63 (3H, s), 5,24 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,90 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32-7,48 (5H, m), 7,77 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,23 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 36)

4-Benzyloxy-2-(metoxymetyloxy)-3-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 49]

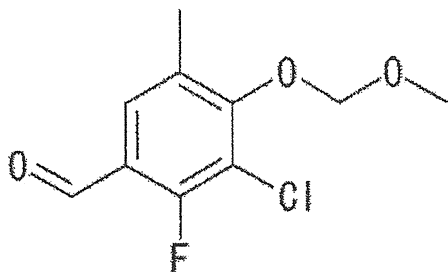


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,24 (3H, s), 3,61 (3H, s), 5,08 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,32-7,46 (5H, m), 7,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,19 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 37)

3-Clo-2-flo-4-(metoxymetyloxy)-5-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 50]

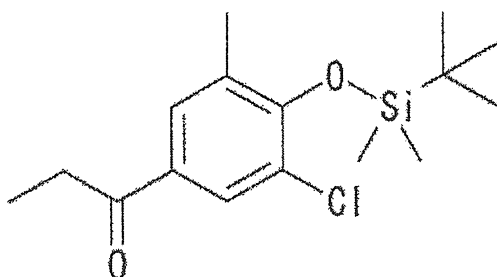


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,34-2,36 (3H, m), 3,65 (3H, s), 5,20 (2H, s), 7,62 (1H, dd, $J = 7,6, 0,7$ Hz), 10,26 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 38)

Sản xuất 1-[4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-3-chloro-5-methylphenyl]propan-1-on

[Chất hóa học 51]



Dưới khí argon, bổ sung từng giọt n-butyl lithi (dung dịch n-hexan 2,65 M, 11,8 ml) vào hỗn hợp của (4-bromo-2-chloro-6-methylphenoxy)-tert-butyl dimethylsilan (Ví dụ tham khảo 1, 10,0 g) trong THF (100 ml) ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút, và sau đó bổ sung N,N-dimetylpropanamit (3,9 ml) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung amoni clorua trong nước vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C để dập tắt phản ứng. Chiết hỗn hợp với etyl axetat, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 91 : 9) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (6,3 g).

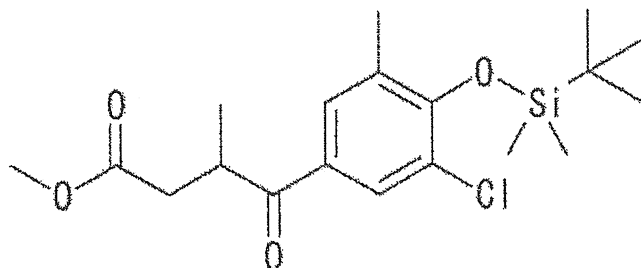
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,28 (6H, s), 1,04 (9H, s), 1,20 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,29 (3H, s),

2,92 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 39)

Sản xuất methyl 4-[4-(tert-butylđimetylsilyloxy)-3-clo-5-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 52]



Dưới khí argon, bổ sung từng giọt lithi điisopropylamit (2,0 M, dung dịch hỗn hợp của THF/heptan/etylbenzen, 15,0 ml) vào hỗn hợp của 1-[4-(tert-butylđimetylsilyloxy)-3-clo-5-metylphenyl]propan-1-on (Ví dụ tham khảo 38, 6,3 g) trong THF (100 ml) ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian một giờ, và sau đó bổ sung methyl bromoaxetat (2,9 ml) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng trên bề nước đá-metanol, và sau đó bổ sung amoni clorua trong nước vào đó. Chiết hỗn hợp với etyl axetat, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 82 : 18) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,7 g).

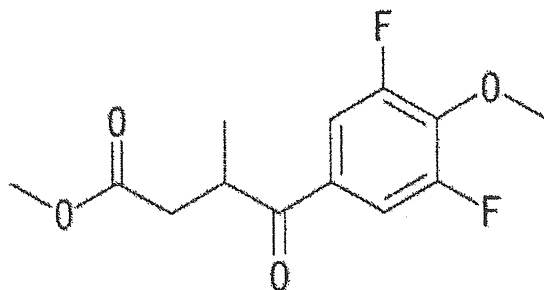
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,28 (6H, s), 1,04 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,44 (1H, dd, $J = 16,8, 5,7$ Hz), 2,94 (1H, dd, $J = 16,8, 8,5$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,80-3,90 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 39.

(Ví dụ tham khảo 40)

Methyl 4-(3,5-điflo-4-metoxypheyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 53]

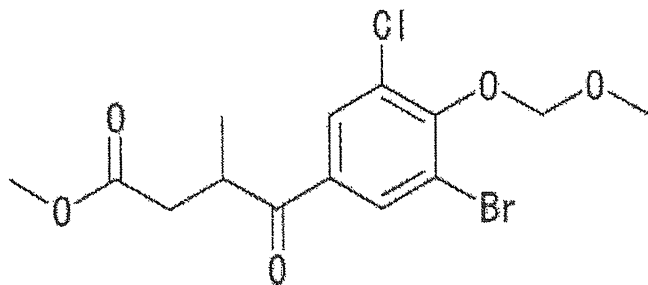


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 17,0, 5,3$ Hz), 2,96 (1H, dd, $J = 17,0, 9,0$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,73-3,85 (1H, m), 4,11 (3H, t, $J = 1,6$ Hz), 7,52-7,60 (2H, m).

(Ví dụ tham khảo 41)

Sản xuất methyl 4-[3-bromo-5-clo-4-(metoxymetyloxy)phenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 54]



Dưới khí argon, bổ sung lithi clorua (7 mg) và trimetylsilyl xyanua (0,509 ml) vào 3-bromo-5-clo-4-(metoxymetyloxy)benzaldehyt (Ví dụ tham khảo 32, 885 mg), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung THF (30 ml) vào hỗn hợp để hòa tan hỗn hợp, và sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống -78°C . Bổ sung từ từ lithi diisopropylamit (2,0 M, dung dịch hỗn hợp của THF/heptan/etylbenzen, 1,90 ml) vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Bổ sung methyl crotonat (0,369 ml) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi.

Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 83 : 17 đến 67 : 33) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,15 g).

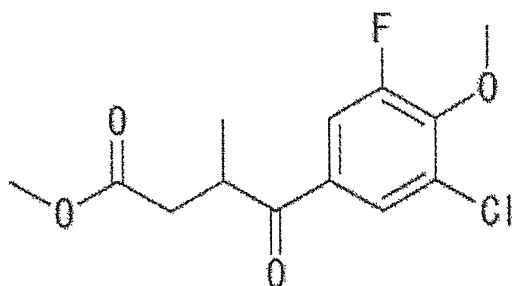
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 17,1, 5,1$ Hz), 2,96 (1H, dd, $J = 17,1, 9,0$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,74-3,87 (1H, m), 5,26 (2H, s), 7,97 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 41.

(Ví dụ tham khảo 42)

Metyl 4-(3-clo-5-flo-4-metoxypheyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 55]

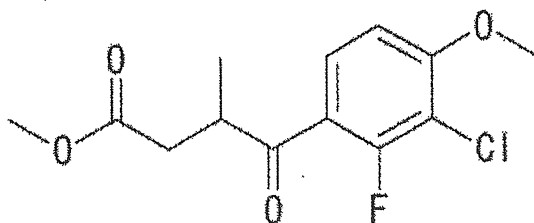


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,47 (1H, dd, $J = 17,0, 5,2$ Hz), 2,97 (1H, dd, $J = 17,0, 8,9$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,75-3,86 (1H, m), 4,08 (3H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 11,8, 2,1$ Hz), 7,80-7,83 (1H, m).

(Ví dụ tham khảo 43)

Metyl 4-(3-clo-2-flo-4-metoxypheyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 56]



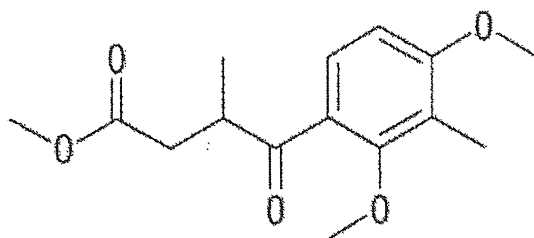
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J = 7,1, 1,0$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 16,8, 5,3$ Hz),

2,96 (1H, ddd, $J = 16,8, 8,8, 1,8$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,73-3,83 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,83 (1H, dd, $J = 9,0, 1,3$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J = 9,0, 8,1$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 44)

Metyl 4-(2,4-đimetoxy-3-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 57]

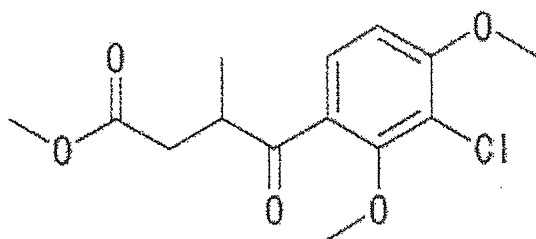


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,17 (3H, s), 2,38 (1H, dd, $J = 16,6, 5,7$ Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 16,6, 8,3$ Hz), 3,67 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,88-3,98 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 45)

Metyl 4-(3-clo-2,4-đimetoxyphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 58]

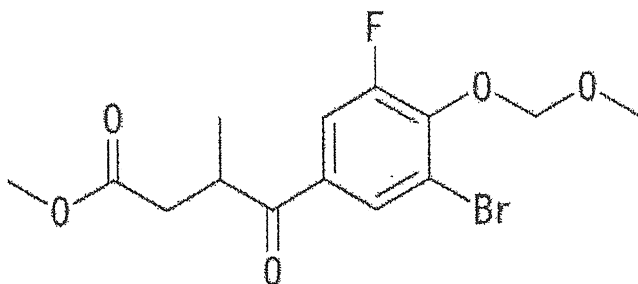


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,40 (1H, dd, $J = 16,9, 5,4$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 16,9, 8,8$ Hz), 3,67 (3H, s), 3,84-3,95 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,79 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 46)

Metyl 4-[3-bromo-5-flo-4-(metoxymetyloxy)phenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 59]

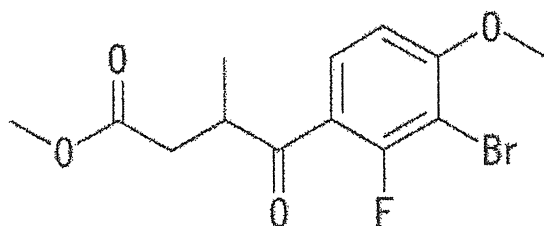


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,47 (1H, dd, $J = 17,0, 5,3$ Hz), 2,97 (1H, dd, $J = 17,0, 9,0$ Hz), 3,63 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,75-3,86 (1H, m), 5,31 (2H, d, $J = 0,6$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 11,5, 2,1$ Hz), 8,00 (1H, t, $J = 2,1$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 47)

Metyl 4-(3-bromo-2-flu-4-metoxypheyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 60]

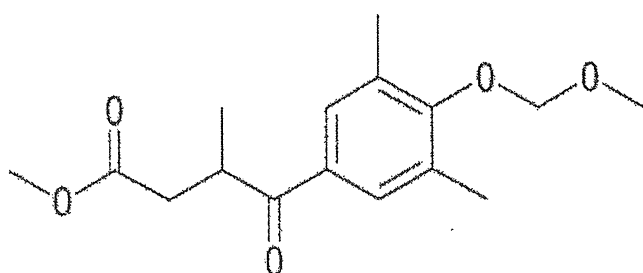


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 16,7, 5,4$ Hz), 2,95 (1H, ddd, $J = 16,7, 8,7, 1,8$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,73-3,83 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,79 (1H, dd, $J = 9,0, 1,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,0, 8,2$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 48)

Metyl 4-[4-(metoxymetyloxy)-3,5-dimetylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 61]

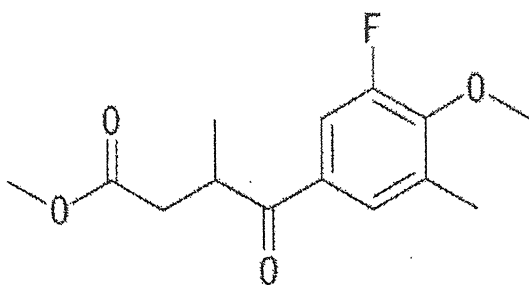


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,34 (6H, s), 2,44 (1H, dd, $J = 16,7, 5,9$ Hz), 2,95 (1H, dd, $J = 16,7, 8,3$ Hz), 3,62 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,85-3,96 (1H, m), 5,01 (2H, s), 7,68 (2H, s).

(Ví dụ tham khảo 49)

Metyl 4-(3-flo-4-metoxi-5-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 62]

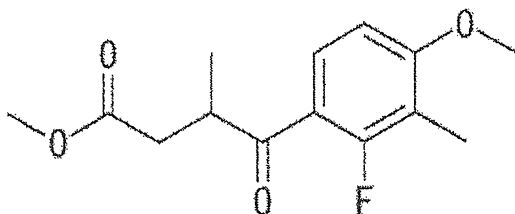


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,45 (1H, dd, $J = 16,9, 5,6$ Hz), 2,95 (1H, dd, $J = 16,9, 8,5$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,79-3,90 (1H, m), 4,01 (3H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,54-7,62 (2H, m).

(Ví dụ tham khảo 50)

Metyl 4-(2-flo-4-metoxi-3-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 63]

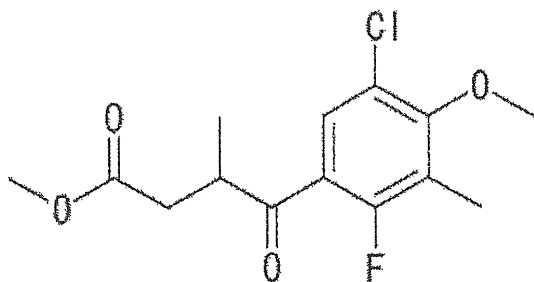


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz), 2,15 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 16,6, 5,8$ Hz), 2,94 (1H, ddd, $J = 16,6, 8,3, 1,7$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,71 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,74 (1H, t, $J = 8,8$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 51)

Metyl 4-(5-clo-2-flo-4-metoxi-3-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 64]

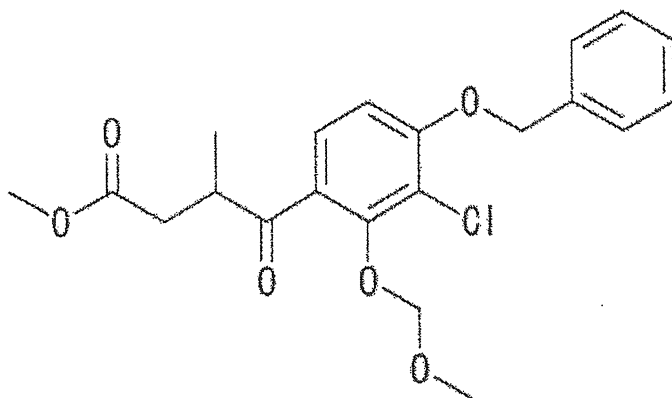


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz), 2,27 (3H, dd, $J = 2,7, 0,5$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 16,9, 5,4$ Hz), 2,95 (1H, ddd, $J = 16,9, 8,7, 1,7$ Hz), 3,66 (3H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,73 (1H, dd, $J = 7,6, 0,6$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 52)

Metyl 4-[4-benzyloxy-3-clo-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 65]

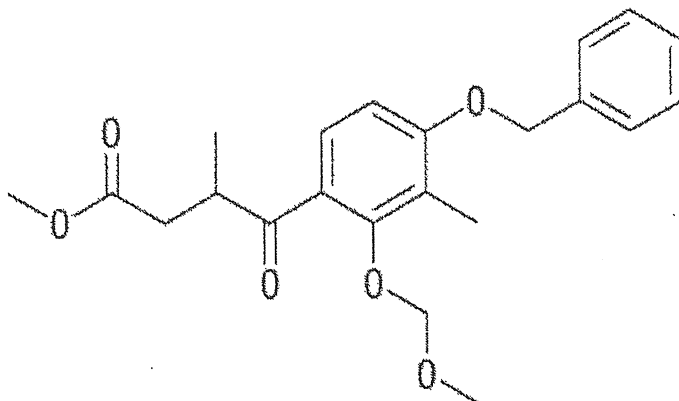


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,39 (1H, dd, $J = 16,6, 5,9$ Hz), 2,86 (1H, dd, $J = 16,6, 8,1$ Hz), 3,58 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,84-3,96 (1H, m), 5,12 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,21 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31-7,49 (5H, m), 7,53 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 53)

Metyl 4-[4-benzyloxy-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 66]

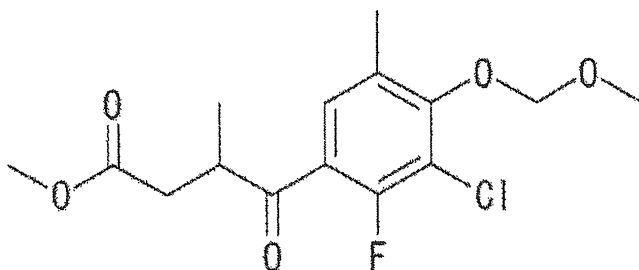


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,37 (1H, dd, $J = 16,6$, 6,1 Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 16,6$, 7,8 Hz), 3,54 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,83-3,95 (1H, m), 4,96 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 5,02 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,13 (2H, s), 6,75 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31-7,55 (6H, m).

(Ví dụ tham khảo 54)

Metyl 4-[3-clo-2-flo-4-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 67]

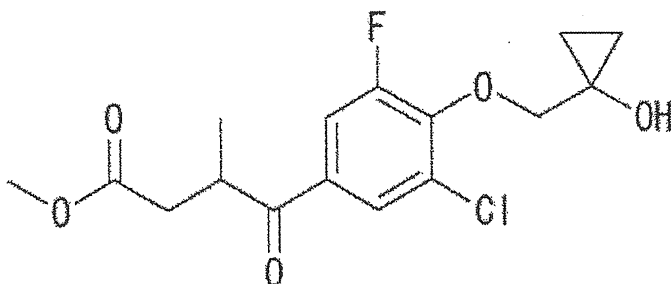


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J = 7,1$, 0,9 Hz), 2,33 (3H, s), 2,44 (1H, dd, $J = 16,9$, 5,4 Hz), 2,96 (1H, ddd, $J = 16,9$, 8,8, 1,6 Hz), 3,64 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,71-3,81 (1H, m), 5,15-5,19 (2H, m), 7,60 (1H, dd, $J = 8,0$, 0,7 Hz).

(Ví dụ tham khảo 55)

Sản xuất metyl 4-{3-clo-5-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 68]



Dưới khí argon, bổ sung trimethylsilyl xyanua (0,391 ml) và lithi clorua (6 mg) vào 3-clo-5-flo-4-{[1-(triethylsilyloxy)cyclopropyl]metoxy}benzaldehyt (Ví dụ tham khảo 20, 873 mg), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung THF (10 ml) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C. Ở cùng nhiệt độ, bổ sung lithi diisopropylamit (2,0 M, dung dịch hỗn hợp của THF/heptan/etylbenzen, 1,34 ml) vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút. Bổ sung metyl crotonat (0,284 ml) vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Hòa tan phần cặn trong THF (10 ml), và bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch THF 1,0 M, 2,92 ml) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ, và bổ sung nước vào đó. Chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 90 : 10 đến 60 : 40) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (352 mg).

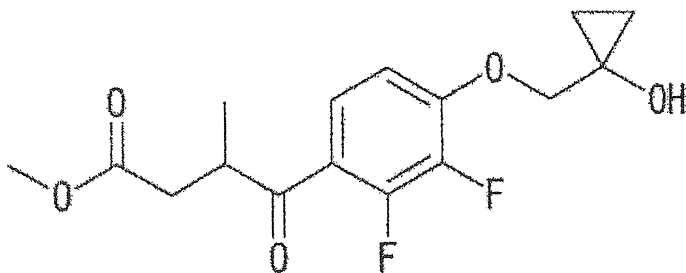
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,63-0,69 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 1,22 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,47 (1H, dd, $J = 17,1, 5,1$ Hz), 2,95 (1H, s), 2,98 (1H, dd, $J = 17,1, 9,0$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,27 (2H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 11,4, 2,1$ Hz), 7,83-7,85 (1H, m).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 55.

(Ví dụ tham khảo 56)

Metyl 4-{2,3-diflo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)metoxy]phenyl}-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 69]

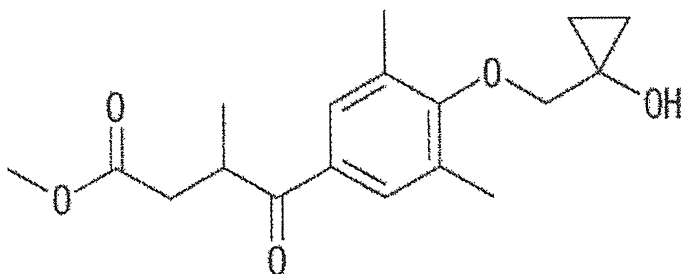


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,72-0,78 (2H, m), 0,98-1,04 (2H, m), 1,22 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 16,8, 5,4$ Hz), 2,77 (1H, s), 2,96 (1H, ddd, $J = 16,8, 8,8, 1,6$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,70-3,81 (1H, m), 4,15 (2H, s), 6,78-6,86 (1H, m), 7,61-7,68 (1H, m).

(Ví dụ tham khảo 57)

Metyl 4-{4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-3,5-dimethylphenyl}-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 70]

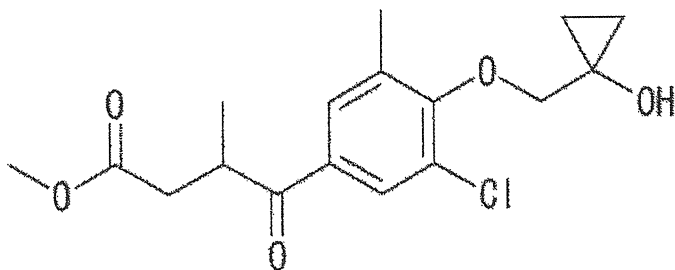


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,68-0,73 (2H, m), 0,94-1,00 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,35 (6H, s), 2,44 (1H, dd, $J = 16,8, 5,7$ Hz), 2,79 (1H, s), 2,95 (1H, dd, $J = 16,8, 8,5$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,85 (2H, s), 3,86-3,96 (1H, m), 7,68 (2H, s).

(Ví dụ tham khảo 58)

Metyl 4-{3-clo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-5-metylphenyl}-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 71]

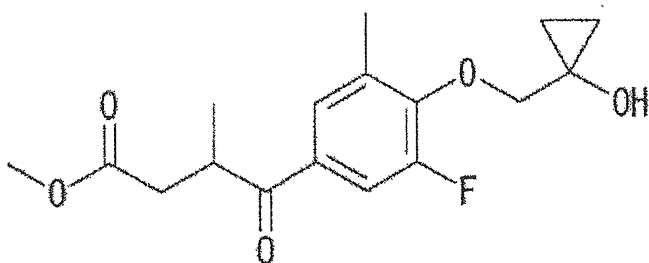


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,69-0,74 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,40 (3H, s), 2,46 (1H, dd, $J = 17,0, 5,4$ Hz), 2,92 (1H, s), 2,96 (1H, dd, $J = 17,0, 8,9$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,79-3,90 (1H, m), 4,03 (2H, s), 7,74 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 59)

Methyl 4-{3-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-5-metylphenyl}-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 72]

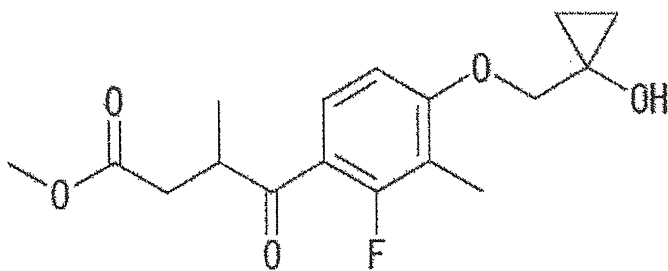


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,65-0,73 (2H, m), 0,92-0,98 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 5,5$ Hz), 2,73 (1H, s), 2,96 (1H, dd, $J = 17,0, 8,7$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,79-3,91 (1H, m), 4,16-4,18 (2H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 12,0, 1,8$ Hz), 7,61-7,64 (1H, m).

(Ví dụ tham khảo 60)

Methyl 4-{2-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-3-metylphenyl}-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 73]

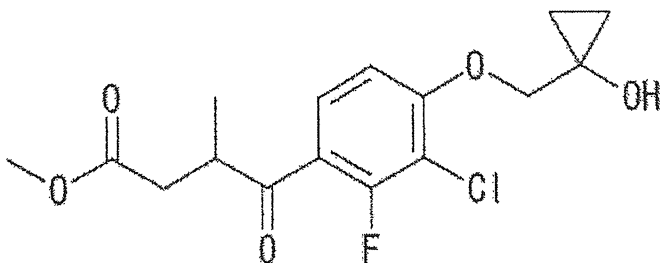


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,71-0,77 (2H, m), 0,96-1,02 (2H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,21 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 16,7, 5,7$ Hz), 2,59 (1H, s), 2,94 (1H, ddd, $J = 16,7, 8,5, 1,7$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,76-3,87 (1H, m), 4,05-4,13 (2H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (1H, t, $J = 8,8$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 61)

Methyl 4-{3-clo-2-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 74]

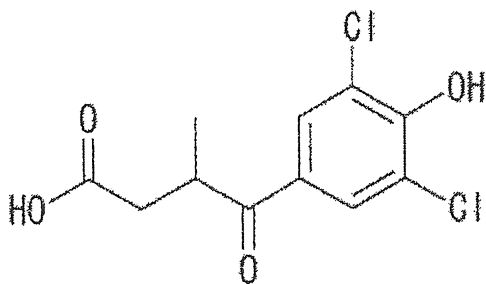


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,74-0,79 (2H, m), 0,99-1,05 (2H, m), 1,22 (3H, dd, $J = 7,1, 0,9$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 16,8, 5,3$ Hz), 2,82 (1H, s), 2,96 (1H, ddd, $J = 16,8, 8,8, 1,8$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,72-3,83 (1H, m), 4,15 (2H, s), 6,80 (1H, dd, $J = 9,0, 1,3$ Hz), 7,80 (1H, dd, $J = 9,0, 8,1$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 62)

Sản xuất axit 4-(3,5-điclo-4-hydroxyphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 75]



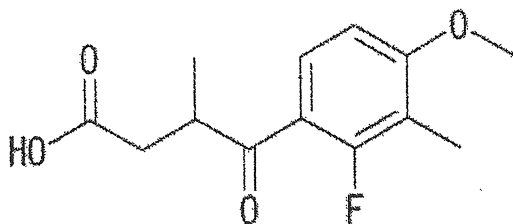
Dưới khí argon, bổ sung trimethylsilyl xyanua (2,25 ml) và lithi clorua (30 mg) vào 3,5-điclo-4-(metoxymetyloxy)benzaldehyt (Ví dụ tham khảo 34, 3,28 g), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống đến nhiệt độ trong phòng, và bổ sung THF (40 ml) vào hỗn hợp. Bổ sung lithi diisopropylamit (2,0 M, dung dịch hỗn hợp của THF/heptan/etylbenzen, 7,67 ml) vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút ở cùng nhiệt độ. Bổ sung metyl crotonat (1,63 ml) vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan. Loại bỏ dung môi và hòa tan phần cặn thu được trong THF (40 ml), và bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch THF 1,0 M, 16,7 ml) vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Và sau đó, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 90 : 10 đến 70 : 30), và cô các phân đoạn mong muốn. Bổ sung natri hydroxit trong nước 1 M vào phần cặn, và rửa dung dịch trong nước bằng metylen clorua. Axit hóa lớp nước bằng axit clohydric 6 M, và sau đó chiết hỗn hợp với metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,16 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 17,2, 5,0$ Hz), 3,01 (1H, dd, $J = 17,2, 8,9$ Hz), 3,72-3,85 (1H, m), 7,92 (2H, s).

(Ví dụ tham khảo 63)

Sản xuất axit 4-(2-flo-4-metoxy-3-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 76]



Bổ sung natri hydroxit 5 M trong nước (17,5 ml) vào hỗn hợp của methyl 4-(2-flu-4-metoxo-3-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoat (Ví dụ tham khảo 50, 7,8 g) trong etanol (60 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và axit hóa hỗn hợp bằng axit clohydric 6 M ở nhiệt độ 0°C. Chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (7,9 g).

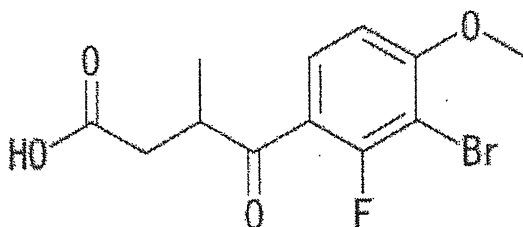
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,10 (3H, d, $J = 1,8$ Hz), 2,36 (1H, dd, $J = 16,8, 5,2$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 8,9$ Hz), 3,58-3,70 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,71 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 12,13 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 63.

(Ví dụ tham khảo 64)

Axit 4-(3-bromo-2-flu-4-metoxoxyphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 77]

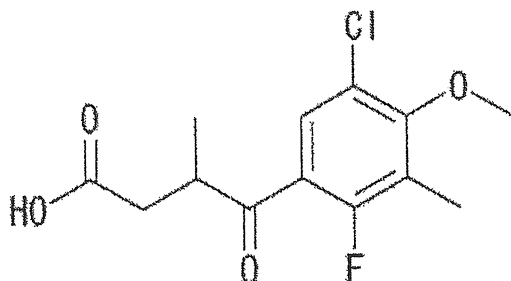


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,09 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,39 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,71 (1H, ddd, $J = 17,0, 8,9, 1,3$ Hz), 3,58-3,69 (1H, m), 3,98 (3H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 9,0, 1,0$ Hz), 7,88 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 12,17 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 65)

Axit 4-(5-clo-2-flo-4-metoxi-3-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 78]

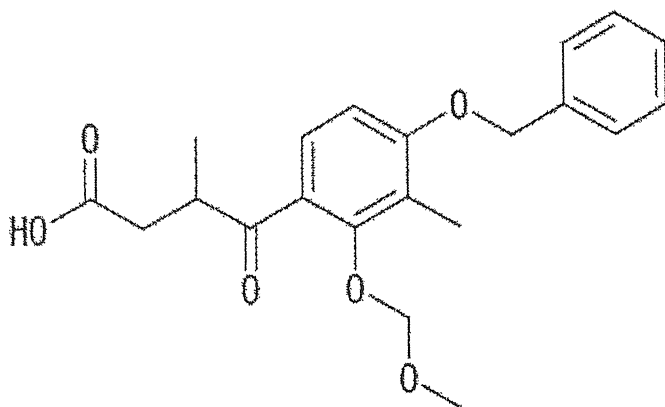


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,09 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 2,6$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,70 (1H, ddd, $J = 17,0, 8,9, 1,3$ Hz), 3,56-3,67 (1H, m), 3,84 (3H, s), 7,70 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 12,21 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 66)

Axit 4-[4-benzyloxy-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 79]

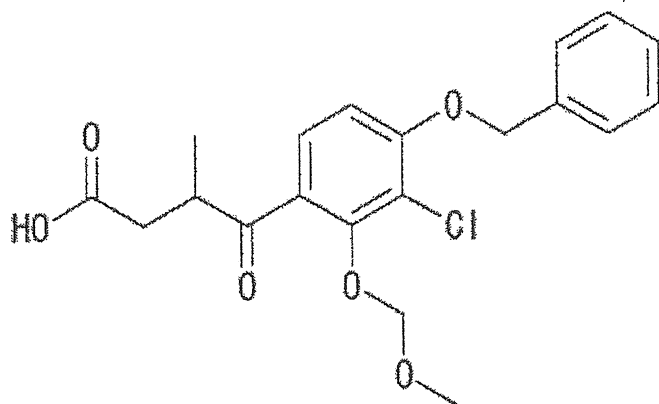


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1,16 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,26 (3H, s), 2,45 (1H, dd, $J = 16,6, 5,7$ Hz), 2,90 (1H, dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz), 3,52 (3H, s), 3,85-3,97 (1H, m), 4,95-5,02 (2H, m), 5,13 (2H, s), 6,76 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,31-7,53 (6H, m).

(Ví dụ tham khảo 67)

Axit 4-[4-benzyloxy-3-clo-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 80]

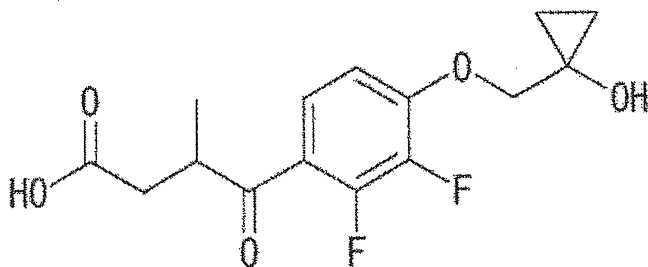


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 16,7, 5,7$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 16,7, 7,9$ Hz), 3,56 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32-7,49 (5H, m), 7,52 (1H, d, $J = 8,8$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 68)

Axit 4-{2,3-điflu-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 81]

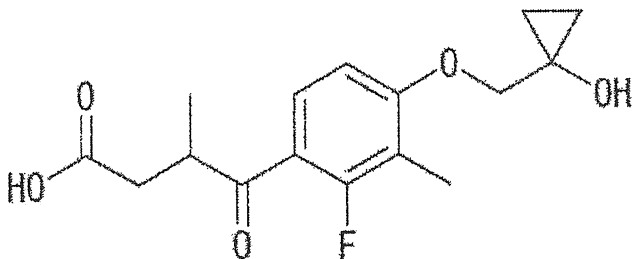


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,63-0,76 (4H, m), 1,10 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,39 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 17,0, 8,5$ Hz), 3,56-3,69 (1H, m), 4,18 (2H, s), 5,67 (1H, s), 7,14-7,21 (1H, m), 7,60-7,67 (1H, m), 12,17 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 69)

Axit 4-{2-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-3-metylphenyl}-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 82]

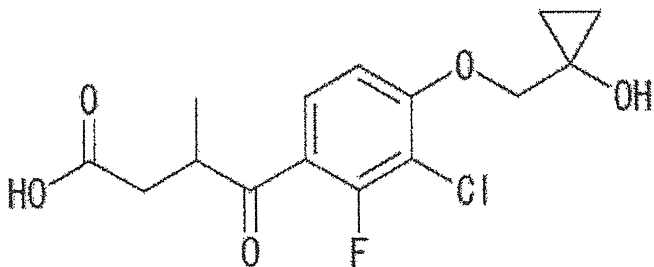


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,76 (4H, m), 1,08 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,15 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,35 (1H, dd, $J = 16,9, 5,3$ Hz), 2,69 (1H, ddd, $J = 16,9, 8,9, 1,2$ Hz), 3,59-3,70 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,63 (1H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 12,12 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 70)

Axit 4-{3-clo-2-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 83]

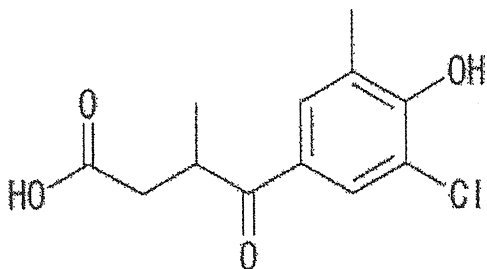


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,64-0,77 (4H, m), 1,09 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,40 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,70 (1H, ddd, $J = 17,0, 8,9, 1,1$ Hz), 3,58-3,68 (1H, m), 4,21 (2H, s), 5,64 (1H, s), 7,18 (1H, dd, $J = 9,1, 1,0$ Hz), 7,79 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 12,18 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 71)

Sản xuất axit 4-(3-clo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 84]



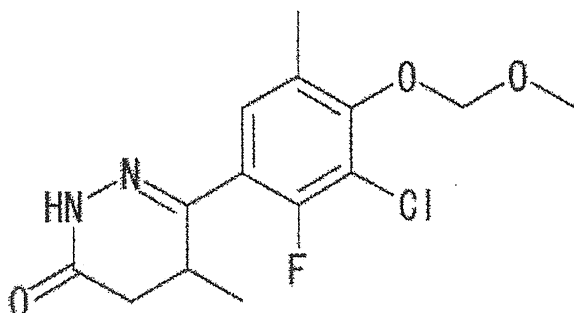
Bổ sung natri hydroxit 5 M trong nước (0,520 ml) vào hỗn hợp của methyl 4-[4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-3-chloro-5-methylphenyl]-3-methyl-4-oxobutanoat (Ví dụ tham khảo 39, 500 mg) trong metanol (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó bổ sung natri hydroxit 5M trong nước (0,260 ml) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, và sau đó ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Bổ sung diethyl ete vào phần cạn thu được, và sau đó chiết hỗn hợp với nước. Axit hóa pha nước tách riêng bằng axit clohydric 6 M, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (317 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,06 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,36 (1H, dd, $J = 17,1, 4,9$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 17,1, 9,5$ Hz), 3,75-3,88 (1H, m), 7,74-7,75 (1H, m), 7,80 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 10,12 (1H, brs), 12,13 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 72)

Sản xuất 6-[3-chloro-2-fluoro-4-(methoxymethoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 85]



Bổ sung natri hydroxit 5 M trong nước (4,37 ml) vào hỗn hợp của methyl 4-[3-chloro-2-

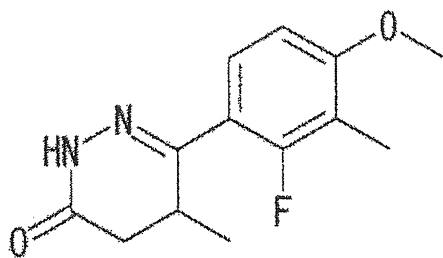
flo-4-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat (Ví dụ tham khảo 54, 2,91 g) trong etanol (35 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng axit clohydric 6 M, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi để thu được dầu màu vàng (2,96 g). Hòa tan dầu trong etanol (30 ml), và hydrazin monohydrat (1,3 ml) và bổ sung axit axetic (1,5 ml) vào dung dịch. Làm hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung natri bicacbonat bão hòa trong nước vào đó ở nhiệt độ 0°C, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 77 : 23 đến 47 : 53) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,65 g).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 16,7, 3,8 Hz), 2,29 (3H, s), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,56 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,45 (1H, dd, J = 8,5, 0,5 Hz), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 73)

Sản xuất 6-(2-flo-4-metoxi-3-metylphenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 86]



Bổ sung hydrazin monohydrat (1,3 ml) và axit axetic (1,6 ml) vào hỗn hợp của axit 4-(2-flo-4-metoxi-3-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoic (Ví dụ tham khảo 63, 4,6 g) trong etanol (60 ml), và sau đó làm hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và thu gom chất kết tủa thu được trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2,4 g).

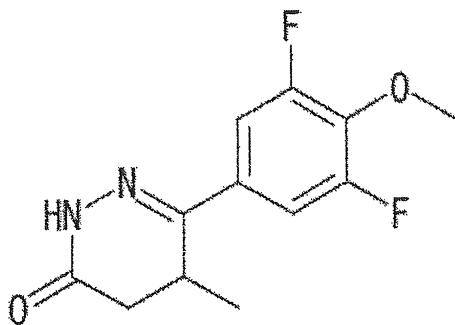
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,08 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,88 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,92 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 73.

(Ví dụ tham khảo 74)

6-(3,5-Điflo-4-metoxiphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 87]

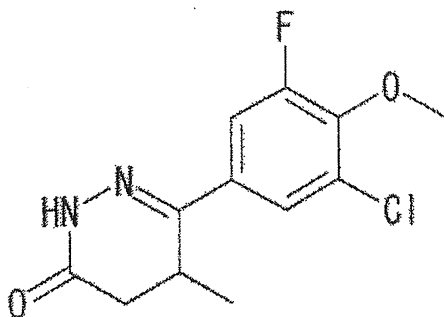


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,33-3,44 (1H, m), 3,97 (3H, s), 7,47-7,57 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 75)

6-(3-Clo-5-flo-4-metoxiphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 88]



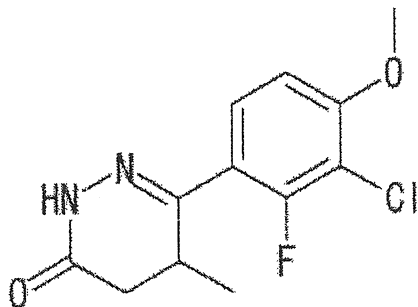
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,36-3,45 (1H, m), 3,94 (3H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,62-7,71 (2H, m), 11,07

(1H, s).

(Ví dụ tham khảo 76)

6-(3-Clo-2-flo-4-metoxypheyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 89]

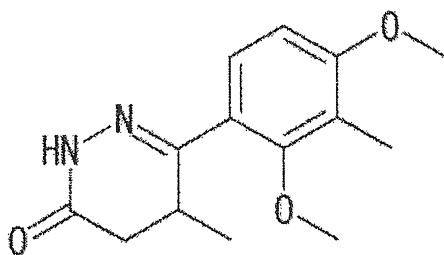


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,09 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 77)

6-(2,4-Đimetoxy-3-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 90]

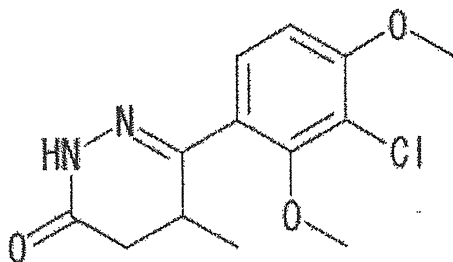


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,16 (3H, s), 2,43 (1H, dd, $J = 16,9, 4,5$ Hz), 2,75 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,67 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,48 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 78)

6-(3-Clo-2,4-đimetoxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 91]

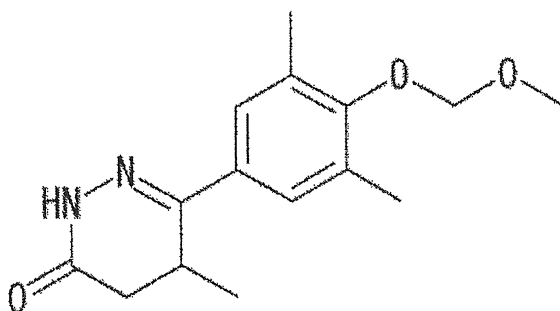


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 17,0, 4,5$ Hz), 2,75 (1H, dd, $J = 17,0, 6,8$ Hz), 3,26-3,36 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,77 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,45 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 79)

6-[4-(Metoxymetyloxy)-3,5-đimetylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 92]

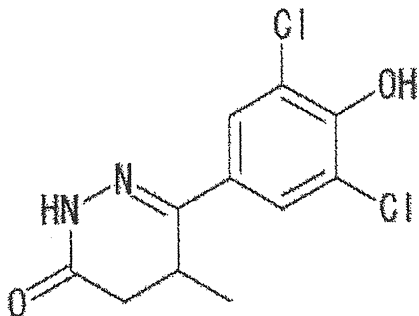


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,26 (6H, s), 2,65 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,33-3,41 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,46 (2H, s), 10,88 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 80)

6-(3,5-Điclo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 93]

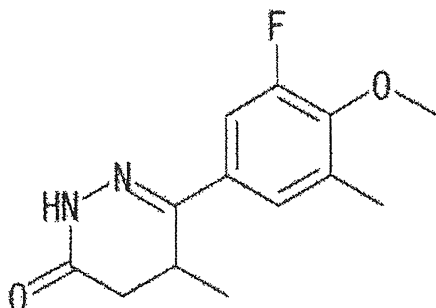


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,26-3,46 (1H, m), 7,73 (2H, s), 10,57 (1H, s), 10,97 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 81)

6-(3-Flo-4-metoxi-5-metylphenyl)-5-metyl-4,5-dihiđro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 94]

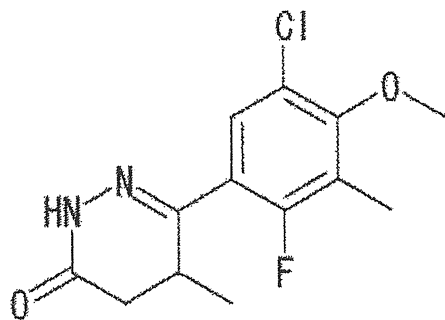


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,9, 6,9$ Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 3,86 (3H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 82)

6-(5-Clo-2-flo-4-metoxi-3-metylphenyl)-5-metyl-4,5-dihiđro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 95]

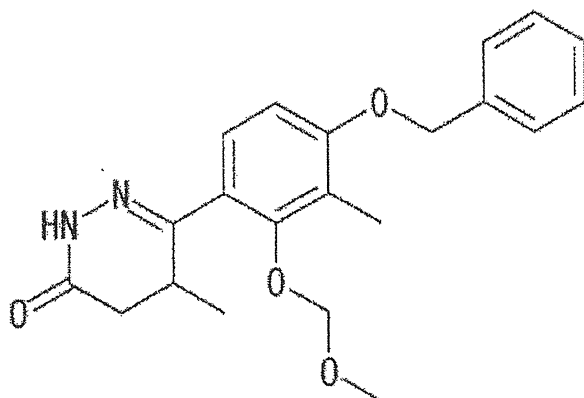


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,21-2,29 (1H, m), 2,21 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 3,80 (3H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 83)

Sản xuất 6-[4-benzyloxy-2-(methoxymethoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 96]



Khuấy hỗn hợp của axit 4-[4-benzyloxy-2-(methoxymethoxy)-3-methylphenyl]-3-methyl-4-oxobutanoic (Ví dụ tham khảo 66, 3,20 g) và hydrazin monohydrat (0,626 ml) trong etanol (30 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Thu gom chất kết tủa trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,56 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,44 (1H, dd, $J = 16,9, 4,6$ Hz), 2,82 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,31-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,92 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,13 (2H, s), 6,78 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

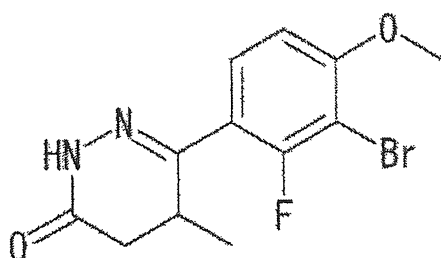
Hz), 7,33-7,49 (5H, m), 8,42 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 83.

(Ví dụ tham khảo 84)

6-(3-Bromo-2-fluoro-4-methoxyphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 97]

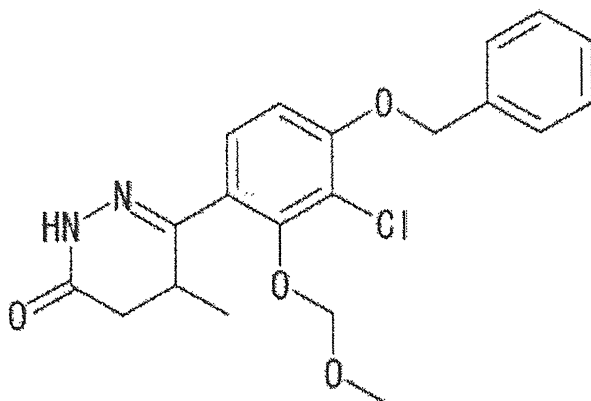


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,92 (3H, s), 7,05 (1H, dd, $J = 8,9, 1,2$ Hz), 7,60 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 85)

6-[4-Benzyloxy-3-chloro-2-(methoxymethoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 98]



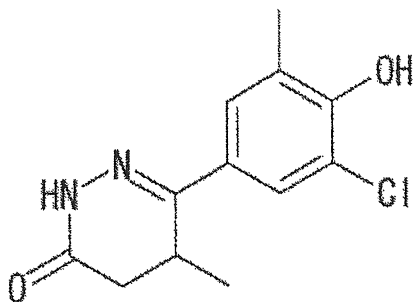
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 4,8$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 5,03 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,15-

5,22 (3H, m), 6,82 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,31-7,49 (5H, m), 8,45 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 86)

Sản xuất 6-(3-clo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 99]



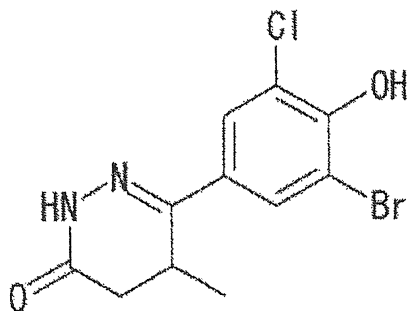
Bổ sung hydrazin monohydrat (1,0 ml) và axit axetic (1,2 ml) vào hỗn hợp của methyl 4-[4-(tert-butylđimetylsilyloxy)-3-clo-5-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat (Ví dụ tham khảo 39, 2,7 g) trong ethanol (35 ml), và sau đó làm hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung natri bicacbonat bão hòa trong nước vào đó ở nhiệt độ 0°C , và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Loại bỏ dung môi. Rửa chất rắn thô thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,20 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,24 (3H, s), 2,65 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,27-3,40 (1H, m), 7,50 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 9,47 (1H, brs), 10,86 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 87)

Sản xuất 6-(3-bromo-5-clo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 100]



Bổ sung axit axetic (0,518 ml) và hydrazin monohydrat (0,440 ml) vào hỗn hợp của methyl 4-[3-bromo-5-clo-4-(metoxymetyloxy)phenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat (Ví dụ tham khảo 41, 1,15 g) trong etanol (15 ml), và sau đó làm hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 13 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước vào phần cạn, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tái kết tinh phần cạn từ heptan/etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (713 mg).

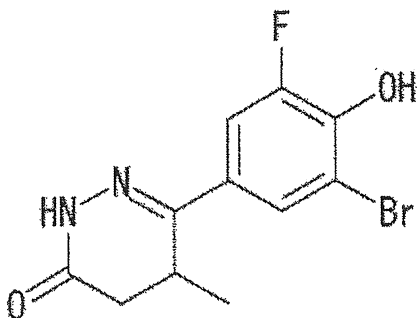
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,18-2,24 (1H, m), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,30-3,45 (1H, m), 7,76 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 10,50 (1H, brs), 10,98 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 87.

(Ví dụ tham khảo 88)

6-(3-Bromo-5-flu-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-dihiđro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 101]



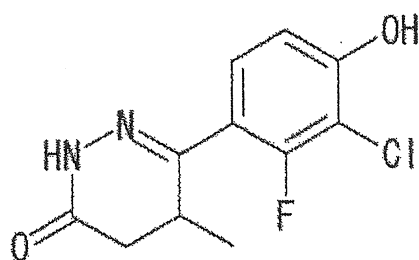
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,67 (1H,

dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,32-3,41 (1H, m), 7,59 (1H, dd, $J = 12,2, 2,1$ Hz), 7,73 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 10,85 (1H, brs), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 89)

Sản xuất 6-(3-clo-2-flo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 102]



Bổ sung nhôm clorua (14,2 g) vào hỗn hợp của 6-(3-clo-2-flo-4-metoxypheyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 76, 1,4 g) trong metylen clorua (50 ml) ở nhiệt độ 0°C. Dưới khí argon, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, bổ sung nước đá trong nước và natri hydroxit 5 M trong nước vào đó. Axit hóa pha nước tách riêng bằng axit clohydric 6 M ở nhiệt độ 0°C, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat/THF. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với etanol, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,9 g).

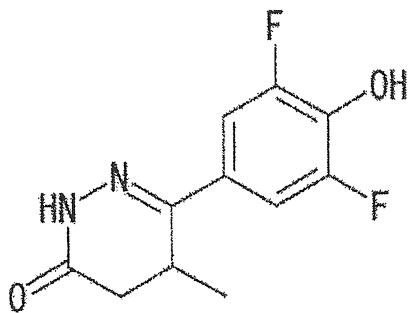
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,8, 3,4$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 6,87 (1H, dd, $J = 8,8, 1,3$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,98 (1H, s), 11,04 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 89.

(Ví dụ tham khảo 90)

6-(3,5-Điflo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 103]

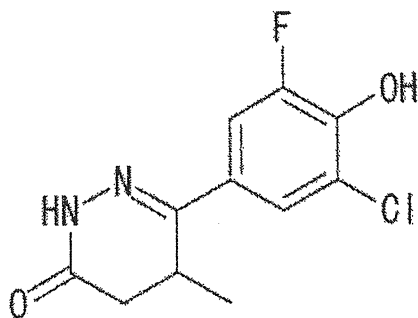


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,29-3,41 (1H, m), 7,39-7,50 (2H, m), 10,63 (1H, brs), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 91)

6-(3-Clo-5-flo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 104]

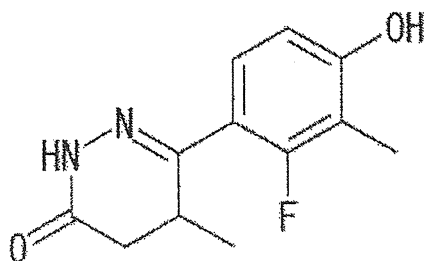


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,30-3,43 (1H, m), 7,51-7,65 (2H, m), 10,83 (1H, brs), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 92)

Sản xuất 6-(2-flo-4-hydroxy-3-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 105]



Dưới khí argon, bổ sung từng giọt bo tribromua (dung dịch metylen clorua 1 M, 100 ml) vào hỗn hợp của 6-(2-flo-4-metoxi-3-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 73, 3,6 g) trong metylen clorua (80 ml) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Bổ sung nước đá trong nước vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Chiết hỗn hợp với hỗn hợp của etyl axetat/THF, và sau đó loại bỏ dung môi. Hòa tan phần cặn trong natri hydroxit trong nước 1 M, và sau đó rửa bằng metylen clorua. Axit hóa pha nước tách riêng bằng axit clohydric 6 M ở nhiệt độ 0°C, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat/THF. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu xám (2,7 g).

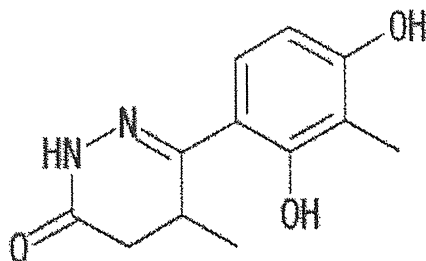
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,05 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,21 (1H, dd, $J = 16,7, 3,4$ Hz), 2,63 (1H, dd, $J = 16,7, 6,6$ Hz), 3,05-3,16 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,24 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 10,12 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 10,86 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 92.

(Ví dụ tham khảo 93)

6-(2,4-Đihydroxy-3-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 106]

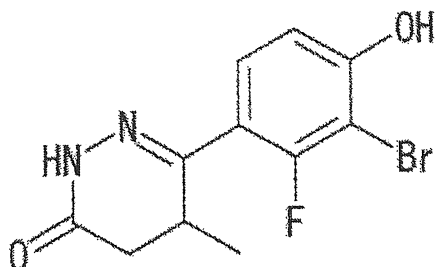


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,09 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,98 (3H, s), 2,21-2,28 (1H, m), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,41-3,51 (1H, m), 6,43 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,80 (1H, s), 10,97 (1H, s), 12,48 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 94)

6-(3-Bromo-2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 107]

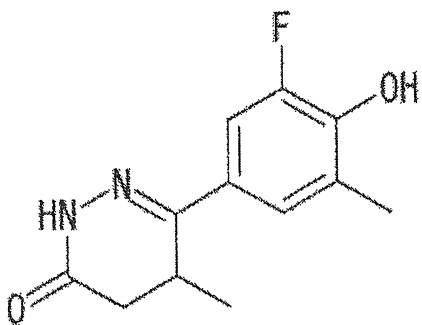


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,8, 3,5$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 6,84 (1H, dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz), 7,44 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 10,96 (1H, s), 11,07 (1H, d, $J = 1,7$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 95)

6-(3-fluoro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 108]

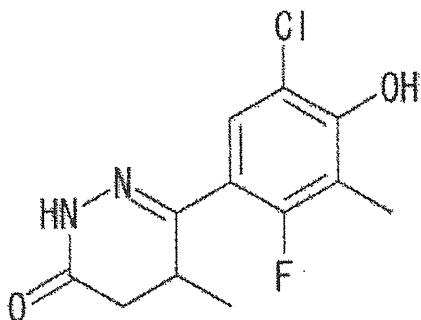


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,20 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,21 (3H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,29-3,39 (1H, m), 7,34-7,44 (2H, m), 9,79 (1H, s), 10,85 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 96)

6-(5-chloro-2-fluoro-4-hydroxy-3-methylphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 109]

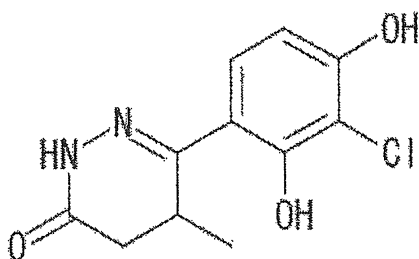


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,14 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 7,41 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 10,00 (1H, s), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 97)

Sản xuất 6-(3-clo-2,4-đihydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 110]



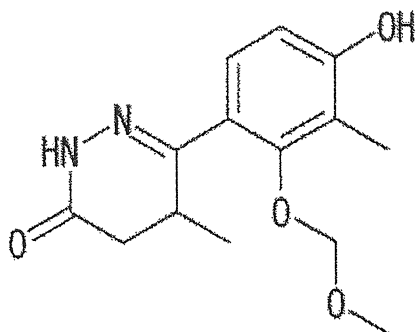
Dưới khí argon, bổ sung từng giọt bo tribromua (dung dịch metylen clorua 1 M, 45,1 ml) vào hỗn hợp của 6-(3-clo-2,4-đimetoxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 78, 2,55 g) trong metylen clorua (100 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung metanol từ từ ở nhiệt độ 0°C , và sau đó loại bỏ dung môi. Pha loãng phần cặn bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Và, loại bỏ dung môi. Hòa tan hỗn hợp trong DMF (15 ml), bổ sung lithi clorua (1,91 g) vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 240°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 67 : 33 đến 33 : 67), và sau đó tái kết tinh từ etanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,21 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,27 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 2,78 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,41-3,56 (1H, m), 6,57 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,67 (1H, brs), 11,07 (1H, s), 13,03 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 98)

Sản xuất 6-[4-hydroxy-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 111]



Để yên hỗn hợp của 6-[4-benzyloxy-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 83, 1,55 g) và paladi-cacbon (10% khối lượng/khối lượng, 100 mg) trong etanol/THF (1 : 1, 40 ml) dưới khí hydro. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, và sau đó khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp qua miếng Xelit, và cô dịch lọc. Rửa chất rắn còn lại bằng cách tán nhỏ với dietyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (1,13 g).

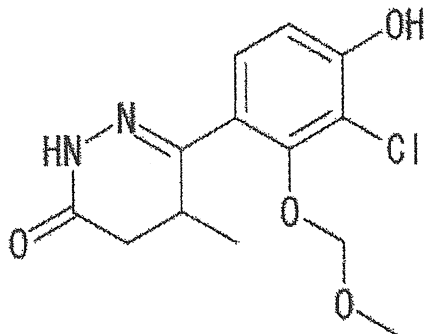
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,90 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,07 (3H, s), 2,21 (1H, dd, $J = 16,7, 4,8$ Hz), 2,63 (1H, dd, $J = 16,6, 6,8$ Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,87-4,92 (2H, m), 6,64 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 9,73 (1H, s), 10,76 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 98.

(Ví dụ tham khảo 99)

6-[3-Clo-4-hydroxy-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 112]

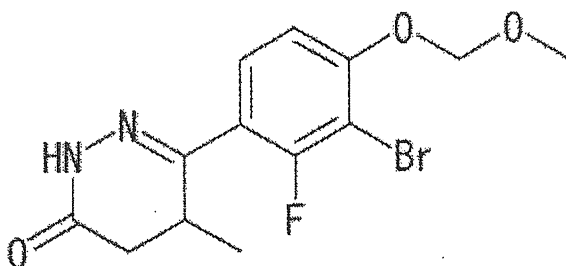


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 4,6$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,27-3,39 (1H, m), 3,54 (3H, s), 5,02 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,14 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,84 (1H, brs), 6,88 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,47 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 100)

6-[3-Bromo-2-fluoro-4-(methoxymethoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 113]



Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (2,06 ml) và clometyl methyl ete (1,16 ml) vào hỗn hợp của 6-(3-bromo-2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 94, 2,37 g) trong metylen clorua (30 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 80 : 20 đến 67 : 33) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn

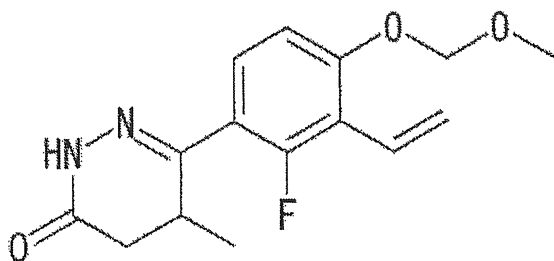
màu trắng (1,97 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,08-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 5,38 (2H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 11,05 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 101)

Sản xuất 6-[2-flo-4-(metoxymetyloxy)-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 114]



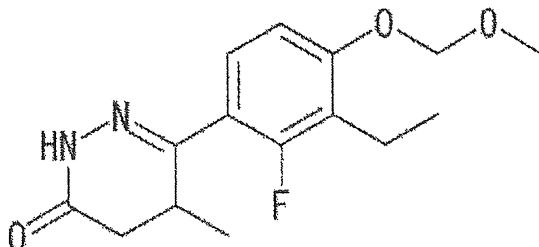
Bổ sung kali vinyltrifloborat (3,78 g), kali cacbonat (4,87 g), và phức hợp [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) điclorua với metylen clorua (1,15 g) vào hỗn hợp của 6-[3-bromo-2-flo-4-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 100, 4,87 g) trong 1,2-đimetoxyetan/nước (3 : 1, 32 ml). Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 150°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian một giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước/etyl axetat, và sau đó lọc hỗn hợp qua miếng Xelit. Và, chiết dịch lọc bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 80 : 20 đến 67 : 33) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,01 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,50 (3H, s), 5,26 (2H, s), 5,54-5,60 (1H, m), 5,98-6,08 (1H, m), 6,81 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J = 8,8, 1,0$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,60 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 102)

Sản xuất 6-[3-etyl-2-flo-4-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 115]



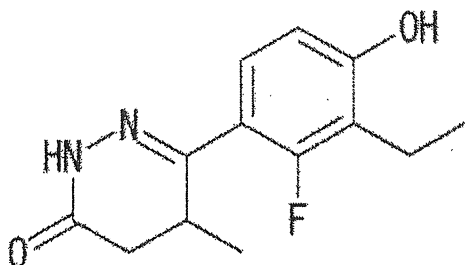
Bổ sung platin-cacbon (1 % khối lượng/khối lượng, 195 mg) vào hỗn hợp của 6-[2-flo-4-(metoxymetyloxy)-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 101, 292 mg) trong etanol (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ dưới khí hydro. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Xelit, và sau đó cô dịch lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (280 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,66-2,79 (3H, m), 3,21-3,34 (1H, m), 3,49 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 8,8, 1,0$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,53 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 103)

Sản xuất 6-(3-etyl-2-flo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 116]



Bổ sung axit clohydric 6 M (0,476 ml) vào hỗn hợp của 6-[3-etyl-2-flo-4-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 102, 280 mg) trong etanol (10 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 7 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp

hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 33 : 67 đến 17 : 83) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (151 mg).

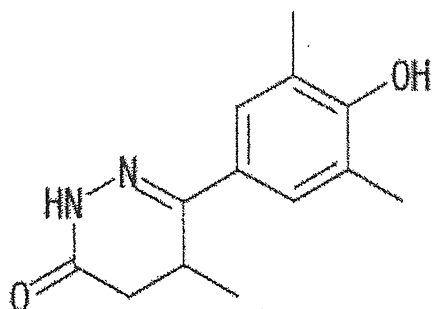
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,08 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,20 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,52-2,68 (3H, m), 3,04-3,18 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,09 (1H, brs), 10,87 (1H, brs).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 103.

(Ví dụ tham khảo 104)

6-(4-Hydroxy-3,5-đimethylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 117]

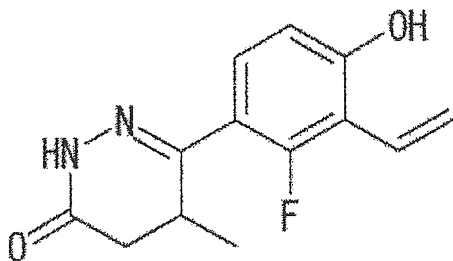


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,19 (6H, s), 2,19 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,61 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,27-3,38 (1H, m), 7,36 (2H, s), 8,59 (1H, s), 10,75 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 105)

6-(2-Flo-4-hydroxy-3-vinylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 118]

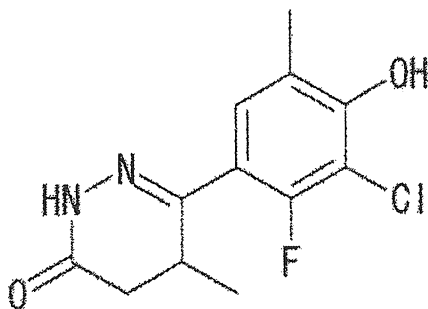


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,21 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,04-3,16 (1H, m), 5,45-5,53 (1H, m), 5,96-6,05 (1H, m), 6,71-6,81 (2H, m), 7,30 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,56 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 10,91 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 106)

6-(3-Clo-2-flo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 119]

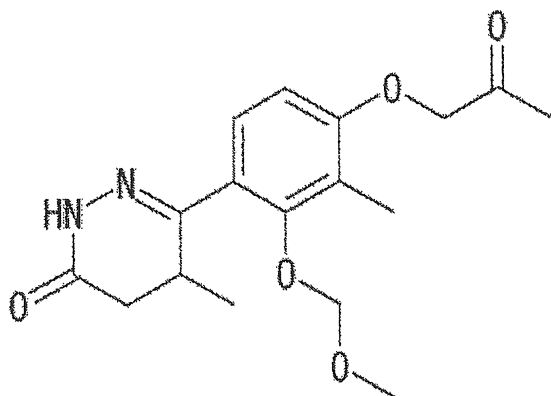


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,19-2,27 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,08-3,18 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,02 (1H, s), 10,97 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 107)

Sản xuất 6-[2-(metoxymetyloxy)-3-metyl-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 120]



Bổ sung bromoaxeton (0,052 ml) vào hỗn hợp của 6-[4-hydroxy-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 98, 140 mg) và kali cacbonat (83 mg) trong DMF (3 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 60 : 40 đến 40 : 60). Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diethyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg).

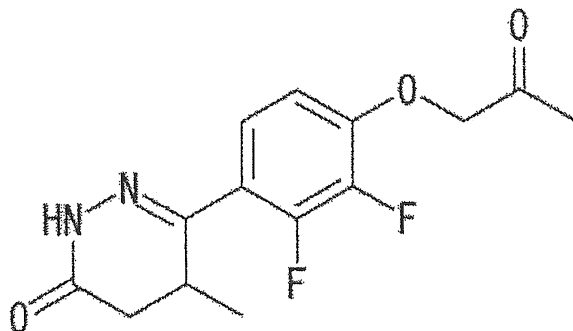
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J = 17,0, 4,6$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,26-3,37 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,56 (2H, s), 4,90 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,52 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,42 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 107.

(Ví dụ tham khảo 108)

6-[2,3-Diflo-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 121]

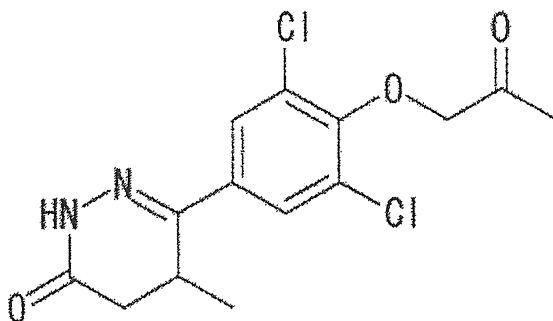


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,16 (3H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7$, 3,3 Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7$, 6,8 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,91-7,01 (1H, m), 7,28-7,38 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 109)

6-[3,5-Điclo-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 122]

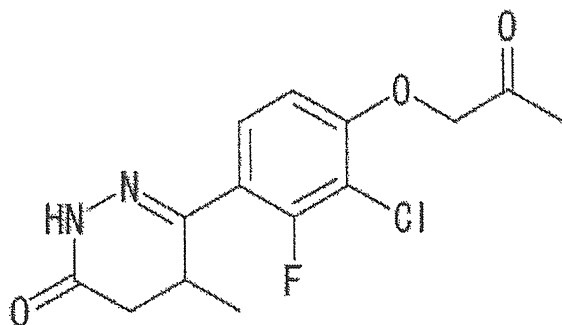


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,20-2,28 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7$, 7,0 Hz), 3,37-3,49 (1H, m), 4,73 (2H, s), 7,84 (2H, s), 11,10 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 110)

6-[3-Clo-2-flo-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 123]

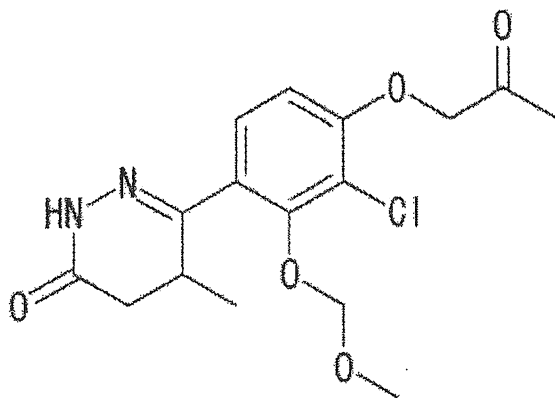


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,18 (3H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 16,6$, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,6$, 6,8 Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,95 (1H, dd, $J = 8,9$, 1,5 Hz), 7,49 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 111)

6-[3-Chloro-2-(metoxymetyloxy)-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 124]

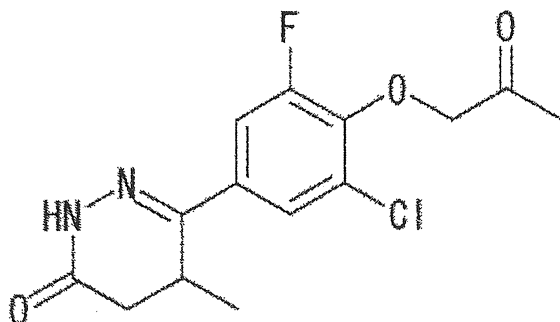


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,37 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0$, 4,9 Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 17,0$, 7,0 Hz), 3,29-3,40 (1H, m), 3,54 (3H, s), 4,60 (2H, s), 5,04 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,44 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 112)

6-[3-Chloro-5-fluoro-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 125]

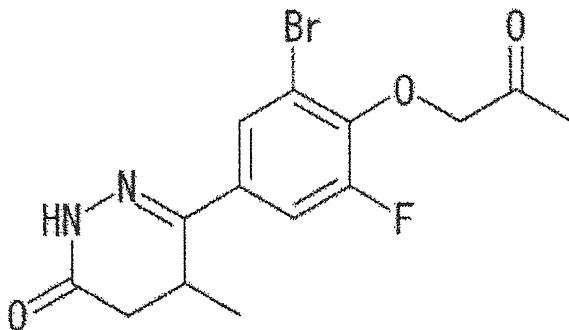


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,17 (3H, s), 2,24 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 4,95 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 13,2, 2,1$ Hz), 7,67-7,71 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 113)

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 126]

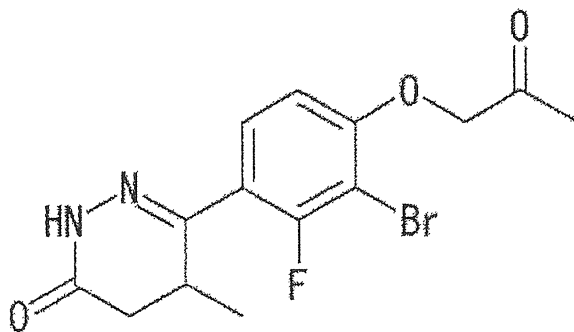


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,19 (3H, s), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 4,92 (2H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 13,4, 2,1$ Hz), 7,82 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 114)

6-[3-Bromo-2-fluoro-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 127]

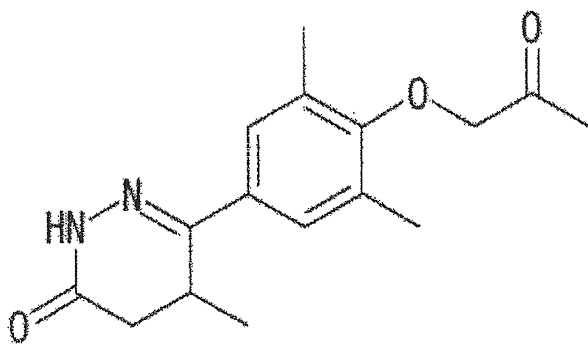


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,19 (3H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 16,8$, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8$, 6,7 Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 8,9$, 1,2 Hz), 7,52 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 115)

6-[3,5-Đimetyl-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 128]

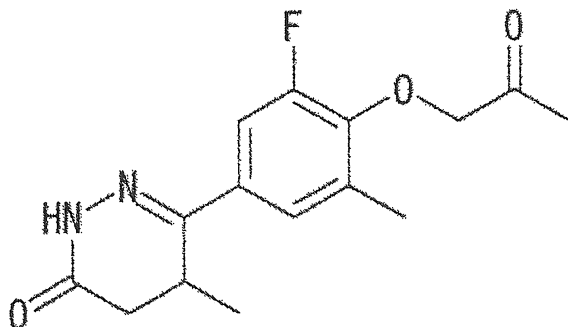


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,17 (3H, s), 2,22 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,24 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,8$, 6,8 Hz), 3,31-3,42 (1H, m), 4,52 (2H, s), 7,45 (2H, s), 10,88 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 116)

6-[3-Flo-5-metyl-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 129]

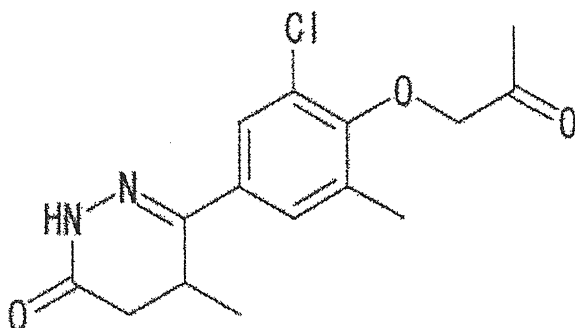


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,14 (3H, s), 2,22 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 4,84 (2H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 117)

6-[3-Clo-5-metyl-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 130]

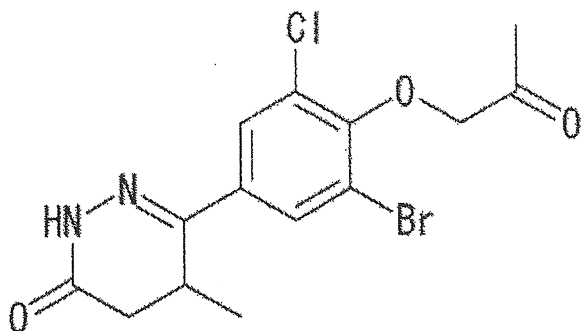


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 17,1, 1,2$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,23-3,33 (1H, m), 4,51 (2H, s), 7,50 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,73 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 118)

6-[3-Bromo-5-clo-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 131]

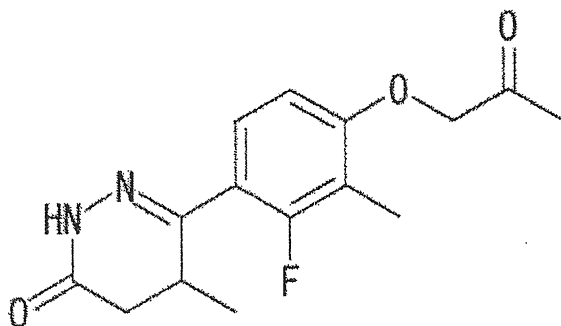


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,45 (3H, s), 2,45-2,55 (1H, m), 2,70 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,20-3,31 (1H, m), 4,54 (2H, s), 7,75 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,58 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 119)

6-[2-Flo-3-metyl-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 132]

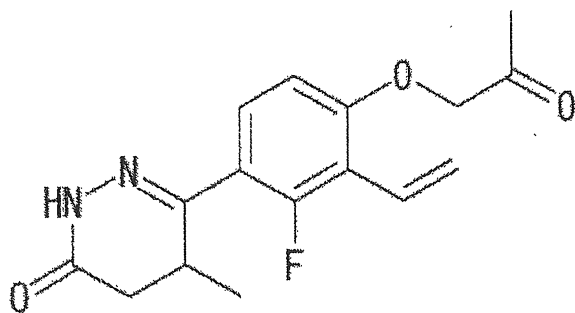


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,14 (3H, d, $J = 2,0$ Hz), 2,18 (3H, s), 2,23 (1H, dd, $J = 16,9, 3,6$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,7$ Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 4,92 (2H, s), 6,74 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 10,93 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 120)

6-[2-Flo-4-(2-oxopropoxy)-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 133]

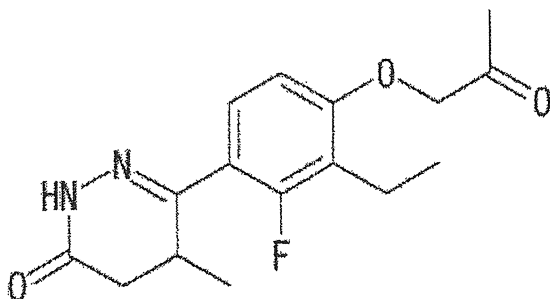


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,43 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 4,63 (2H, s), 5,59-5,66 (1H, m), 6,06-6,13 (1H, m), 6,56 (1H, dd, $J = 8,8, 1,0$ Hz), 6,85 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,58 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 121)

6-[3-Etyl-2-flo-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 134]

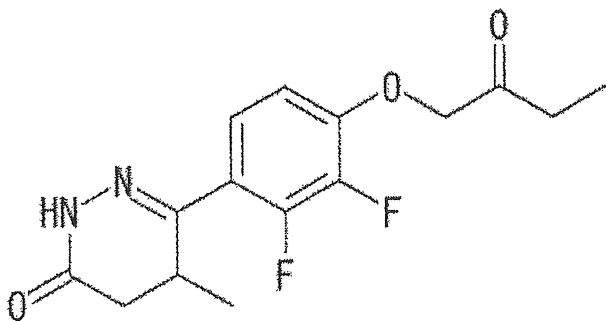


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16-1,24 (6H, m), 2,31 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,69-2,83 (3H, m), 3,20-3,33 (1H, m), 4,58 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,48 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 122)

6-[2,3-Điflo-4-(2-oxobutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 135]

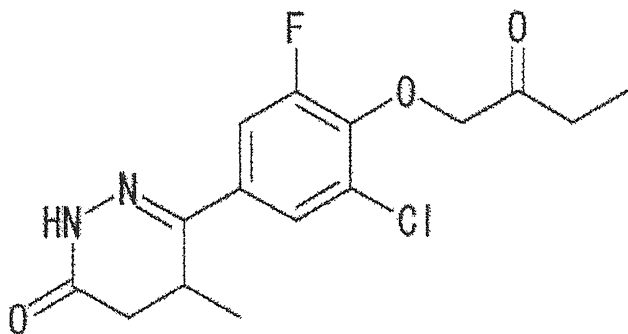


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,3$ Hz), 2,48-2,58 (2H, m), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,09-3,22 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,89-7,01 (1H, m), 7,29-7,38 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 123)

6-[3-Clo-5-flo-4-(2-oxobutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 136]

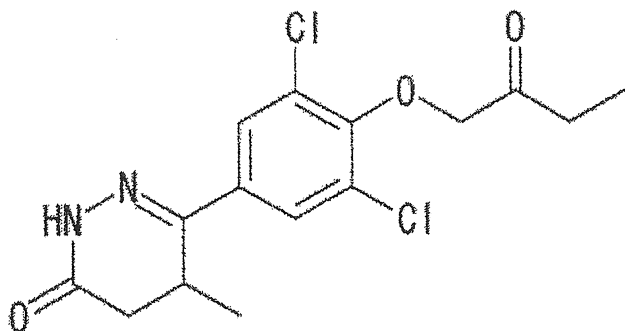


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,54 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 7,1$ Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 4,96 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,58-7,64 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 124)

6-[3,5-Điclo-4-(2-oxobutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 137]

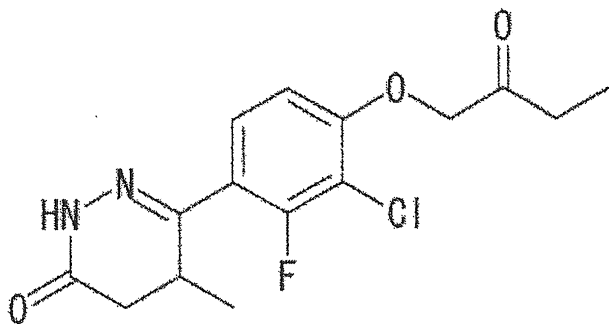


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,00 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,62 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 7,1$ Hz), 3,38-3,49 (1H, m), 4,75 (2H, s), 7,84 (2H, s), 11,10 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 125)

6-[3-Clo-2-flo-4-(2-oxobutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 138]

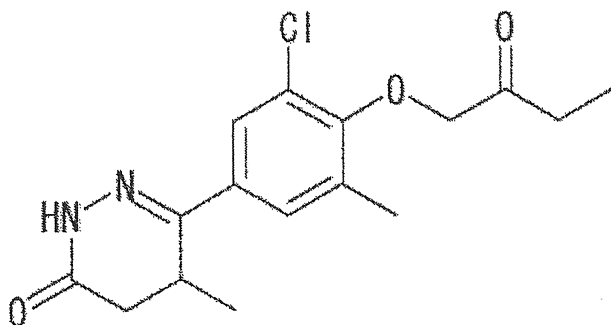


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,98 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,56 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,94 (1H, dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 7,49 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 126)

6-[3-Clo-5-metyl-4-(2-oxobutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 139]

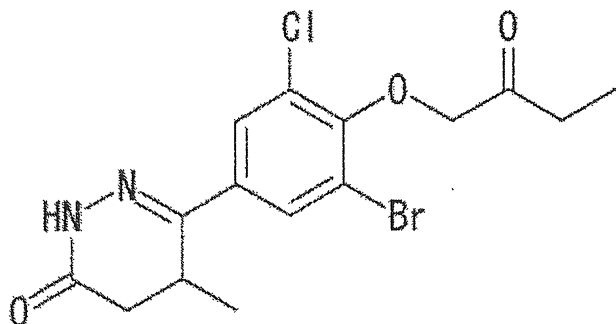


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 17,1, 1,0$ Hz), 2,65-2,80 (3H, m), 3,23-3,33 (1H, m), 4,53 (2H, s), 7,49 (1H, dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,76 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 127)

6-[3-Bromo-5-clo-4-(2-oxobutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 140]

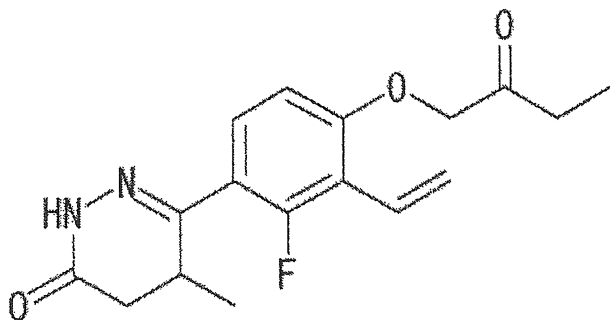


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 16,9, 1,0$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 2,83 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,20-3,31 (1H, m), 4,57 (2H, s), 7,75 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,77 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 128)

6-[2-Flo-4-(2-oxobutoxy)-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 141]

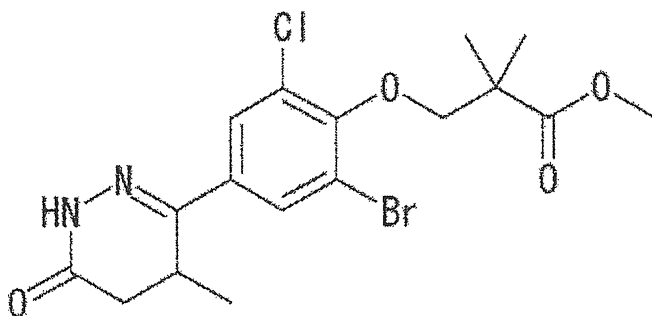


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,13 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,63 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 4,65 (2H, s), 5,59-5,66 (1H, m), 6,06-6,15 (1H, m), 6,54-6,59 (1H, m), 6,85 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,64 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 129)

Sản xuất methyl 3-[2-bromo-6-clo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-dimetylpropionat

[Chất hóa học 142]



Khuấy huyền phù của 6-(3-bromo-5-clo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 87, 500 mg), methyl 2,2-dimetyl-3-(metylsulfonyloxy)propanoat (430 mg), và xesi cacbonat (769 mg) trong NMP (4 ml) ở nhiệt độ 150°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 1,5 giờ. Bỏ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50 đến 33 : 67) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (342 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,24 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,41 (6H, s), 2,48 (1H, dd, $J = 17,1, 1,0$

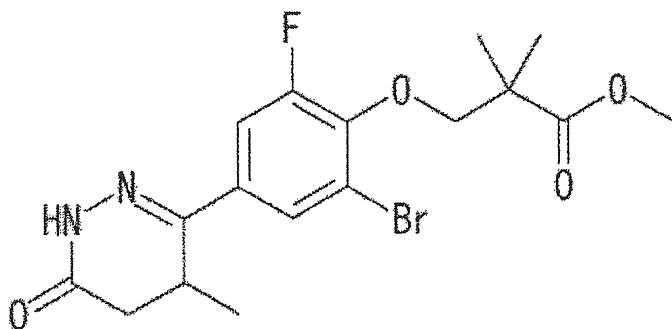
Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,20-3,30 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,72 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,67 (1H, brs).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 129.

(Ví dụ tham khảo 130)

Metyl 3-[2-bromo-6-flu-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-dimetylpropionat

[Chất hóa học 143]

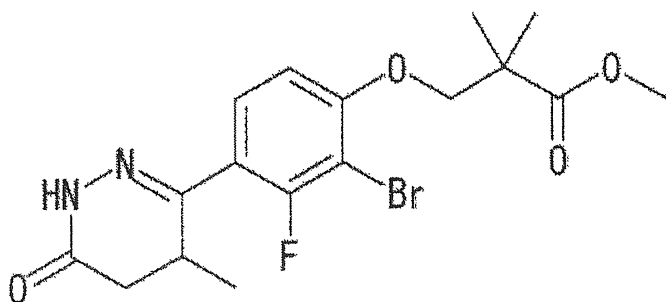


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,63 (3H, s), 4,16 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 12,8, 2,1$ Hz), 7,80 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 131)

Metyl 3-[2-bromo-3-flu-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-dimetylpropionat

[Chất hóa học 144]

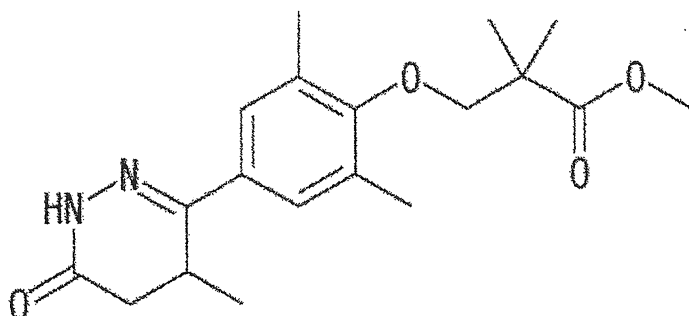


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,29 (6H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 16,8$, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8$, 6,8 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,63 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,05 (1H, dd, $J = 8,9$, 1,1 Hz), 7,58 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 132)

Metyl 3-[2,6-đimetyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-
2,2-đimetylpropionat

[Chất hóa học 145]

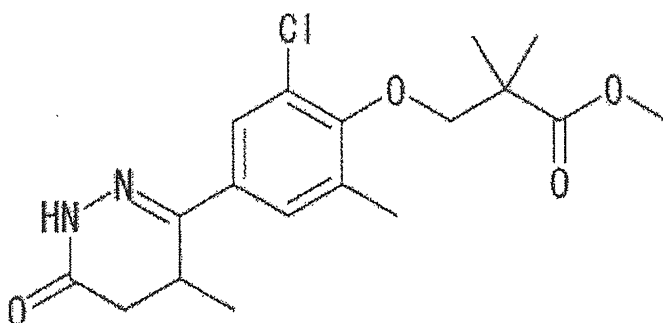


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,17-2,27 (1H, m), 2,22 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7$, 6,8 Hz), 3,30-3,40 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,74 (2H, s), 7,44 (2H, s), 10,87 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 133)

Metyl 3-[2-clo-6-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-
2,2-đimetylpropionat

[Chất hóa học 146]



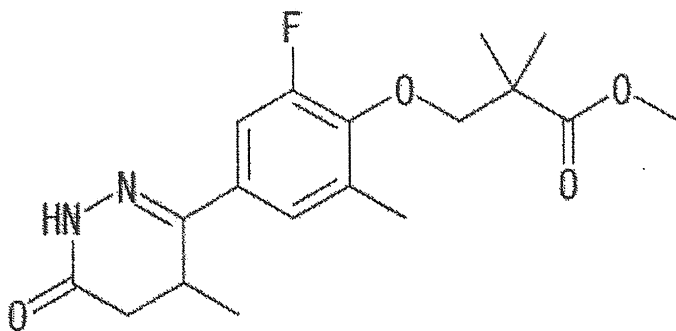
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,38 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,46 (1H, dd, $J = 16,8$, 1,0 Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8$, 6,8 Hz), 3,23-3,33 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (2H,

s), 7,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,73 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 134)

Metyl 3-[2-flu-6-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-dimetylpropionat

[Chất hóa học 147]

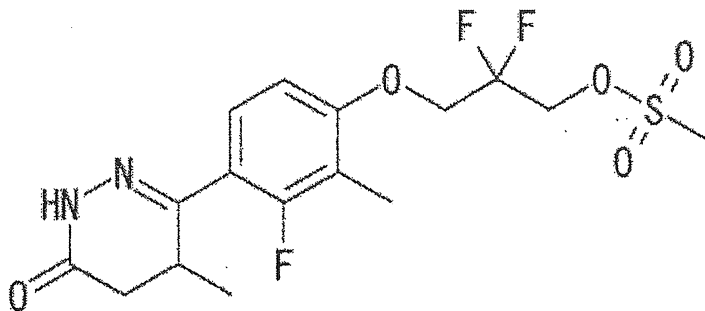


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,34 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,46 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 17,0, 6,8 Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,09-4,14 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 8,53 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 135)

Sản xuất 2,2-diflo-3-[3-flu-2-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]propyl metansulfonat

[Chất hóa học 148]



Khuấy huyền phù của 6-(2-flu-4-hydroxy-3-metylphenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 92, 500 mg), 2,2-diflo-3-(metylsulfonyloxy)propyl metansulfonat (1,70 g), và xesi cacbonat (2,07 g) trong NMP (4 ml) được ở nhiệt độ 150°C

dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 65 : 35 đến 45 : 55) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (324 mg).

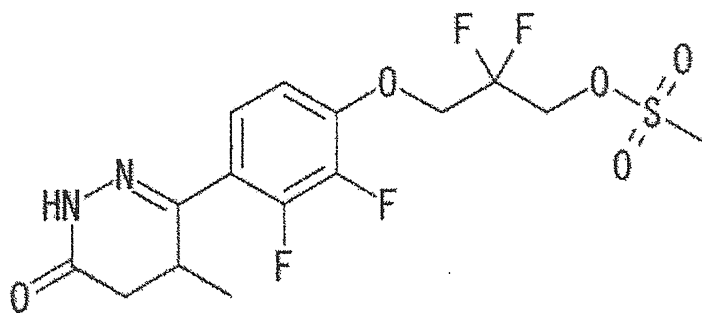
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,13 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,7, 3,8$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,04-3,19 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,54 (2H, t, $J = 12,6$ Hz), 4,73 (2H, t, $J = 13,4$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,96 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 135.

(Ví dụ tham khảo 136)

3-[2,3-Điflo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 149]

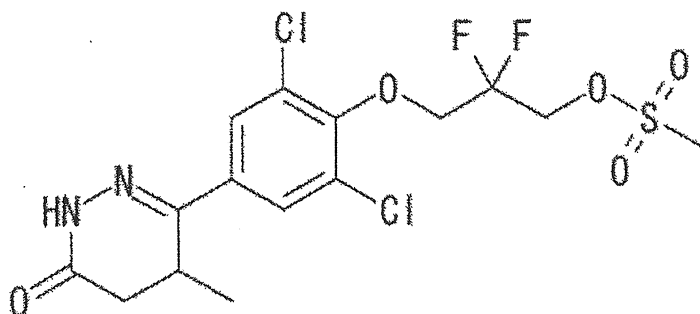


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9, 6,7$ Hz), 3,13-3,22 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,60-4,76 (4H, m), 7,16-7,26 (1H, m), 7,38-7,47 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 137)

3-[2,6-Điclo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 150]

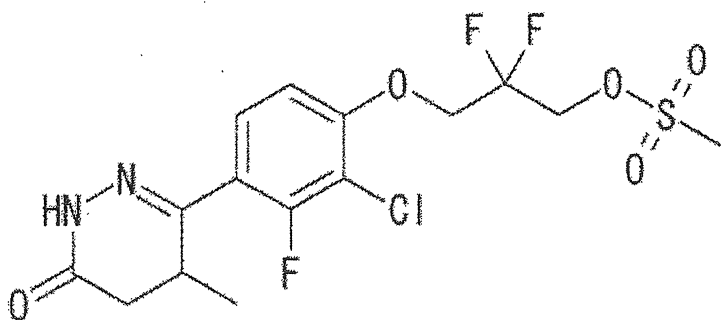


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,34 (3H, s), 3,39-3,51 (1H, m), 4,49 (2H, t, $J = 13,1$ Hz), 4,76 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,81-7,90 (2H, m), 11,12 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 138)

3-[2-Clo-3-flo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 151]

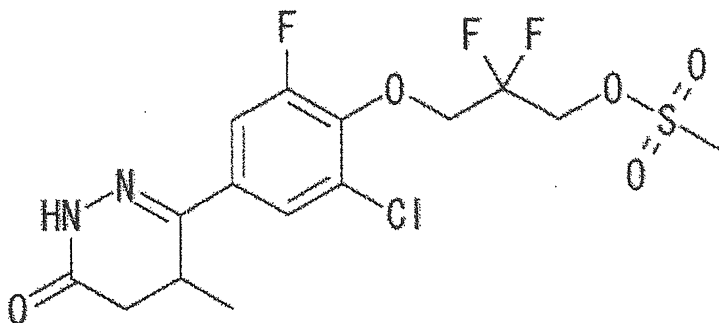


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,07-3,21 (1H, m), 3,33 (3H, s), 4,58-4,78 (4H, m), 7,17-7,25 (1H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 139)

3-[2-Clo-6-flo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 152]

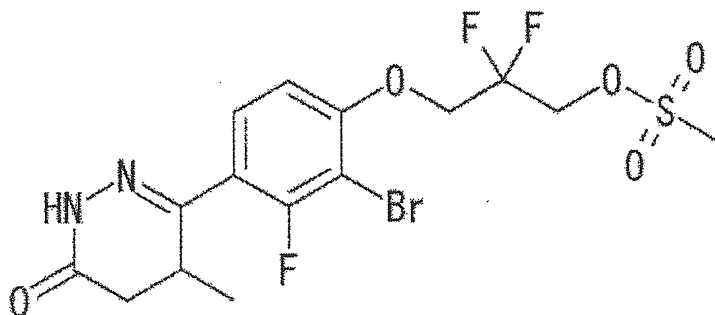


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,32 (3H, s), 3,37-3,49 (1H, m), 4,58 (2H, t, $J = 13,1$ Hz), 4,73 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 11,10 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 140)

3-[2-Bromo-3-fluoro-4-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-diflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 153]

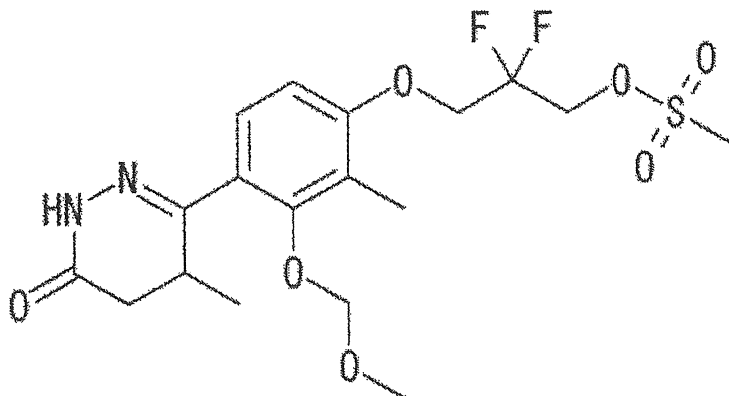


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,6, 3,8$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,6, 6,8$ Hz), 3,07-3,20 (1H, m), 3,36 (3H, s), 4,55-4,81 (4H, m), 7,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 141)

2,2-Điflo-3-[3-(metoxymetyloxy)-2-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]propyl metansulfonat

[Chất hóa học 154]

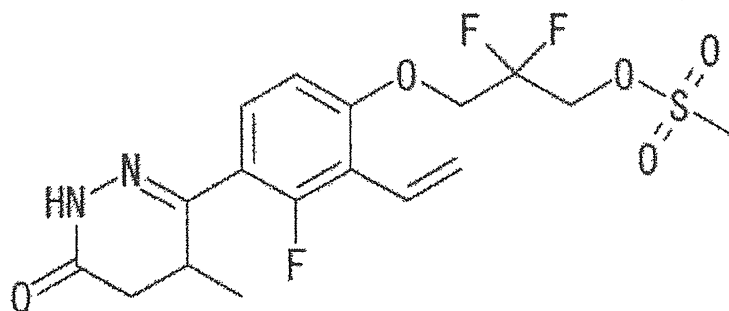


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,22 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J = 17,1$, 4,9 Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 17,1$, 7,0 Hz), 3,10 (3H, s), 3,25-3,37 (1H, m), 3,51 (3H, s), 4,29 (2H, t, $J = 11,4$ Hz), 4,61 (2H, t, $J = 11,8$ Hz), 4,89 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,43 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 142)

2,2-Điflo-3-[3-flo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)-2-vinylphenoxy]propyl metansulfonat

[Chất hóa học 155]



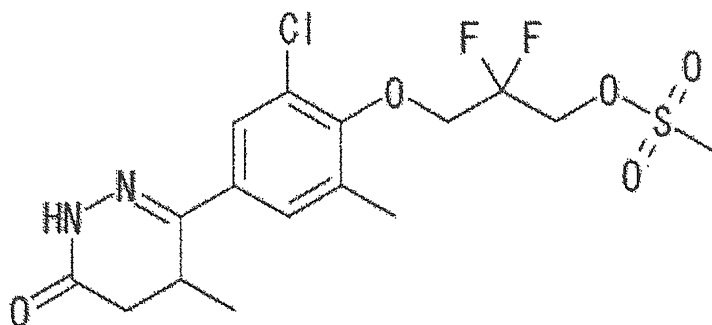
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 17,1$, 3,7 Hz), 2,70-2,80 (1H, m), 3,09 (3H, s), 3,21-3,32 (1H, m), 4,34 (2H, t, $J = 11,2$ Hz), 4,58 (2H, t, $J = 11,7$ Hz), 5,59-5,65 (1H, m), 5,95-6,03 (1H, m), 6,69-6,80 (2H, m), 7,43 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,47 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 143)

3-[2-Clo-6-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-

điflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 156]

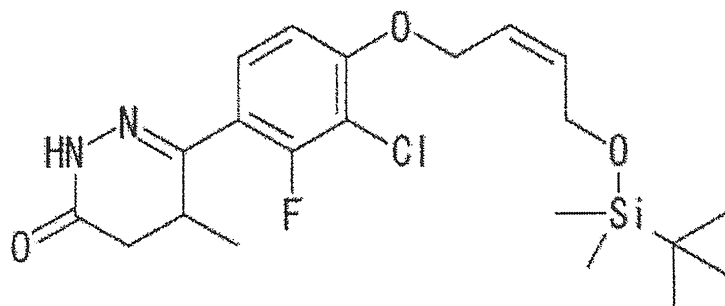


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,34 (3H, s), 2,68 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,30-3,45 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,37 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 11,01 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 144)

Sản xuất 6-{4-[(Z)-4-(tert-butylđimetylsilyloxy)-2-butenyloxy]-3-clo-2-flophenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 157]



Khuấy hỗn hợp của 6-(3-clo-2-flo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 89, 250 mg), (Z)-4-(tert-butylđimetylsilyloxy)-2-buten-1-ol (217 mg), bis(2-metoxyetyl) azodicarboxylat (251 mg), và triphenylphosphin (281 mg) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung bis(2-metoxyetyl) azodicarboxylat (251 mg) và triphenylphosphin (281 mg) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Loại bỏ dung môi, và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 65 : 35 đến 45 : 55) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (296 mg).

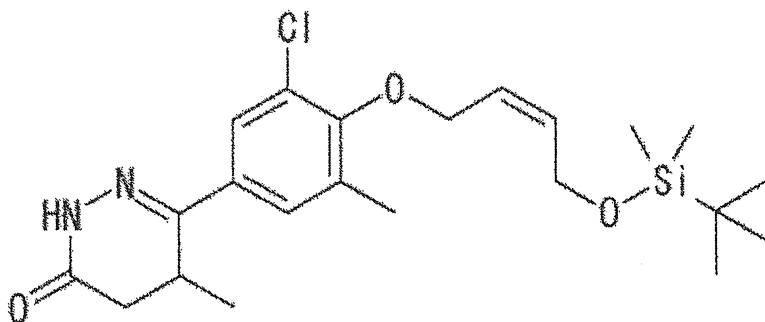
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 17,1, 3,2$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,1, 6,7$ Hz), 3,22-3,32 (1H, m), 4,33 (2H, dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz), 4,81 (2H, dd, $J = 5,5, 1,1$ Hz), 5,65-5,86 (2H, m), 6,78 (1H, dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,47 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 144.

(Ví dụ tham khảo 145)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-3-clo-5-metylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 158]

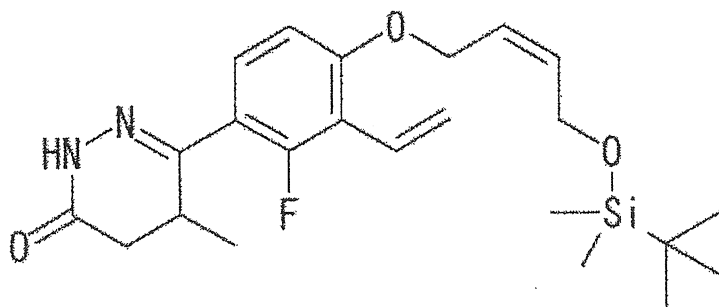


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 2,34 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 17,1, 1,0$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,24-3,33 (1H, m), 4,25-4,28 (2H, m), 4,57-4,61 (2H, m), 5,74-5,87 (2H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,60 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 146)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-2-flo-3-vinylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 159]

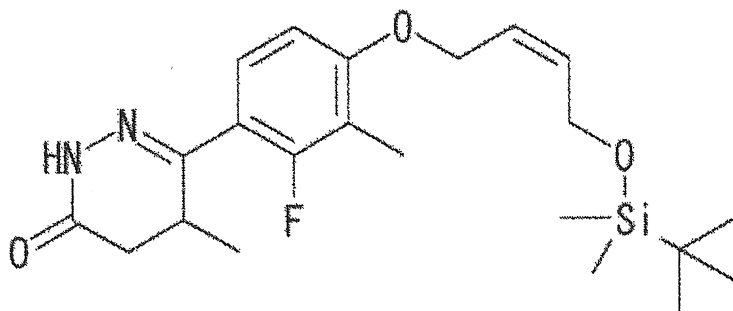


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9$ 3,4 Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9$, 6,6 Hz), 3,21-3,32 (1H, m), 4,28-4,34 (2H, m), 4,71-4,77 (2H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 5,68-5,83 (2H, m), 6,04-6,09 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 18,1$, 12,2 Hz), 7,38 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,52 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 147)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-butenyloxy}-2-fluoro-3-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 160]

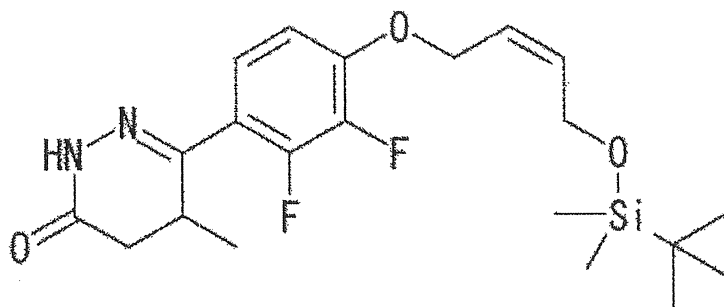


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,20 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,15 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0$, 3,5 Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,0$, 6,7 Hz), 3,20-3,33 (1H, m), 4,28-4,34 (2H, m), 4,67-4,75 (2H, m), 5,66-5,83 (2H, m), 6,66 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,43 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 148)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-butenyloxy}-2,3-difluorophenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 161]

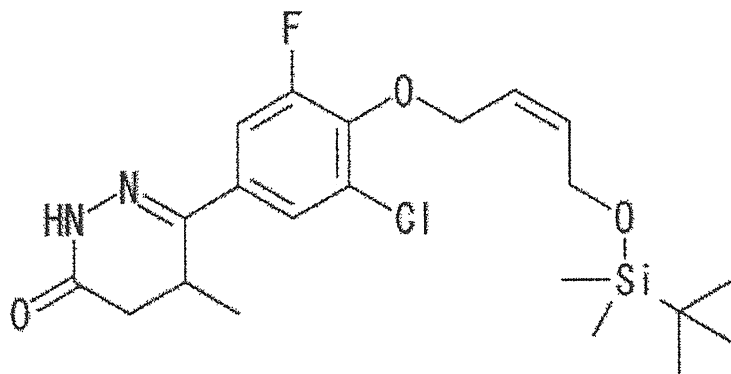


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,22 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 4,32 (2H, dd, $J = 5,4, 1,5$ Hz), 4,80 (2H, dd, $J = 5,9, 1,2$ Hz), 5,66-5,75 (1H, m), 5,75-5,84 (1H, m), 6,75-6,84 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 8,51 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 149)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-3-clo-5-flophenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 162]

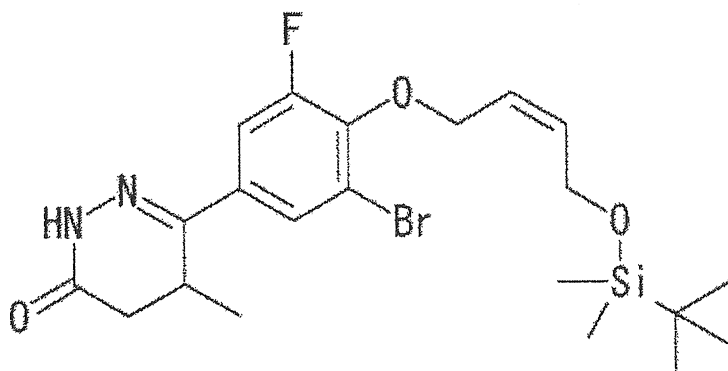


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 17,0, 0,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,18-3,31 (1H, m), 4,26 (2H, d, $J = 3,9$ Hz), 4,78 (2H, d, $J = 4,2$ Hz), 5,73-5,83 (2H, m), 7,44 (1H, dd, $J = 12,0, 2,2$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 8,54 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 150)

6-{3-Bromo-4-[(Z)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-5-flophenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 163]

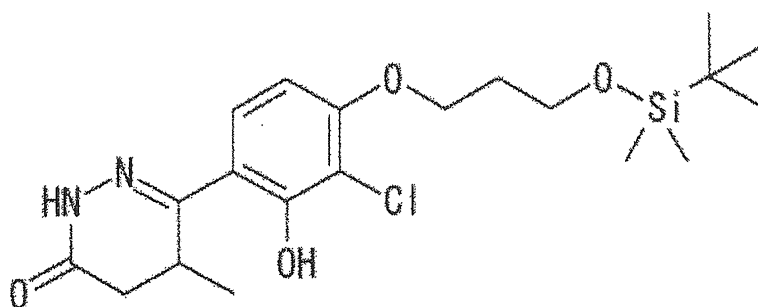


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,48 (1H, dd, $J = 17,1, 1,5$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,18-3,31 (1H, m), 4,27 (2H, d, $J = 4,6$ Hz), 4,78 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,73-5,83 (2H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 12,1, 2,1$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 8,61 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 151)

6-{4-[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propoxy]-3-clo-2-hydroxyphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 164]



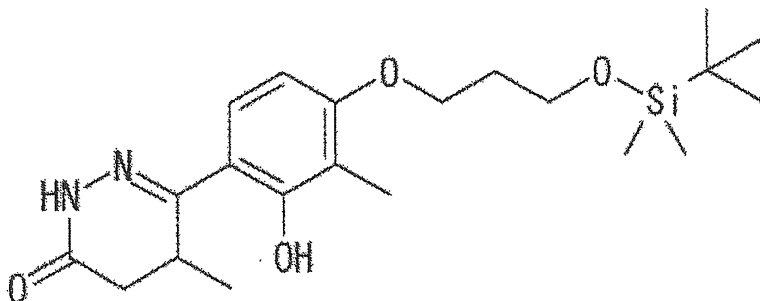
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,30 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,04 (2H, quin, $J = 6,1$ Hz), 2,52 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,1, 6,6$ Hz), 3,38-3,50 (1H, m), 3,85 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,47 (1H, brs), 12,38 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 152)

6-{4-[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propoxy]-2-hydroxy-3-metylphenyl}-5-metyl-

4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 165]

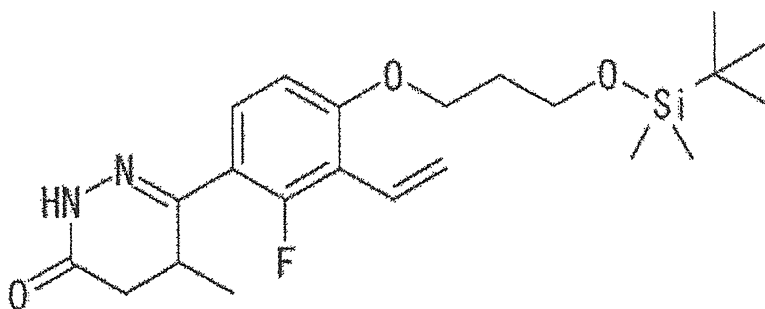


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,29 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,01 (2H, quin, $J = 6,1$ Hz), 2,13 (3H, s), 2,46-2,54 (1H, m), 2,72 (1H, dd, $J = 16,8, 6,6$ Hz), 3,40-3,52 (1H, m), 3,83 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,48 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 8,37 (1H, brs), 11,89 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 153)

6-{4-[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)propoxy]-2-fluoro-3-vinylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 166]

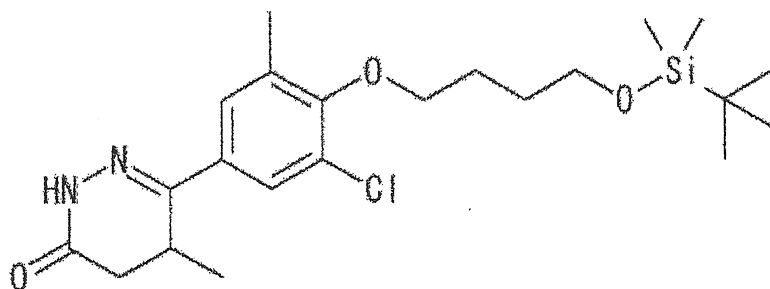


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,03 (2H, quin, $J = 6,1$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,82 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,15 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,49-5,57 (1H, m), 5,99-6,08 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 18,1, 12,2$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,53 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 154)

6-{4-[4-(tert-Butylđimetylsilyloxy)butoxy]-3-clo-5-metylphenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 167]

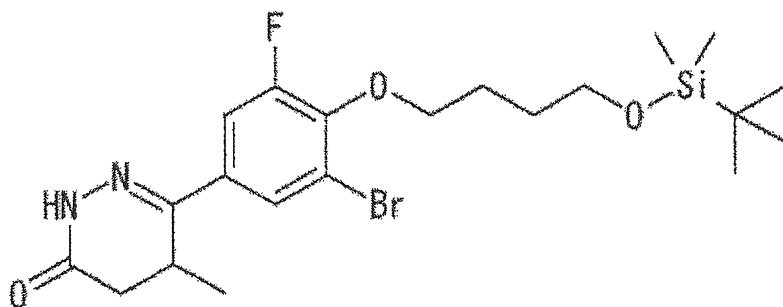


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,70-1,80 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,70 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,96 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 8,54 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 155)

6-{3-Bromo-4-[4-(tert-butylđimetylsilyloxy)butoxy]-5-flophenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 168]

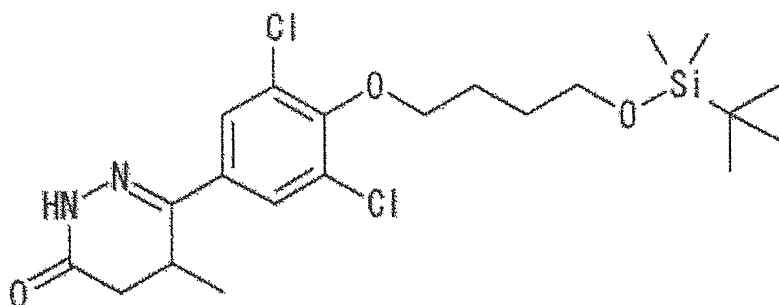


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,69-1,79 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,48 (1H, dd, $J = 16,9, 1,0$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,18-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,19 (2H, td, $J = 6,5, 1,3$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 12,2, 2,2$ Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 8,55 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 156)

6-{4-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butoxy]-3,5-diclophenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 169]

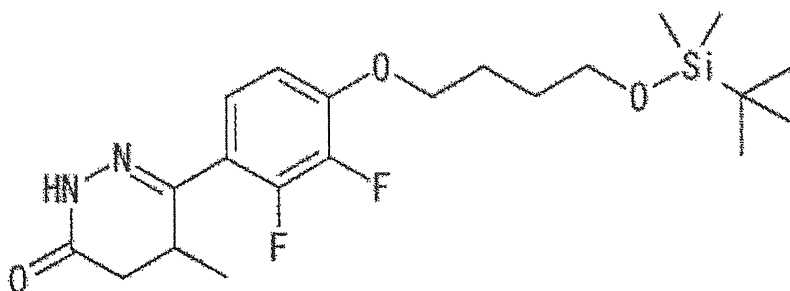


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,25 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,71-1,82 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,49 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,19-3,33 (1H, m), 3,71 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,08 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 7,68 (2H, s), 8,53 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 157)

6-{4-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butoxy]-2,3-diflophenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 170]



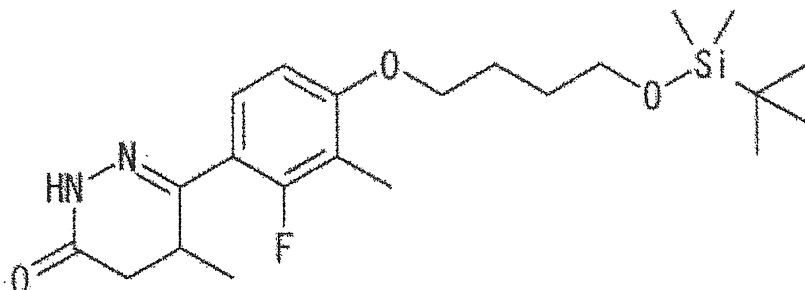
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,64-1,76 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 2,9$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,20-3,34 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,12 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,74-6,81 (1H, m), 7,24-7,34 (1H, m), 8,55 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 158)

6-{4-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butoxy]-2-flo-3-metylphenyl}-5-metyl-4,5-

đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 171]

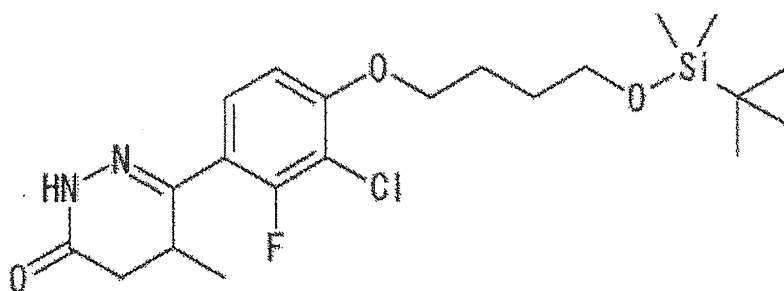


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,67-1,76 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9, 3,5$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 6,65 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,48 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 159)

6-{4-[4-(tert-Butyl dimethylsilyloxy)butoxy]-3-clo-2-flophenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 172]



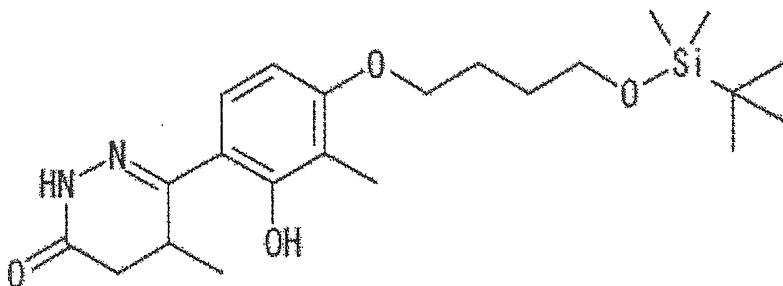
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,68-1,78 (2H, m), 1,87-1,99 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,34 (1H, m), 3,70 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,12 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 6,76 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,49 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 160)

6-{4-[4-(tert-Butyl dimethylsilyloxy)butoxy]-2-hydroxy-3-metylphenyl}-5-metyl-4,5-

đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 173]

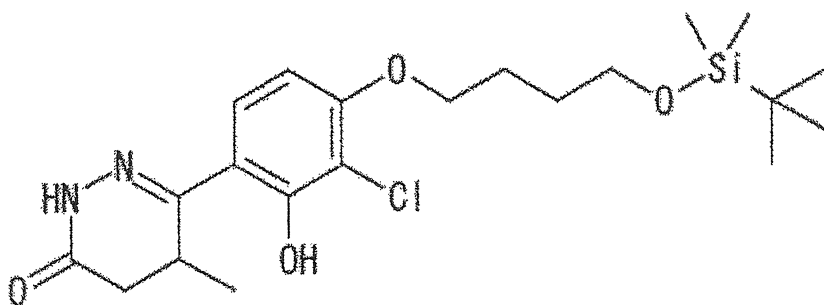


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,28 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,67-1,77 (2H, m), 1,83-1,94 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,49 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,72 (1H, dd, $J = 17,1$, 6,6 Hz), 3,40-3,50 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,46 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,48 (1H, brs), 11,90 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 161)

6-{4-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butoxy]-3-clo-2-hydroxyphenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 174]



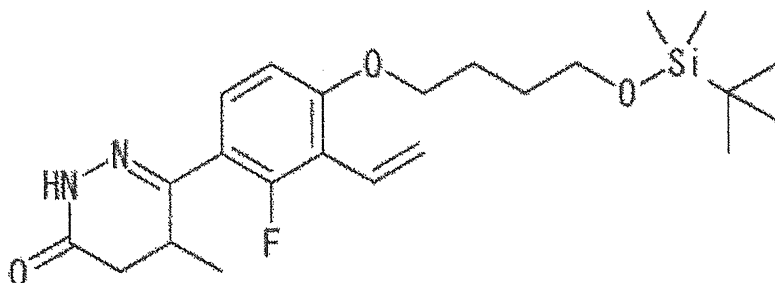
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,29 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,68-1,78 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,49-2,55 (1H, m), 2,74 (1H, dd, $J = 17,1$, 6,6 Hz), 3,38-3,48 (1H, m), 3,70 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,29 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,57 (1H, brs), 12,40 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 162)

6-{4-[4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)butoxy]-2-flo-3-vinylphenyl}-5-metyl-4,5-

đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 175]

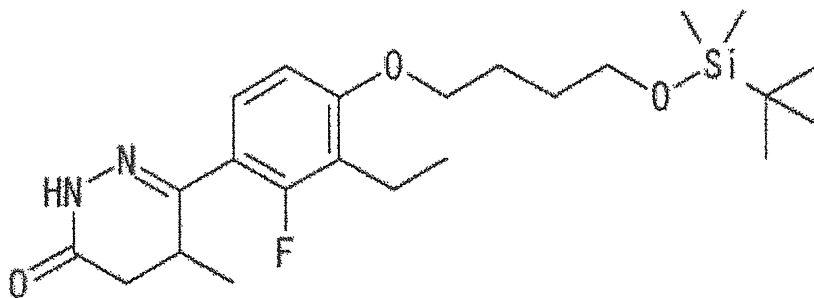


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,66-1,76 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,21-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 5,49-5,57 (1H, m), 6,01-6,09 (1H, m), 6,70 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 7,35-7,40 (1H, m), 8,51 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 163)

6-{4-[4-(tert-Butylđimetylsilyloxy)butoxy]-3-etyl-2-flophenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 176]

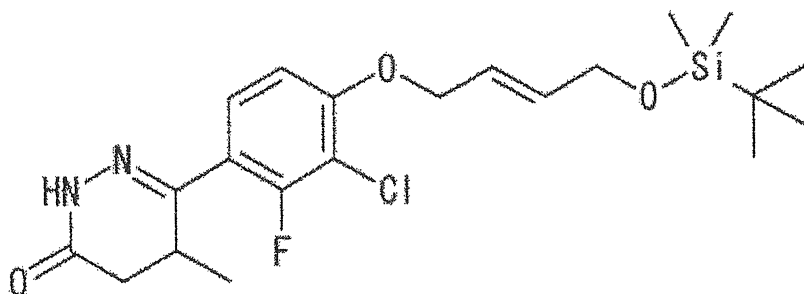


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,14 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,66-1,76 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,41 (1H, dd, $J = 17,1, 3,4$ Hz), 2,64-2,78 (3H, m), 3,21-3,32 (1H, m), 3,69 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,03 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,48 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 164)

6-{4-[*(E)*-4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-3-clo-2-flophenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 177]

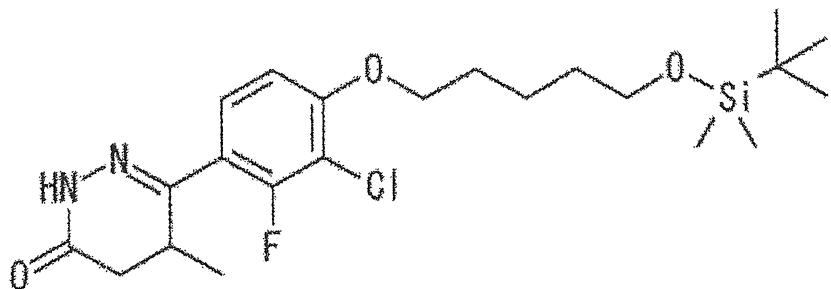


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,08 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 4,22-4,25 (2H, m), 4,66-4,69 (2H, m), 5,90-6,03 (2H, m), 6,77 (1H, dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,49 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 165)

6-{4-[5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentoxy]-3-clo-2-flophenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 178]

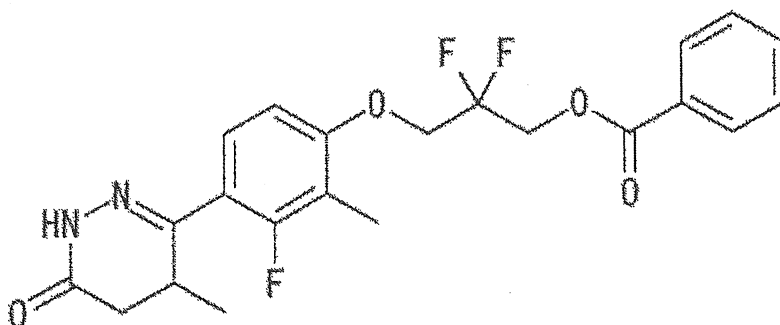


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,05 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,20 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,50-1,65 (4H, m), 1,88 (2H, quin, $J = 6,6$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 17,1, 3,2$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,65 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,08 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 6,75 (1H, dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz), 7,42-7,49 (1H, m), 8,49 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 166)

Sản xuất 2,2-điflo-3-[3-flo-2-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]propyl benzoat

[Chất hóa học 179]



Khuấy hỗn hợp của 2,2-điflo-3-[3-flo-2-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]propyl metansulfonat (Ví dụ tham khảo 135, 324 mg) và natri benzoat (229 mg) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ 180°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 70 : 30 đến 50 : 50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (253 mg).

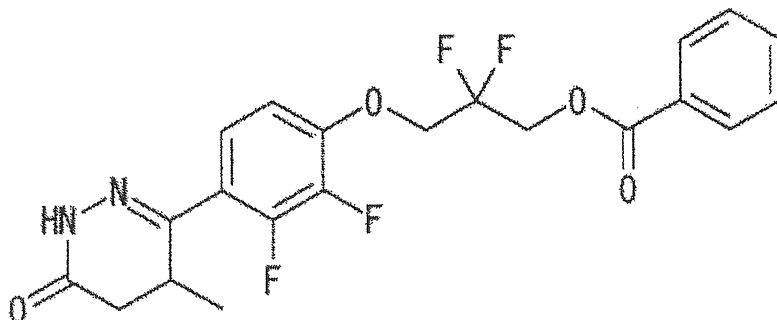
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,02 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,12 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,7, 3,8$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,03-3,19 (1H, m), 4,63 (2H, t, $J = 12,7$ Hz), 4,84 (2H, t, $J = 13,8$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,52-7,60 (2H, m), 7,67-7,75 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 10,96 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 166.

(Ví dụ tham khảo 167)

3-[2,3-Điflo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl benzoat

[Chất hóa học 180]

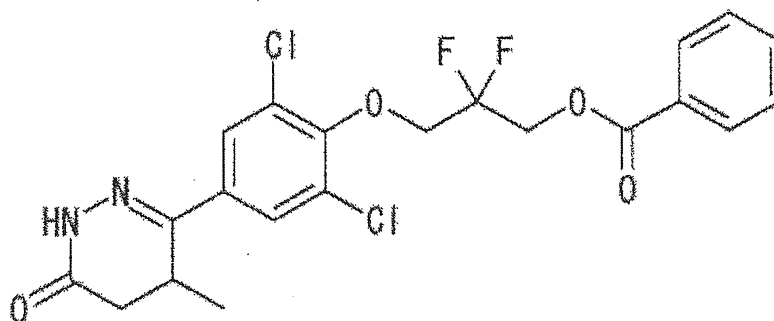


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,08-3,22 (1H, m), 4,67-4,87 (4H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,37-7,46 (1H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 7,68-7,74 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 168)

3-[2,6-Điclo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl benzoat

[Chất hóa học 181]

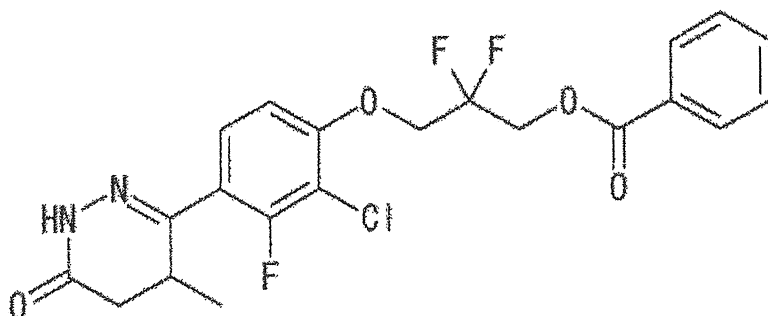


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,39-3,49 (1H, m), 4,56 (2H, t, $J = 12,8$ Hz), 4,86 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,68-7,76 (1H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 7,99-8,06 (2H, m), 11,12 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 169)

3-[2-Clo-3-flo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl benzoat

[Chất hóa học 182]

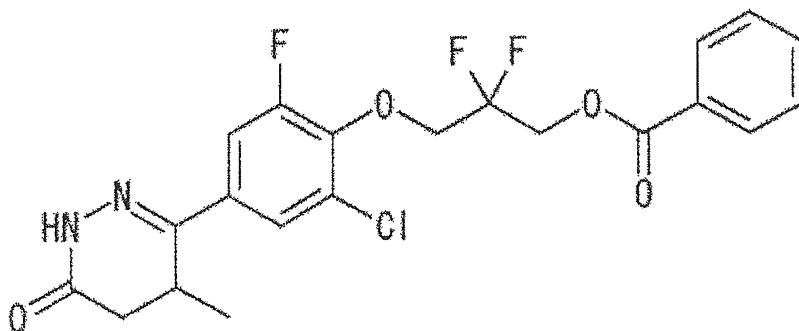


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,06-3,21 (1H, m), 4,67-4,91 (4H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,67-7,74 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 170)

3-[2-Chloro-6-fluoro-4-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-diflopropyl benzoat

[Chất hóa học 183]

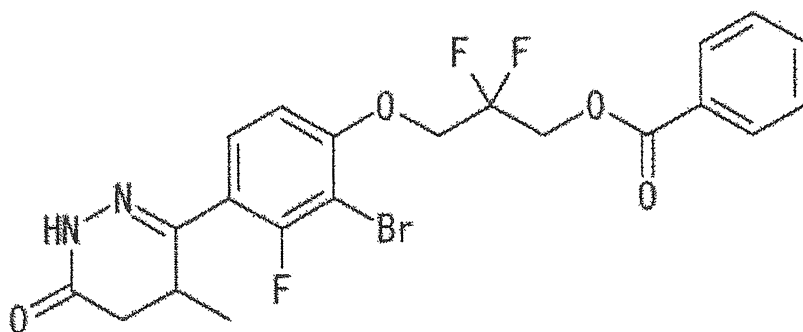


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 4,67 (2H, t, $J = 12,9$ Hz), 4,83 (2H, t, $J = 13,7$ Hz), 7,52-7,61 (2H, m), 7,64-7,75 (3H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 171)

3-[2-Bromo-3-fluoro-4-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-diflopropyl benzoat

[Chất hóa học 184]

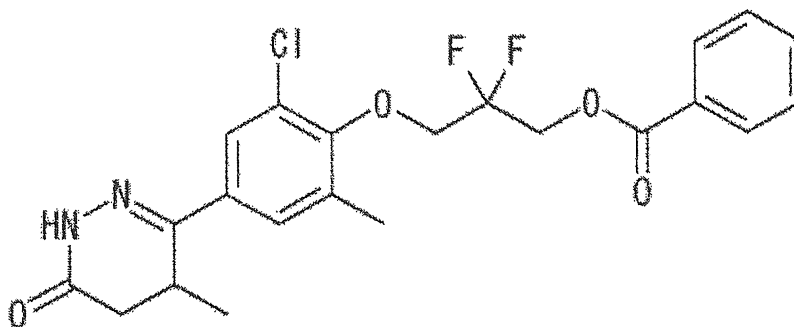


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,07-3,19 (1H, m), 4,75 (2H, t, $J = 12,6$ Hz), 4,84 (2H, t, $J = 13,9$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,53-7,64 (3H, m), 7,67-7,74 (1H, m), 7,98-8,04 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 172)

3-[2-Clo-6-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl benzoat

[Chất hóa học 185]

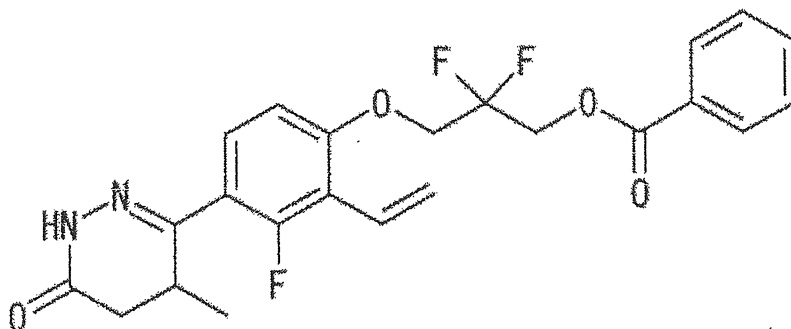


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,33 (3H, s), 2,68 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,27-3,43 (1H, m), 4,45 (2H, t, $J = 12,9$ Hz), 4,85 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,55-7,61 (2H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 7,67-7,69 (1H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 8,00-8,07 (2H, m), 11,01 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 173)

2,2-Điflo-3-[3-flo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)-2-vinylphenoxy]propyl benzoat

[Chất hóa học 186]

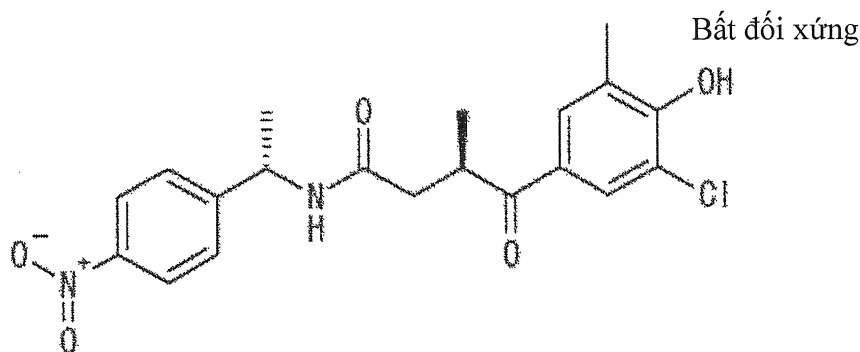


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,70-2,80 (1H, m), 3,19-3,31 (1H, m), 4,39 (2H, t, $J = 11,2$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 12,5$ Hz), 5,55-5,62 (1H, m), 5,97-6,05 (1H, m), 6,70-6,81 (2H, m), 7,37-7,49 (3H, m), 7,56-7,64 (1H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 8,51 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 174)

Sản xuất (3R)-4-(3-clo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-3-metyl-N-[(1S)-1-(4-nitrophenyl)etyl]-4-oxobutanamit

[Chất hóa học 187]



Bổ sung (S)-1-(4-nitrophenyl)etylamin hydroclorua (275 mg), trietylamin (0,189 ml), 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (208 mg), và 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua (260 mg) vào hỗn hợp của axit 4-(3-clo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoic (Ví dụ tham khảo 71, 317 mg) trong DMF (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Bổ sung natri bicarbonat bão hòa trong nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung

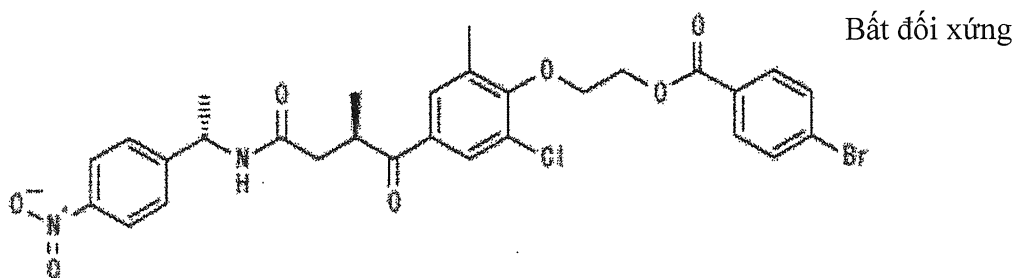
môi. Tinh chế chất đồng phân không đối quang thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 67 : 33 đến 25 : 75) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (206 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,18 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,44 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,30-2,38 (4H, m), 2,80 (1H, dd, $J = 14,9, 9,0$ Hz), 3,85-3,97 (1H, m), 5,07 (1H, quin, $J = 7,1$ Hz), 5,99 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,08 (1H, s), 7,41-7,48 (2H, m), 7,70 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,15-8,22 (2H, m).

(Ví dụ tham khảo 175)

Sản xuất 2-{2-clo-6-metyl-4-[(2R)-2-metyl-3-{[(1S)-1-(4-nitrophenyl)etyl]carbamoyl}propanoyl]phenoxy}etyl 4-bromobenzoat

[Chất hóa học 188]



Bổ sung 2-hydroxyetyl 4-bromobenzoat (162 mg) và triphenylphosphin (174 mg) vào hỗn hợp của (3R)-4-(3-clo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-3-metyl-N-[(1S)-1-(4-nitrophenyl)etyl]-4-oxobutanamit (Ví dụ tham khảo 174, 206 mg) trong THF (5,0 ml), và làm nguội hỗn hợp trên bề nước đá. Bổ sung từ từ bis(2-metoxetyl) azodicarboxylat (155 mg) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi, và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 67 : 33 đến 33 : 67) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (205 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,45 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,31-2,39 (4H, m), 2,82 (1H, dd, $J = 14,9, 9,3$ Hz), 3,85-3,96 (1H, m), 4,32-4,38 (2H, m), 4,64-4,70 (2H, m), 5,08 (1H, quin, $J = 7,1$ Hz), 5,96 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,71 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,87-7,93 (2H, m), 8,15-8,21 (2H, m).

Tái kết tinh hợp chất thu được từ etyl axetat/heptan để tạo ra tinh thể đơn lẻ của chúng. Theo phân tích cấu trúc tinh thể tia X của tinh thể đơn lẻ, hóa học lập thể ở vị trí thứ 3 của gốc butanamit của chúng được xác định là R.

<Dữ liệu tinh thể học>

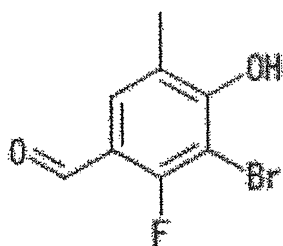
Công thức hợp phần: $C_{29}H_{28}BrClN_2O_7$, Khối lượng phân tử: 631,90, đơn nghiêng

Nhóm không gian $P2_1(\#4)$, $a = 4,7154(5)\text{\AA}$, $b = 20,026(2)\text{\AA}$, $c = 15,3231(18)\text{\AA}$, $V = 1433,7(3)\text{\AA}^3$, $Z = 2$, $D_c = 1,464\text{ g/cm}^3$, Yếu tố R = 0,1308

(Ví dụ tham khảo 176)

Sản xuất 3-bromo-2-flu-4-hydroxy-5-methylbenzaldehyt

[Chất hóa học 189]



Bổ sung pyridini bromua perbromua (8,44 g) vào dung dịch của 2-flu-4-hydroxy-5-methylbenzaldehyt (3,39 g) trong axit axetic (20 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 75°C trong thời gian một giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và thu gom chất kết tủa trên bộ lọc, rửa bằng nước, và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (4,77 g).

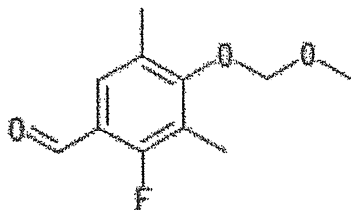
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,25 (3H, s), 7,59 (1H, dd, $J = 8,1, 0,7\text{ Hz}$), 10,02 (1H, s), 10,82 (1H, brs).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 28.

(Ví dụ tham khảo 177)

2-Flo-4-(metoxymetyloxy)-3,5-dimethylbenzaldehyt

[Chất hóa học 190]



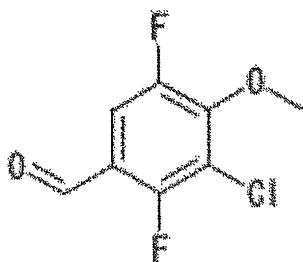
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,25 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,29 (3H, s), 3,62 (3H, s), 5,03 (2H, s), 7,55 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 10,27 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 30.

(Ví dụ tham khảo 178)

3-Clo-2,5-điflo-4-metoxibenzyaldehyt

[Chất hóa học 191]

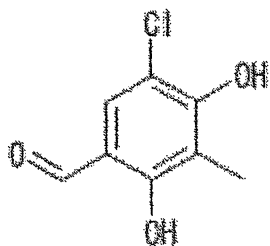


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,16 (3H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 11,4, 6,3$ Hz), 10,23 (1H, d, $J = 3,2$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 179)

Sản xuất 5-clo-2,4-đihydroxy-3-metylbenzyaldehyt

[Chất hóa học 192]



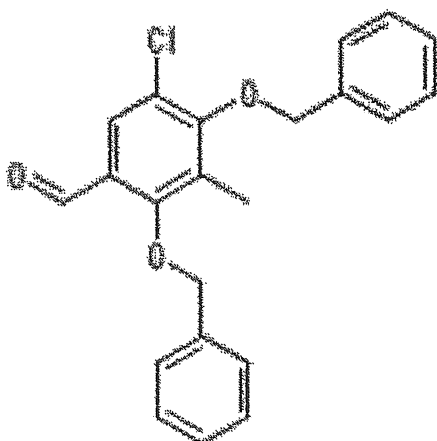
Bổ sung N-closucinimit (6,41 g) vào hỗn hợp của 2,4-dihydroxy-3-metylbenzaldehyt (6,09 g) trong đicloetan (80 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Loại bỏ dung môi, và hòa tan phần cặn trong etyl axetat. Rửa dung dịch bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 95 : 5 đến 74 : 26) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (6,76 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,07 (3H, d, $J = 0,6$ Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 9,77 (1H, s), 10,52 (1H, brs), 11,36 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 180)

Sản xuất 2,4-bis(benzyloxy)-5-clo-3-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 193]



Bổ sung kali cacbonat (15,0 g) và benzyl bromua (10,8 ml) vào hỗn hợp của 5-clo-2,4-dihydroxy-3-metylbenzaldehyt (Ví dụ tham khảo 179, 6,76 g) trong DMF (75 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (11,3 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,20 (3H, d, $J = 0,5$ Hz), 5,03 (2H, s), 5,05 (2H, s), 7,35-7,55 (10H, m), 7,66-7,67 (1H, m), 9,99 (1H, s).

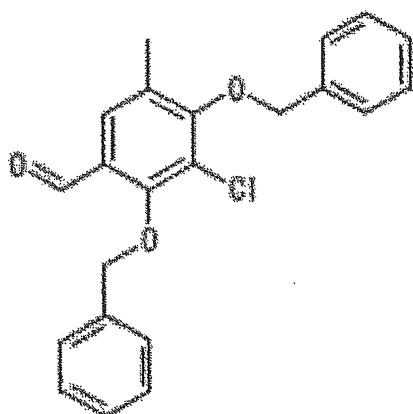
Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự

với Ví dụ tham khảo 180.

(Ví dụ tham khảo 181)

2,4-Bis(benzyloxy)-3-clo-5-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 194]

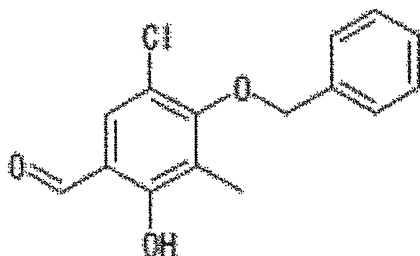


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,25 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 5,06 (2H, s), 5,14 (2H, s), 7,35-7,53 (10H, m), 7,58 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 10,05 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 182)

Sản xuất 4-benzyloxy-5-clo-2-hydroxy-3-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 195]



Bổ sung magie bromua (8,53 g) vào hỗn hợp của 2,4-bis(benzyloxy)-5-clo-3-metylbenzaldehyt (Ví dụ tham khảo 180, 11,33 g) trong toluen (140 ml) / đietyl ete (20 ml). Dưới khí argon, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian một giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung axit clohydric 1 M vào đó, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc,

và sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 95 : 5 đến 90 : 10 đến 75 : 25) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (4,26 g).

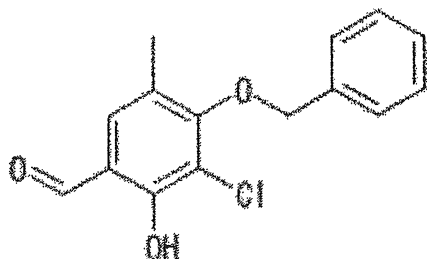
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 (3H, d, $J = 0,5$ Hz), 5,02 (2H, s), 7,34-7,53 (6H, m), 9,77 (1H, s), 11,37 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 182.

(Ví dụ tham khảo 183)

4-Benzyloxy-3-clo-2-hydroxy-5-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 196]



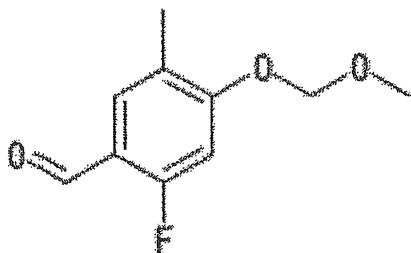
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,21 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 5,08 (2H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,36-7,53 (5H, m), 9,79 (1H, s), 11,57 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 32.

(Ví dụ tham khảo 184)

2-Flo-4-(metoxymetyloxy)-5-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 197]

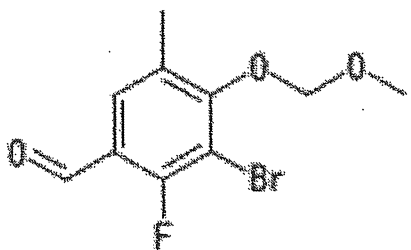


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,22 (3H, s), 3,49 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,85 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 8,1, 0,7$ Hz), 10,21 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 185)

3-Bromo-2-fluoro-4-(methoxymethoxy)-5-methylbenzaldehyde

[Chất hóa học 198]

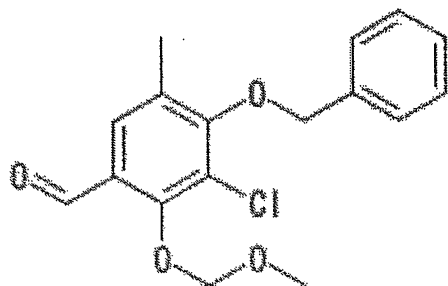


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,36-2,39 (3H, m), 3,66 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 7,7, 0,7$ Hz), 10,26 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 186)

4-Benzyloxy-3-chloro-2-(methoxymethoxy)-5-methylbenzaldehyde

[Chất hóa học 199]



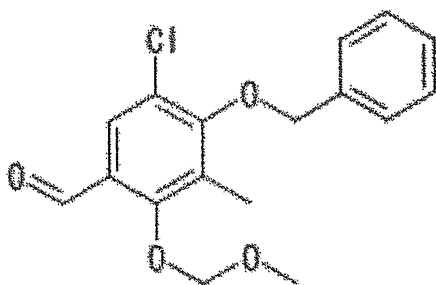
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,26 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 3,63 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,20 (2H, s),

7,34-7,51 (5H, m), 7,62-7,63 (1H, m), 10,27 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 187)

4-Benzyloxy-5-clo-2-(metoxymetyloxy)-3-metylbenzaldehyt

[Chất hóa học 200]



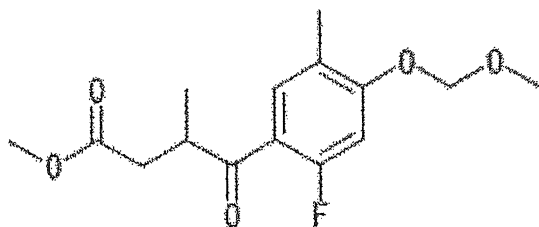
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,19 (3H, d, $J = 0,5$ Hz), 3,58 (3H, s), 5,03 (2H, s), 5,04 (2H, s), 7,34-7,50 (5H, m), 7,78-7,80 (1H, m), 10,20 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 41.

(Ví dụ tham khảo 188)

Metyl 4-[2-flo-4-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 201]

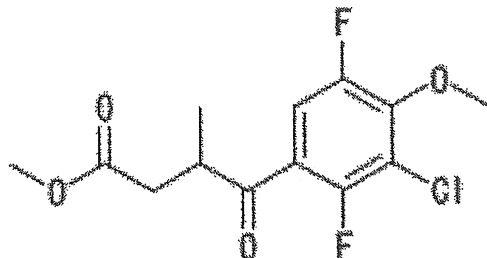


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,20 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J = 16,7$, 5,9 Hz), 2,94 (1H, ddd, $J = 16,7$, 8,4, 1,8 Hz), 3,49 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,73-3,84 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,83 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 189)

Metyl 4-(3-clo-2,5-điflo-4-metoxiphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 202]

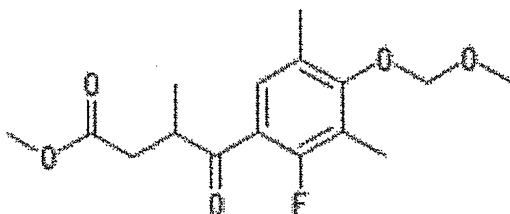


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,97 (1H, ddd, $J = 17,0, 9,1, 1,9$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,69-3,80 (1H, m), 4,12 (3H, d, $J = 3,1$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 12,1, 6,5$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 190)

Metyl 4-[2-flu-4-(metoxymetyloxy)-3,5-đimetylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 203]

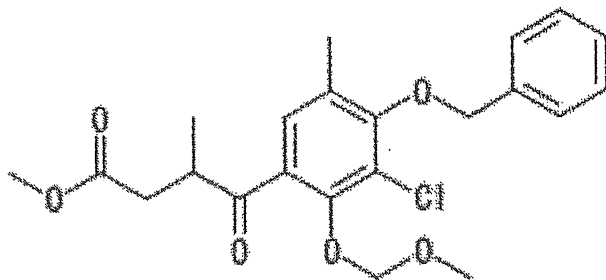


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 2,7$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,42 (1H, dd, $J = 16,7, 5,7$ Hz), 2,94 (1H, ddd, $J = 16,7, 8,4, 1,6$ Hz), 3,61 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,73-3,86 (1H, m), 5,00 (2H, s), 7,52 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 191)

Metyl 4-[4-benzyloxy-3-clo-2-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 204]

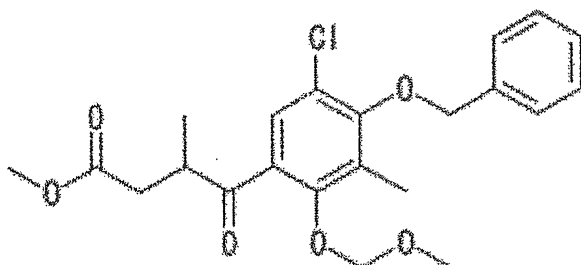


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (3H, d, $J = 0,6$ Hz), 2,40 (1H, dd, $J = 16,6, 6,1$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz), 3,57 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,82-3,92 (1H, m), 5,00 (2H, s), 5,08 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,13 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,32-7,33 (1H, m), 7,35-7,53 (5H, m).

(Ví dụ tham khảo 192)

Metyl 4-[4-benzyloxy-5-clo-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 205]



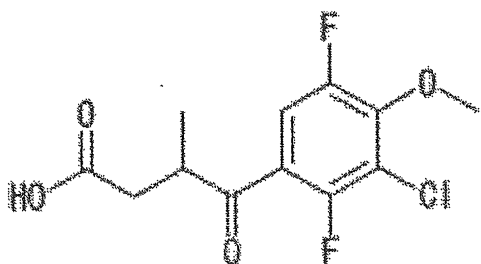
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,23 (3H, d, $J = 0,5$ Hz), 2,39 (1H, dd, $J = 16,7, 5,9$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 16,7, 8,1$ Hz), 3,50 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,76-3,87 (1H, m), 4,92 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,00 (2H, s), 7,34-7,52 (6H, m).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 63.

(Ví dụ tham khảo 193)

4-(3-Clo-2,5-điflo-4-metoxyphenyl)-3-metyl-4-oxobutanoic axit

[Chất hóa học 206]

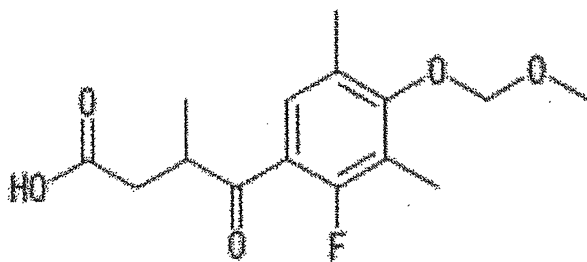


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 17,0, 5,1$ Hz), 2,71 (1H, ddd, $J = 17,0, 8,8, 1,2$ Hz), 3,57-3,69 (1H, m), 4,08 (3H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 12,2, 6,7$ Hz), 12,25 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 194)

Axit 4-[2-fluoro-4-(methoxymethoxy)-3,5-dimethylphenyl]-3-methyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 207]

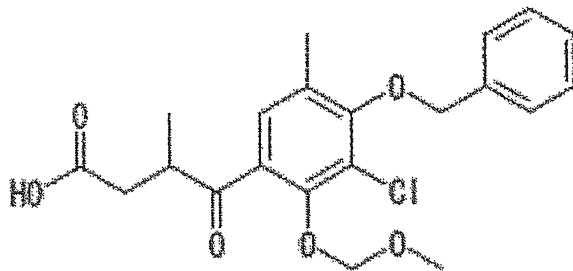


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,08 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,19 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,25 (3H, s), 2,37 (1H, dd, $J = 16,9, 5,3$ Hz), 2,69 (1H, ddd, $J = 16,9, 8,9, 1,3$ Hz), 3,52 (3H, s), 3,58-3,68 (1H, m), 5,04 (2H, s), 7,50 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 12,16 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 195)

Axit 4-[4-benzyloxy-3-chloro-2-(methoxymethoxy)-5-methylphenyl]-3-methyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 208]

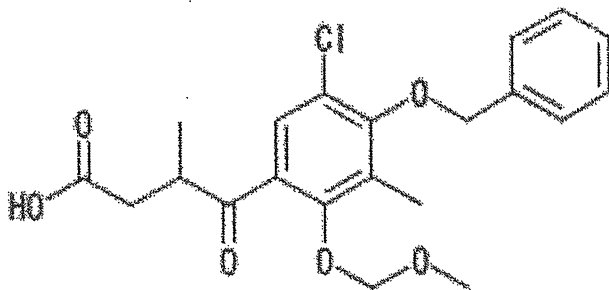


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (3H, s), 2,34 (1H, dd, $J = 16,7$, 6,0 Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7$, 7,7 Hz), 3,45 (3H, s), 3,67-3,77 (1H, m), 4,98-5,02 (3H, m), 5,04 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,34-7,56 (6H, m), 12,16 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 196)

Axit 4-[4-benzyloxy-5-clo-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-3-metyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 209]



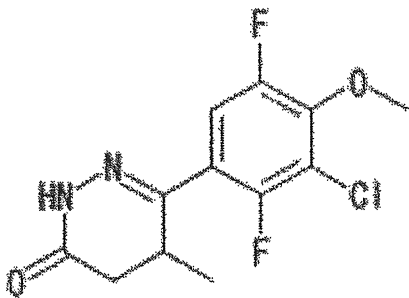
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,20 (3H, d, $J = 0,5$ Hz), 2,34 (1H, dd, $J = 16,8$, 5,9 Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,8$, 7,8 Hz), 3,40 (3H, s), 3,64-3,74 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,99 (2H, s), 7,36-7,53 (5H, m), 7,55-7,56 (1H, m), 12,22 (1H, brs).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 73.

(Ví dụ tham khảo 197)

6-(3-Clo-2,5-điflo-4-metoxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 210]

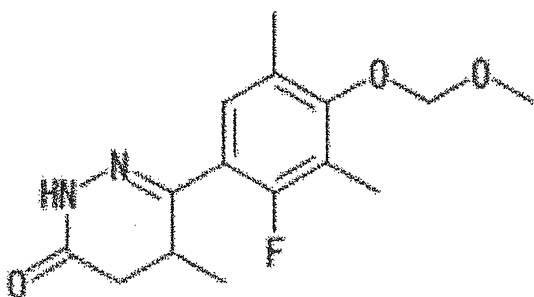


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 4,00 (3H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 12,3, 7,1$ Hz), 11,14 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 198)

6-[2-Flo-4-(metoxymetyloxy)-3,5-đimetylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 211]

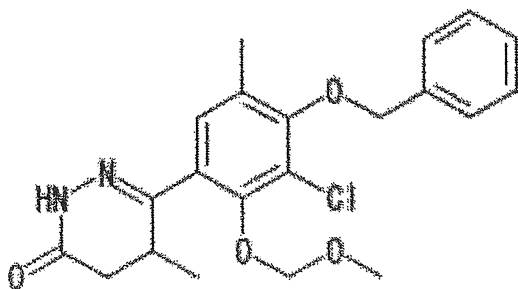


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,17 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,20-2,27 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 3,52 (3H, s), 5,00 (2H, s), 7,26 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 10,98 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 199)

6-[4-Benzyloxy-3-clo-2-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 212]

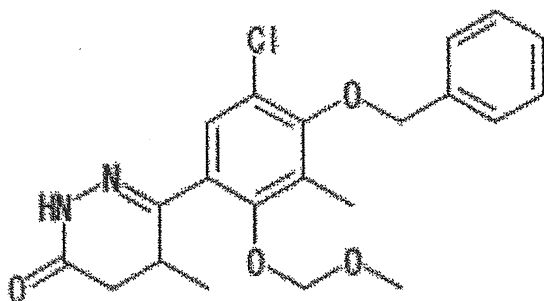


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,7, 5,4$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,11-3,23 (1H, m), 3,46 (3H, s), 4,96 (2H, s), 5,01-5,06 (2H, m), 7,18-7,19 (1H, m), 7,34-7,55 (5H, m), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 200)

6-[4-Benzyloxy-5-clo-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 213]

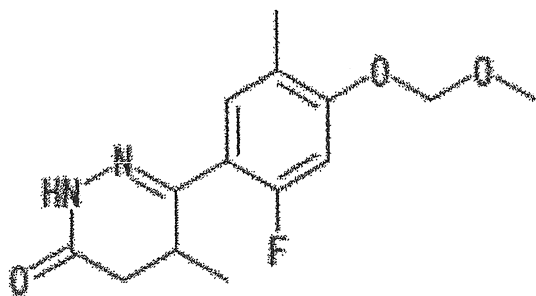


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,94 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,21 (3H, s), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 5,8$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 4,93 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,96 (2H, s), 7,29-7,31 (1H, m), 7,35-7,54 (5H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 201)

6-[2-Flo-4-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 214]



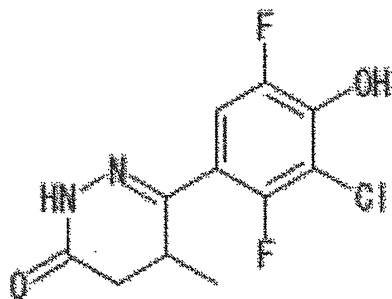
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,17 (3H, s), 2,22 (1H, dd, $J = 16,7$, 3,3 Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7$, 6,8 Hz), 3,10-3,18 (1H, m), 3,39 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 9,0$, 0,7 Hz), 10,95 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 92.

(Ví dụ tham khảo 202)

6-(3-Clo-2,5-điflo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 215]



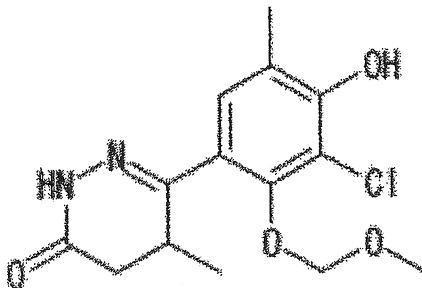
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,8$, 3,4 Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8$, 6,8 Hz), 3,10-3,21 (1H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 11,7$, 7,2 Hz), 11,05 (1H, s), 11,37 (1H, brs).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 98.

(Ví dụ tham khảo 203)

6-[3-Clo-4-hydroxy-2-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 216]

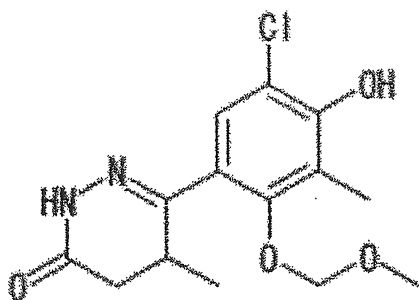


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,92 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,18 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,7, 5,1$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 3,44 (3H, s), 4,96 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,03-7,05 (1H, m), 9,50 (1H, brs), 10,86 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 204)

6-[5-Chloro-4-hydroxy-2-(methoxymethoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 217]



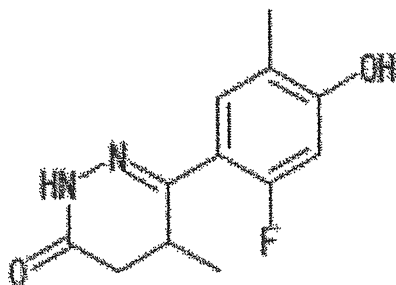
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,91 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,16 (3H, s), 2,23 (1H, dd, $J = 16,8, 5,4$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,8, 7,0$ Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,89 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,91 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,13-7,15 (1H, m), 9,54 (1H, s), 10,85 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 103.

(Ví dụ tham khảo 205)

6-(2-Chloro-4-hydroxy-5-methylphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 218]

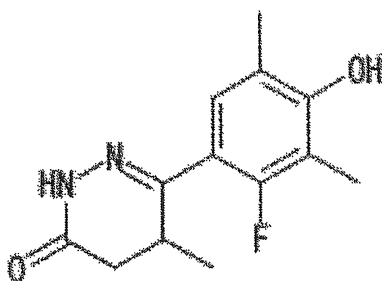


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,09 (3H, s), 2,20 (1H, dd, $J = 16,7$, 3,1 Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7$, 6,7 Hz), 3,08-3,16 (1H, m), 6,59 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 9,3$, 0,7 Hz), 10,19 (1H, brs), 10,87 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 206)

6-(2-Flu-4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 219]



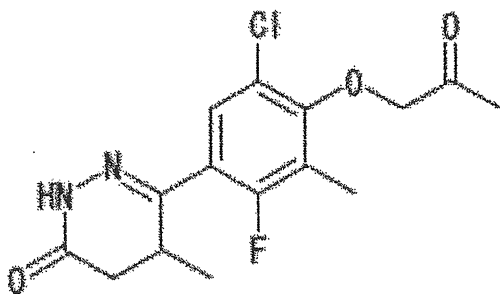
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,10 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,15 (3H, s), 2,20 (1H, dd, $J = 16,7$, 3,4 Hz), 2,63 (1H, dd, $J = 16,7$, 6,7 Hz), 3,05-3,16 (1H, m), 7,14 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 9,03 (1H, s), 10,87 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 107.

(Ví dụ tham khảo 207)

6-[5-Clo-2-flo-3-metyl-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 220]

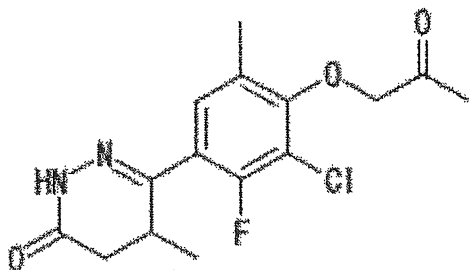


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,18 (3H, s), 2,21-2,29 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 4,72 (2H, s), 7,53 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 208)

6-[3-Clo-2-flo-5-metyl-4-(2-oxopoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 221]

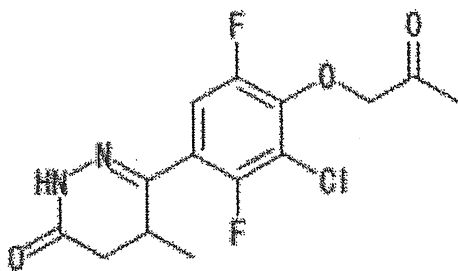


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,19 (3H, s), 2,22-2,30 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 4,73 (2H, s), 7,44 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 209)

6-[3-Clo-2,5-điflo-4-(2-oxopoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 222]

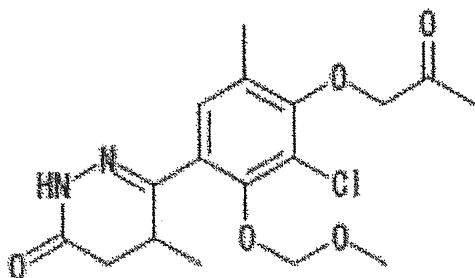


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,16 (3H, s), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8$, 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8$, 6,8 Hz), 3,12-3,21 (1H, m), 5,02-5,07 (2H, m), 7,53 (1H, dd, $J = 13,0$, 7,1 Hz), 11,13 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 210)

6-[3-Chloro-2-(metoxymetyloxy)-5-metyl-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 223]

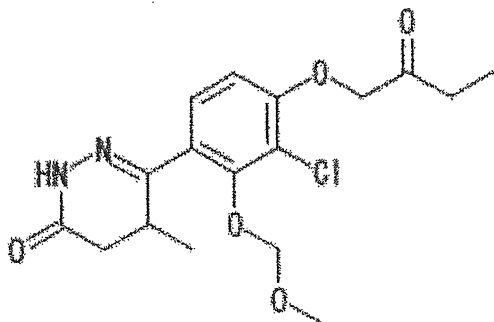


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,19 (3H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 16,8$, 5,6 Hz), 2,26 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8$, 6,9 Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,45 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,01 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,02 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,17-7,18 (1H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 211)

6-[3-Chloro-2-(metoxymetyloxy)-4-(2-oxobutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 224]

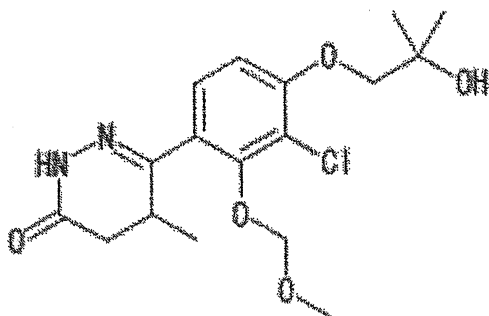


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,14 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 16,9, 4,6$ Hz), 2,69-2,85 (3H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,54 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,04 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,18 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,52 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 212)

Sản xuất 6-[3-clo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 225]



Khuấy hỗn hợp của 6-[3-clo-4-hydroxy-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 99, 130 mg), 1-clo-2-metyl-2-propanol (0,268 ml), và kali cacbonat (241 mg) trong etanol (2,0 ml)/nước (0,2 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 7 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào natri hydroxit trong nước, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Loại bỏ dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (130 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,39 (6H, s), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 4,8$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,01-

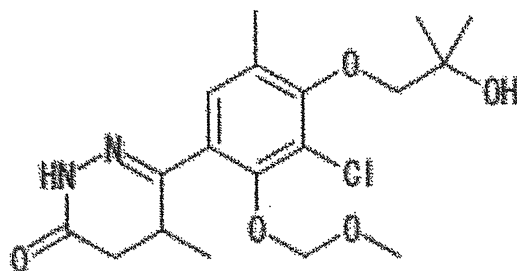
5,06 (1H, m), 5,14-5,20 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,44 (1H, brs).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 212.

(Ví dụ tham khảo 213)

6-[3-Clo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-2-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 226]

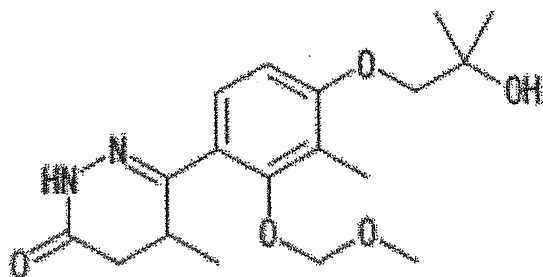


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,21-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,64 (1H, s), 5,00 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 5,02 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,15-7,16 (1H, m), 10,94 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 214)

6-[4-(2-Hydroxy-2-metylpropoxy)-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 227]

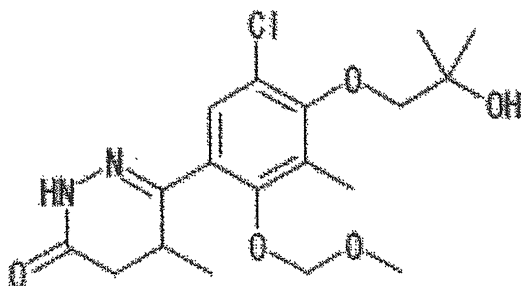


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,38 (6H, s), 2,16 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J = 17,1, 4,6$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,89 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,46 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 215)

6-[5-Chloro-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-2-(methoxymethoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 228]



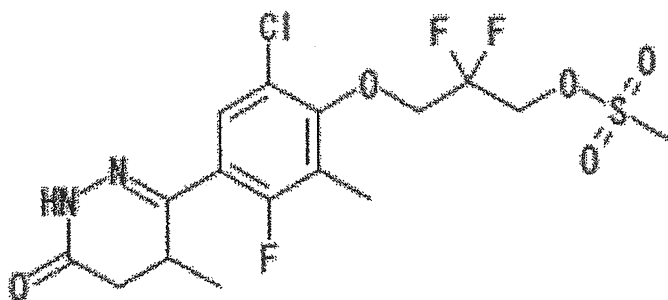
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,93 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,251 (1H, dd, $J = 16,8, 5,8$ Hz), 2,255 (3H, d, $J = 0,6$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,66 (1H, s), 4,92 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,24-7,25 (1H, m), 10,94 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 135.

(Ví dụ tham khảo 216)

3-[6-Chloro-3-fluoro-2-methyl-4-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-diflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 229]

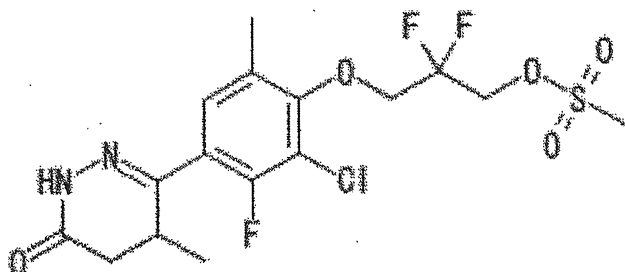


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,22-2,30 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,18 (1H, m), 3,34 (3H, s), 4,43 (2H, t, $J = 13,3$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 13,5$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 217)

3-[2-Chloro-3-fluoro-6-methyl-4-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-diflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 230]

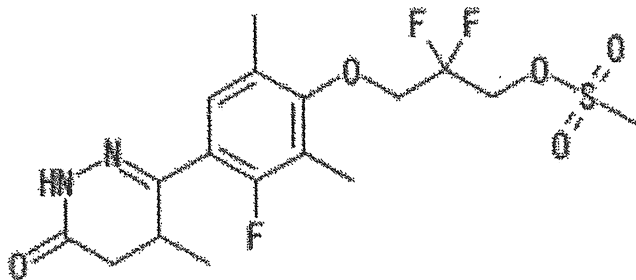


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,34 (3H, s), 4,44 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 13,5$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 11,10 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 218)

2,2-Điflo-3-[3-fluoro-2,6-đimetyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]propyl metansulfonat

[Chất hóa học 231]

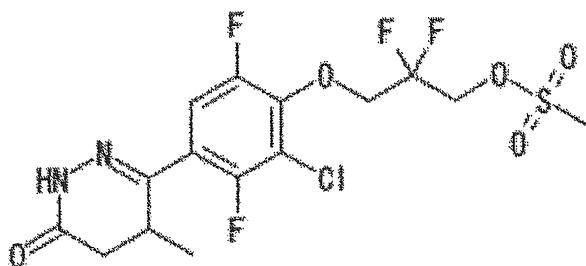


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,19 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz), 2,25 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,27 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 4,74 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,28 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 11,00 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 219)

3-[2-Clo-3,6-điflo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl metansulfonat

[Chất hóa học 232]



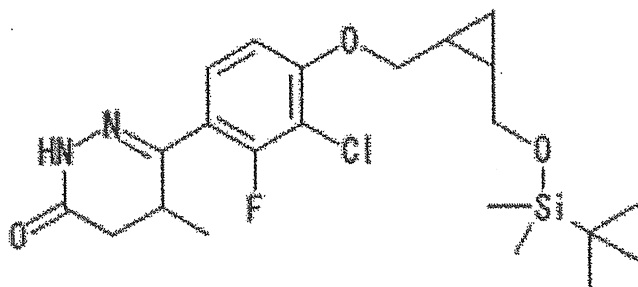
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,27 (1H, dd, $J = 16,9, 3,8$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,13-3,22 (1H, m), 3,31 (3H, s), 4,60-4,78 (4H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 12,0, 7,0$ Hz), 11,17 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 144.

(Ví dụ tham khảo 220)

6-(4-{[(1S*,2R*)-2-(tert-Butyldimetylsilyloxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-3-clo-2-flophenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 233]

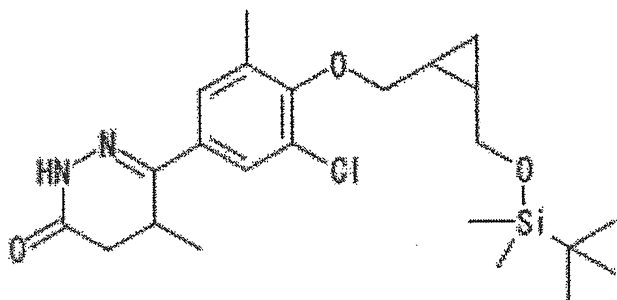


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,49 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 0,85-0,95 (10H, m), 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,25-1,37 (1H, m), 1,38-1,49 (1H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 17,1, 3,2$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,1, 6,7$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,81-3,88 (1H, m), 4,13-4,23 (2H, m), 6,73-6,79 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 8,53 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 221)

6-(4-{\{[(1S*,2R*)-2-(tert-Butylđimetylsilyloxymethyl)xyclopropyl]metoxy\}-3-clo-5-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 234]

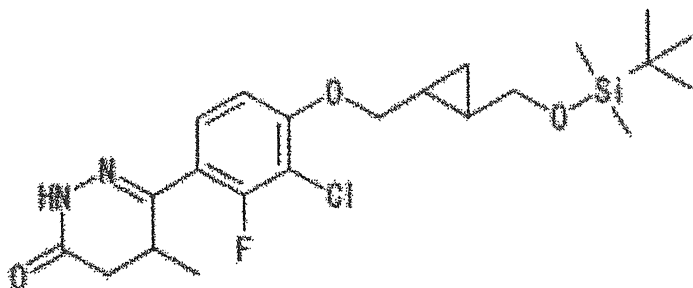


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,046 (3H, s), 0,054 (3H, s), 0,38-0,45 (1H, m), 0,87-0,94 (10H, m), 1,22-1,34 (4H, m), 1,39-1,51 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,71 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,94 (1H, dd, $J = 10,4, 7,9$ Hz), 4,12 (1H, dd, $J = 10,4, 7,4$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,54 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 222)

6-(4-{\{[(1S*,2S*)-2-(tert-Butylđimetylsilyloxymethyl)xyclopropyl]metoxy\}-3-clo-2-flophenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 235]

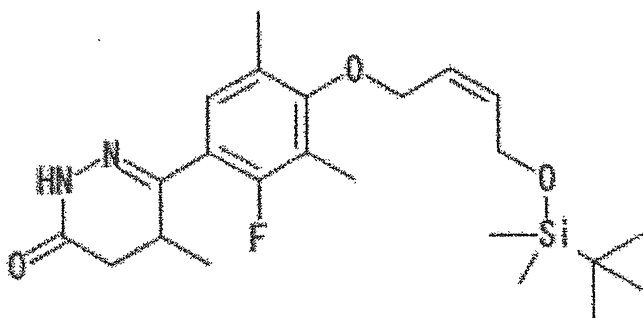


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,58-0,70 (2H, m), 0,89 (9H, s), 1,08-1,17 (1H, m), 1,18-1,29 (4H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,52-3,66 (2H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 6,71-6,79 (1H, m), 7,44 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,51 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 223)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyl dimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-2-fluoro-3,5-dimethylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 236]

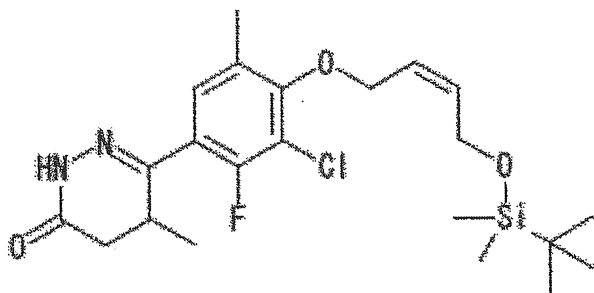


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,20 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,22 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,26 (3H, s), 2,43 (1H, dd, $J = 17,0, 3,4$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,32 (1H, m), 4,21-4,28 (2H, m), 4,42 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,72-5,86 (2H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,47 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 224)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyl dimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-3-chloro-2-fluoro-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 237]

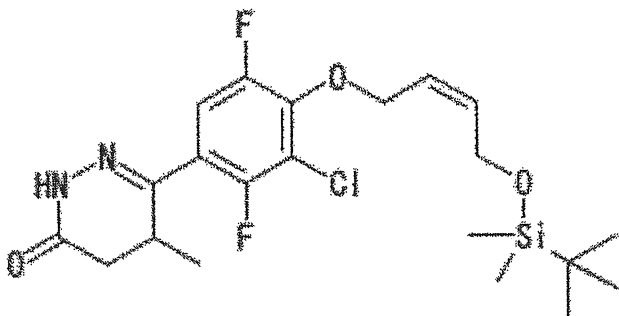


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,21 (3H, dd, $J = 7,2, 0,6$ Hz), 2,27-2,30 (3H, m), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 3,4$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,31 (1H, m), 4,25-4,28 (2H, m), 4,59-4,63 (2H, m), 5,74-5,87 (2H, m), 7,31 (1H, dd, $J = 8,3, 0,7$ Hz), 8,52 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 225)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-butenyloxy]-3-chloro-2,5-difluorophenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 238]

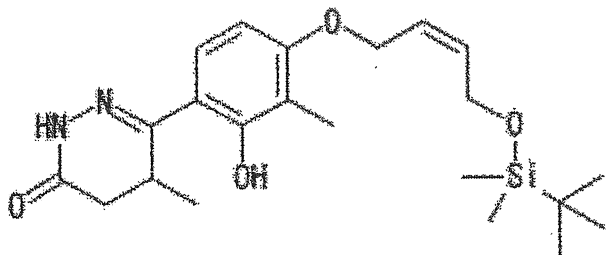


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,22 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 17,0, 3,1$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,0, 6,8$ Hz), 3,25-3,34 (1H, m), 4,25-4,29 (2H, m), 4,82-4,86 (2H, m), 5,71-5,84 (2H, m), 7,34 (1H, dd, $J = 11,7, 7,0$ Hz), 8,55 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 226)

6-{4-[(Z)-4-(tert-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-butenyloxy]-2-hydroxy-3-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 239]

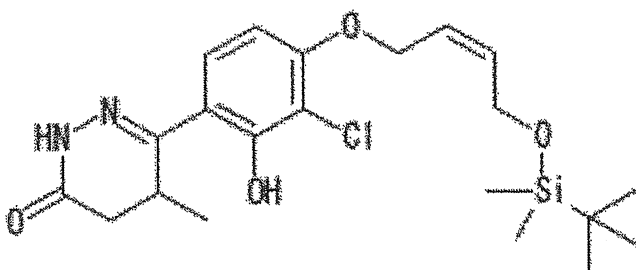


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,09 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,29 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,14 (3H, s), 2,47-2,53 (1H, m), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,40-3,51 (1H, m), 4,30-4,35 (2H, m), 4,67-4,71 (2H, m), 5,69-5,80 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21-7,28 (1H, m), 8,38 (1H, s), 11,90 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 227)

6-[4-[(Z)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-3-clo-2-hydroxyphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 240]

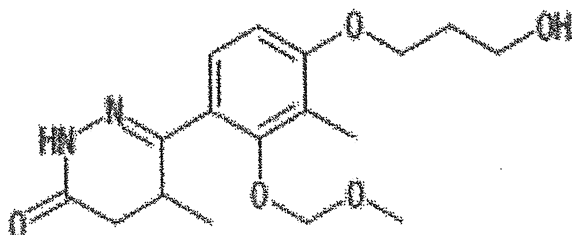


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,12 (6H, s), 0,95 (9H, s), 1,33 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 2,52-2,59 (1H, m), 2,78 (1H, dd, $J = 17,1, 6,6$ Hz), 3,41-3,53 (1H, m), 4,34-4,40 (2H, m), 4,80-4,86 (2H, m), 5,72-5,86 (2H, m), 6,58 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,40-8,53 (1H, m), 12,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

(Ví dụ tham khảo 228)

Sản xuất 6-[4-(3-hydroxypropoxy)-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 241]



Bổ sung bis(2-metoxymetyl) azodicarboxylat (771 mg) vào hỗn hợp của 6-[4-hydroxy-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihiđro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 98, 611 mg), 3-(tert-butyldimetylsilyloxy)propan-1-ol (627 mg), và triphenylphosphin (864 mg) trong THF (12 ml) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi, và sau đó tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 85 : 15 đến 35 : 65) để thu được dầu màu vàng nhạt (1,04 g). Hòa tan dầu trong THF (10 ml), bổ sung tetrabutylamonium florua (dung dịch THF 1,0 M, 2,76 ml) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước vào phân cận, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50 đến 0 : 100) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất vô định hình không màu (635 mg).

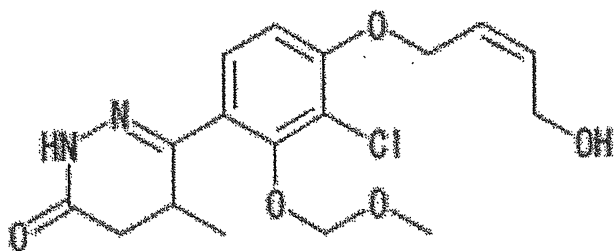
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,77-1,85 (1H, m), 2,09 (2H, quin, J = 6,0 Hz), 2,19 (3H, s), 2,41 (1H, dd, J = 17,1, 4,6 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 17,1, 7,0 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,87-3,91 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,98 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, brs).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 228.

(Ví dụ tham khảo 229)

6-[3-Clo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-
dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 242]

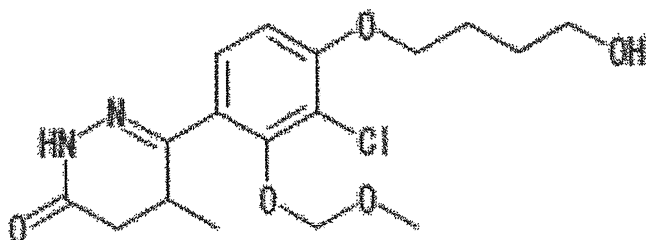


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,63-1,68 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 4,8$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,31-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,29-4,35 (2H, m), 4,72-4,77 (2H, m), 5,02 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,83-5,96 (2H, m), 6,78 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,52 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 230)

6-[3-Chloro-4-(4-hydroxybutoxy)-2-(methoxymethoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 243]

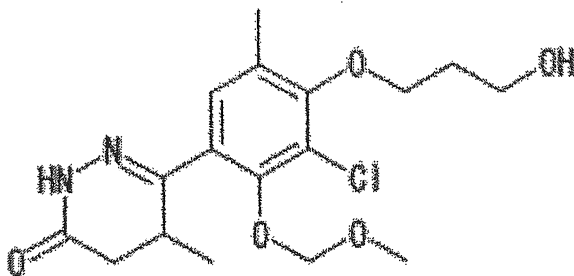


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,50-1,54 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 4,8$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,74-3,79 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,01 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,45 (1H, brs).

(Ví dụ tham khảo 231)

6-[3-Chloro-4-(3-hydroxypropoxy)-2-(methoxymethoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 244]



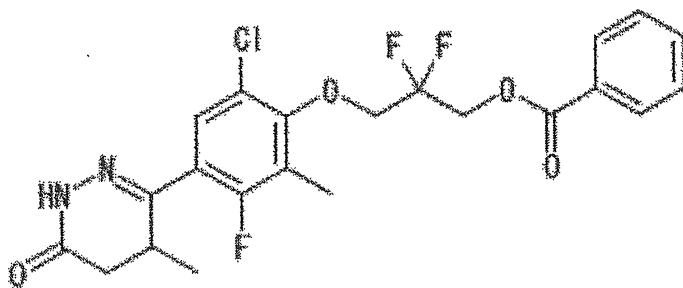
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,08 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,90 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 2,07-2,13 (2H, m), 2,30 (3H, d, $J = 0,7$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 4,9$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,30-3,39 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,97 (2H, td, $J = 5,9, 5,5$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 5,12 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 8,49 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 166.

(Ví dụ tham khảo 232)

3-[6-Chloro-3-fluoro-2-methyl-4-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-difluoropropyl benzoat

[Chất hóa học 245]

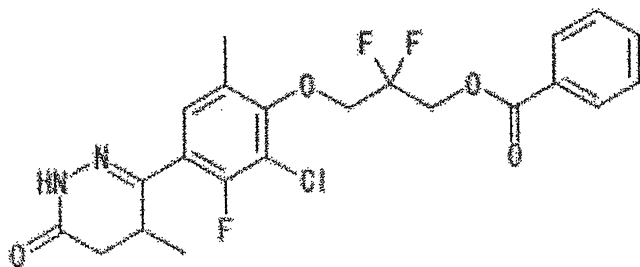


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,20-2,30 (1H, m), 2,24 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 4,51 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 4,85 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,52-7,62 (3H, m), 7,70-7,75 (1H, m), 8,00-8,07 (2H, m), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 233)

3-[2-Chloro-3-fluoro-6-methyl-4-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-difluoropropyl benzoat

[Chất hóa học 246]

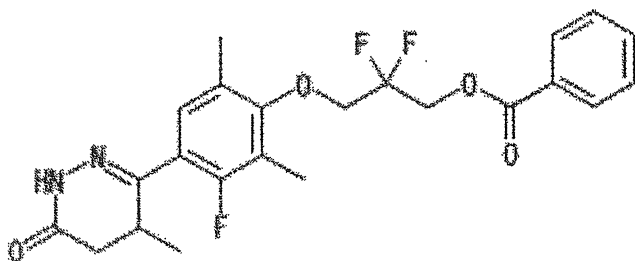


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 4,52 (2H, t, $J = 13,1$ Hz), 4,85 (2H, t, $J = 13,6$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,55-7,62 (2H, m), 7,69-7,76 (1H, m), 8,01-8,07 (2H, m), 11,10 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 234)

2,2-Điflo-3-[3-flo-2,6-đimetyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]propyl benzoat

[Chất hóa học 247]

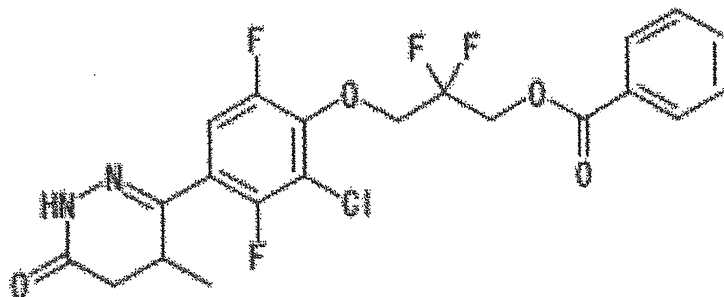


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,18 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,24 (1H, dd, $J = 16,7, 3,9$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,06-3,16 (1H, m), 4,36 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 4,84 (2H, t, $J = 13,7$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,69-7,75 (1H, m), 8,02-8,08 (2H, m), 11,00 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 235)

3-[2-Clơ-3,6-điflo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl benzoat

[Chất hóa học 248]

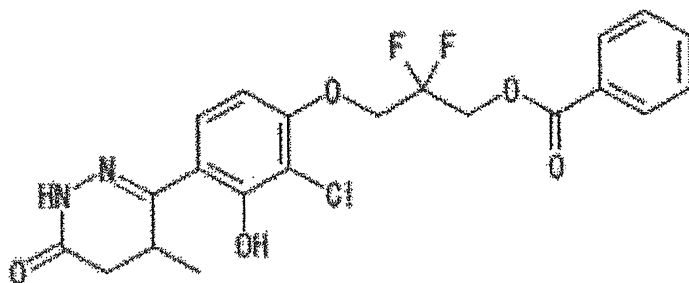


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,27 (1H, dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,11-3,21 (1H, m), 4,75 (2H, t, $J = 13,0$ Hz), 4,83 (2H, t, $J = 13,7$ Hz), 7,52-7,65 (3H, m), 7,68-7,75 (1H, m), 7,97-8,05 (2H, m), 11,17 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 236)

Sản xuất 3-[2-clo-3-hydroxy-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-điflopropyl benzoat

[Chất hóa học 249]



Khuấy huyền phù của 6-[3-clo-4-hydroxy-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 99, 350 mg), 2,2-điflo-3-(metylsulfonyloxy)propyl metansulfonat (943 mg), và xesi cacbonat (1,53 g) trong NMP (2,0 ml) ở nhiệt độ 150°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50 đến 0 : 100) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất trung gian mong muốn. Khuấy dung dịch của hỗn hợp thu được và natri benzoat (121 mg) trong NMP (2,0 ml) ở nhiệt độ 180°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng

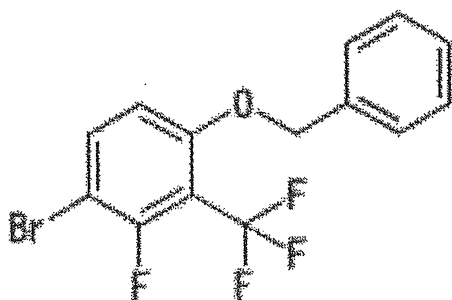
nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 67 : 33 đến 33 : 67) và sau đó bằng sắc ký cột diol silicagel (heptan : etyl axetat = từ 75 : 25 đến 33 : 67) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (38 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,53 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,75 (1H, dd, $J = 16,6, 6,6$ Hz), 3,38-3,43 (1H, m), 4,42 (2H, t, $J = 11,2$ Hz), 4,48 (2H, t, $J = 12,7$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,41-7,48 (2H, m), 7,55-7,63 (1H, m), 8,00-8,06 (2H, m), 9,10 (1H, s), 12,54 (1H, s).

(Ví dụ tham khảo 237)

Sản xuất 4-benzyloxy-1-bromo-2-fluor-3-(triflometyl)benzen

[Chất hóa học 250]



Dưới khí argon, bổ sung từng giọt lithi điisopropylamit (2,0 M, dung dịch hỗn hợp của THF/heptan/etylbenzen, 13,6 ml) vào hỗn hợp của 4-benzyloxy-1-bromo-2-flobenzen (6,10 g) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ -78°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút, và sau đó bổ sung iot (6,61 g) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri thiosulfat trong nước, natri bicacbonat bão hòa trong nước, và sau đó là nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 95 : 5 đến 91 : 9), và sau đó rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với heptan để thu được chất rắn màu trắng (5,12 g). Hòa tan chất rắn màu trắng (5,12 g) trong NMP (40 ml), và sau đó bổ sung metyl điflo(flosulfonyl)axetat (12,8 ml) và đồng iotua (4,79 g) vào đó. Dưới khí argon, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ

trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào đó, và sau đó lọc hỗn hợp qua miếng Xelit. Rửa lớp hữu cơ đã tách riêng bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 100 : 0 đến 83 : 17) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (3,93 g).

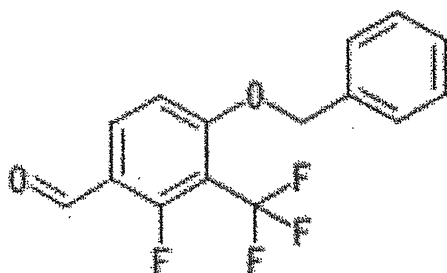
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,17 (2H, s), 6,74 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31-7,43 (5H, m), 7,57-7,63 (1H, m).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 20.

(Ví dụ tham khảo 238)

4-Benzyloxy-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzaldehyt

[Chất hóa học 251]



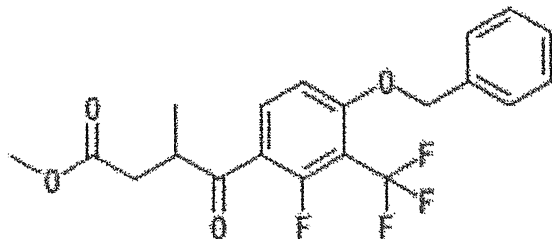
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,28 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,32-7,45 (5H, m), 8,01 (1H, dd, $J = 8,8, 7,9$ Hz), 10,25 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 41.

(Ví dụ tham khảo 239)

Metyl 4-[4-benzyloxy-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-metyl-4-oxobutanoat

[Chất hóa học 252]



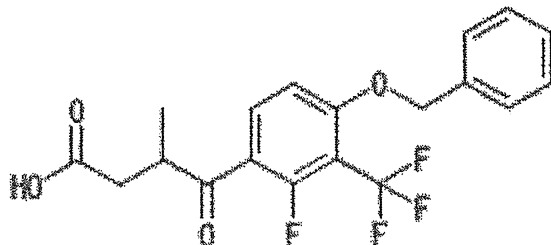
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, dd, $J = 7,0, 0,9$ Hz), 2,44 (1H, dd, $J = 16,8, 5,2$ Hz), 2,95 (1H, ddd, $J = 16,8, 8,9, 1,8$ Hz), 3,64 (3H, s), 3,69-3,79 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,91 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,31-7,44 (5H, m), 7,96-8,03 (1H, m).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 63.

(Ví dụ tham khảo 240)

Axit 4-[4-benzyloxy-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-methyl-4-oxobutanoic

[Chất hóa học 253]



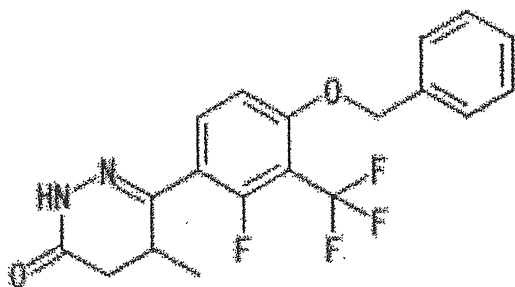
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 17,0, 5,3$ Hz), 2,71 (1H, ddd, $J = 17,0, 9,0, 0,9$ Hz), 3,55-3,67 (1H, m), 5,39 (2H, s), 7,32-7,49 (6H, m), 8,05-8,13 (1H, m), 12,20 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 83.

(Ví dụ tham khảo 241)

6-[4-Benzyloxy-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 254]



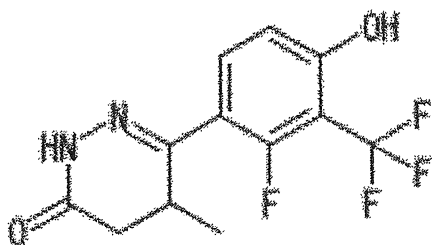
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 4,2$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,05-3,19 (1H, m), 5,34 (2H, s), 7,28 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,32-7,50 (5H, m), 7,77-7,87 (1H, m), 11,05 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ tham khảo 98.

(Ví dụ tham khảo 242)

6-[2-fluoro-4-hydroxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 255]

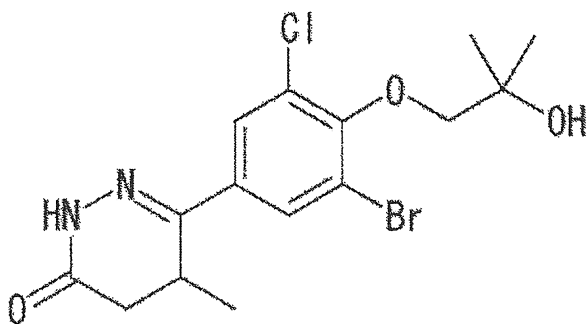


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,04-3,15 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,61-7,68 (1H, m), 10,99 (1H, s), 11,40 (1H, brs).

(Ví dụ 1)

Sản xuất 6-[3-bromo-5-clo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 256]



Bổ sung 1-clo-2-metyl-2-propanol (0,388 ml) và kali cacbonat (522 mg) vào hỗn hợp của 6-(3-bromo-5-clo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 87, 300 mg) được hòa tan trong etanol-nước (4 : 1, 10 ml). Làm hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 8 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 67 : 33 đến 33 : 67). Tái kết tinh chất rắn thu được từ 2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (107 mg).

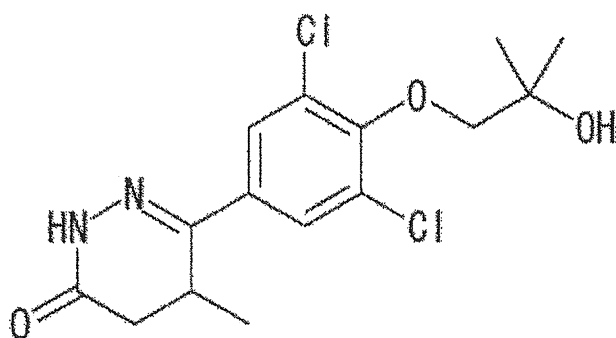
Điểm nóng chảy : 176,6-178,2°C

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1.

(Ví dụ 2)

6-[3,5-Điclo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 257]



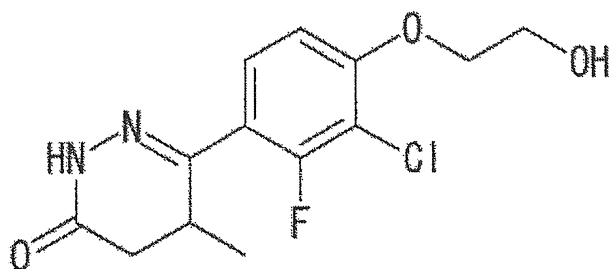
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,29 (6H, s), 2,24 (1H, d, J = 16,7

Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,37-3,49 (1H, m), 3,75 (2H, s), 4,68 (1H, brs), 7,82 (2H, s), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ 3)

6-[3-Clo-2-flo-4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 258]

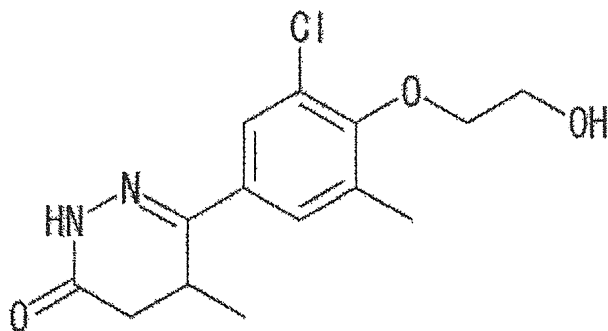


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,5$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,76 (2H, dt, $J = 5,4, 5,0$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,91 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 8,9, 1,5$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,01 (1H, s).

(Ví dụ 4)

6-[3-Clo-4-(2-hydroxyetoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 259]

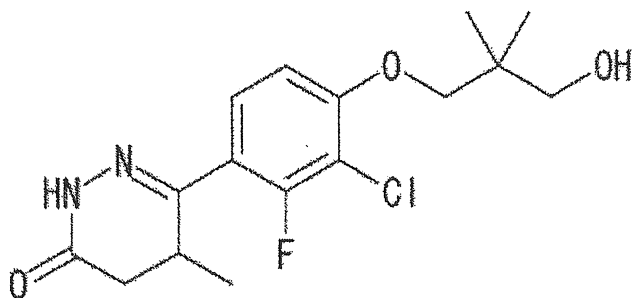


Điểm nóng chảy: 157,4-157,6°C

(Ví dụ 5)

Sản xuất 6-[3-clo-2-flo-4-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 260]



Khuấy huyền phù của 6-(3-clo-2-flo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 89, 302 mg), 3-bromo-2,2-dimetyl-1-propanol (0,434 ml), và xesi cacbonat (767 mg) trong NMP (3 ml) ở nhiệt độ 130°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian một giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột amino silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50 đến 0 : 100 đến etyl axetat : metanol = 90 : 10), và cô các phân đoạn mong muốn. Kết tinh phần cặn từ etyl axetat, và thu gom chất kết tủa trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (37 mg).

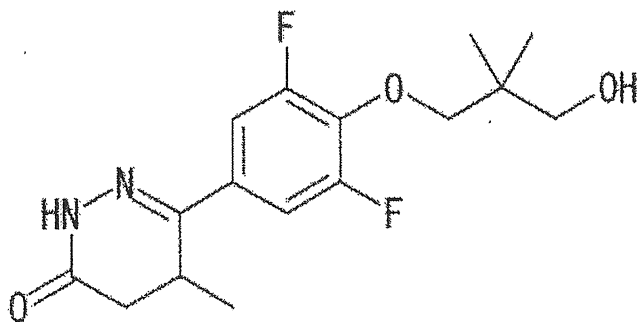
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,11-3,18 (1H, m), 3,31 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,86 (2H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,8, 1,5 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,01 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 5.

(Ví dụ 6)

6-[3,5-Điflo-4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 261]

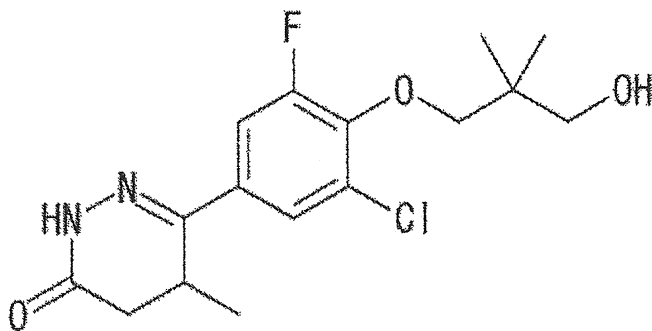


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,93 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,27 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 3,34-3,42 (1H, m), 3,92 (2H, s), 4,62 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,44-7,57 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ví dụ 7)

6-[3-Clo-5-flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimetylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 262]

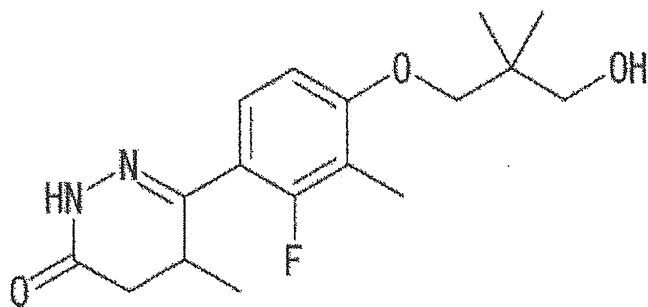


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,29-3,34 (2H, m), 3,36-3,46 (1H, m), 3,92 (2H, d, $J = 1,7$ Hz), 4,61 (1H, brs), 7,63 (1H, dd, $J = 12,8, 2,1$ Hz), 7,66-7,68 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 8)

6-[2-Flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimetylpropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 263]

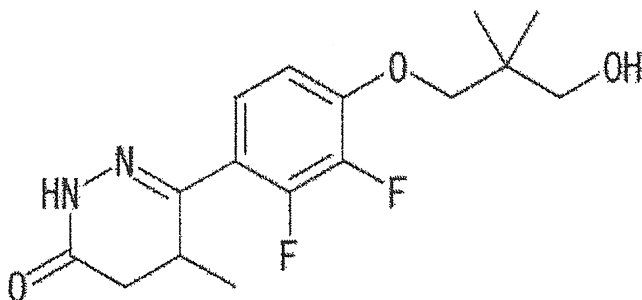


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,95 (6H, s), 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,11 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,07-3,16 (1H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,63 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 10,91 (1H, s).

(Ví dụ 9)

6-[2,3-Điflo-4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 264]

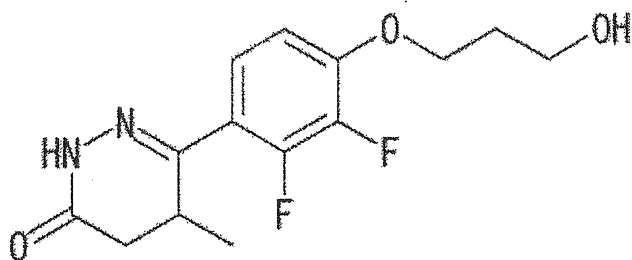


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,94 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,3$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,10-3,22 (1H, m), 3,28 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 3,85 (2H, s), 4,67 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,03-7,14 (1H, m), 7,30-7,45 (1H, m), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 10)

6-[2,3-Điflo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 265]

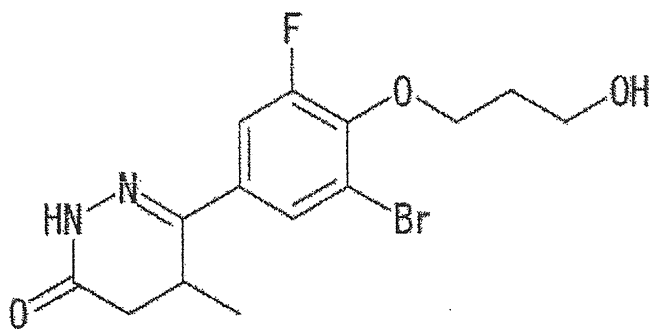


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,84-1,95 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,3$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,23 (1H, m), 3,49-3,64 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,59 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,03-7,15 (1H, m), 7,34-7,44 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ 11)

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 266]

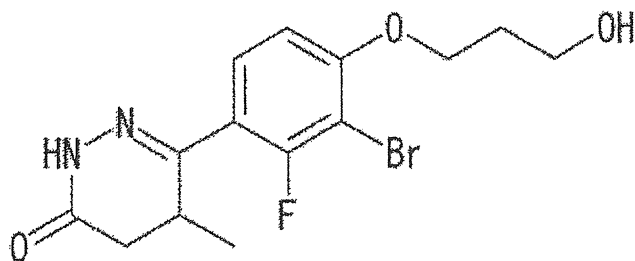


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,82-1,92 (2H, m), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,55-3,64 (2H, m), 4,16-4,24 (2H, m), 4,54 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 12,7, 2,1$ Hz), 7,82 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ 12)

6-[3-Bromo-2-fluoro-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 267]

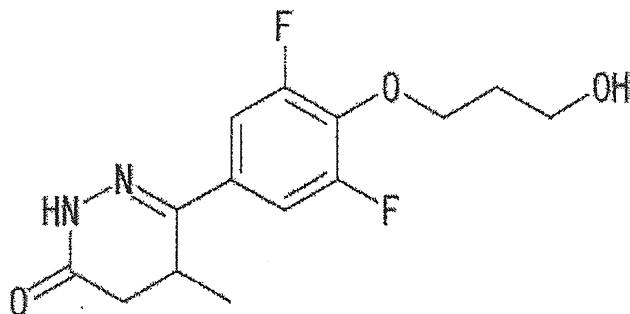


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,85-1,95 (2H, m), 2,24 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,58 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 8,9, 1,0$ Hz), 7,58 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 13)

6-[3,5-Điflo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 268]



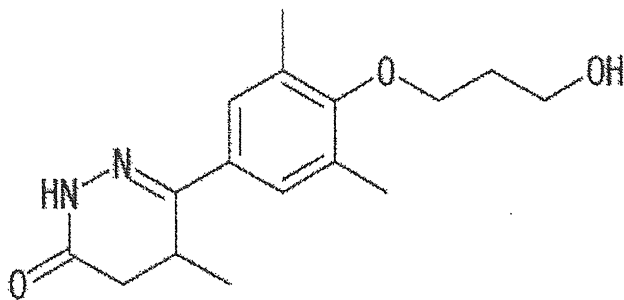
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,77-1,89 (2H, m), 2,24 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,33-3,47 (1H, m), 3,51-3,62 (2H, m), 4,23 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,53 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,45-7,61 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 14)

6-[4-(3-Hydroxypropoxy)-3,5-dimetylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-

on

[Chất hóa học 269]

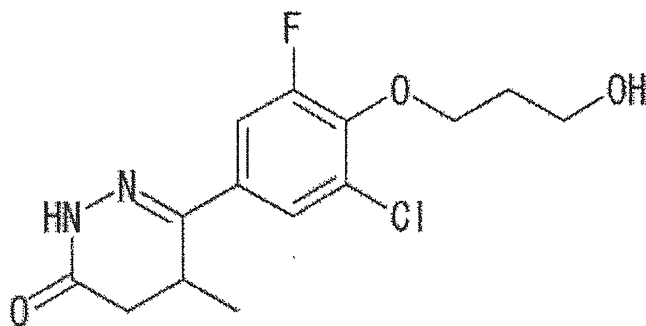


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,84-1,93 (2H, m), 2,21 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,24 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,30-3,40 (1H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,82 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,50 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

(Ví dụ 15)

6-[3-Chloro-5-fluoro-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 270]

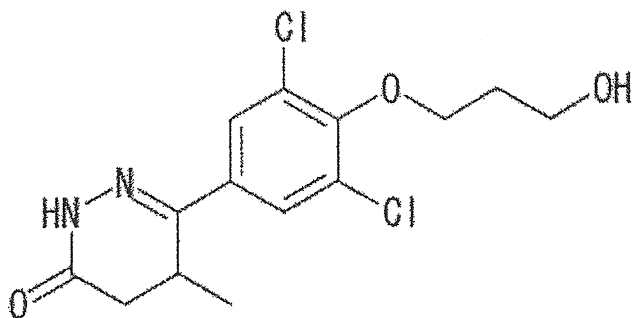


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,80-1,92 (2H, m), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 7,0$ Hz), 3,35-3,47 (1H, m), 3,52-3,64 (2H, m), 4,14-4,26 (2H, m), 4,53 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,60-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 16)

6-[3,5-Đicloro-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 271]

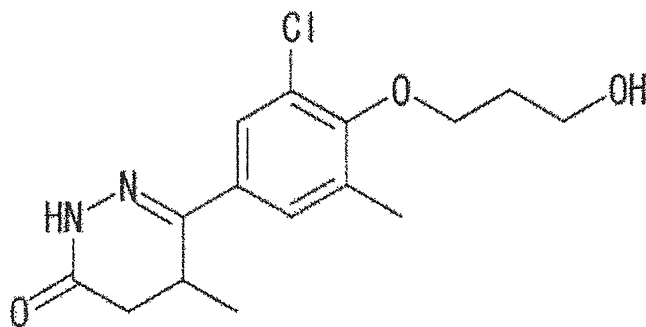


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,87-1,98 (2H, m), 2,23 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,36-3,49 (1H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,53 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ 17)

6-[3-Chloro-4-(3-hydroxypropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 272]

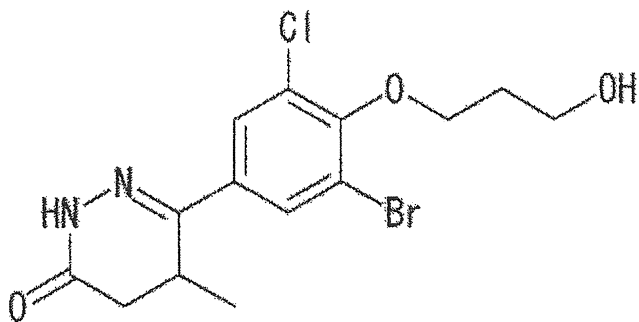


Điểm nóng chảy: 129,7-132,6°C

(Ví dụ 18)

6-[3-Bromo-5-chloro-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 273]



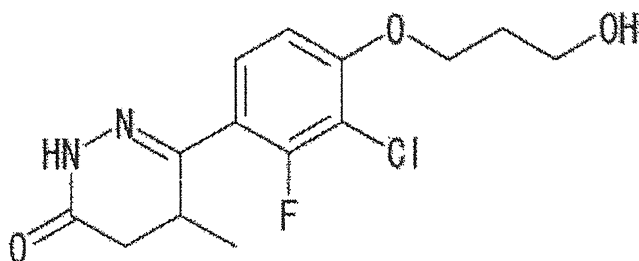
Điểm nóng chảy: 153,0-156,6°C

(Ví dụ 19)

6-[3-Clo-2-flo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-

on

[Chất hóa học 274]



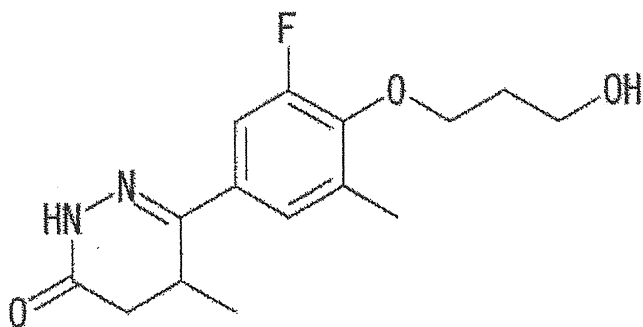
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,87-1,93 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,5$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 3,56-3,62 (2H, m), 4,21 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,59 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 20)

6-[3-Flo-4-(3-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-

3-on

[Chất hóa học 275]

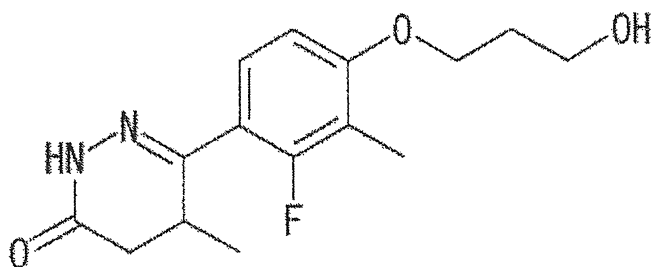


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,80-1,90 (2H, m), 2,22 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,27 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,31-3,41 (1H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 4,06-4,13 (2H, m), 4,52 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ 21)

6-[2-fluoro-4-(3-hydroxypropoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 276]

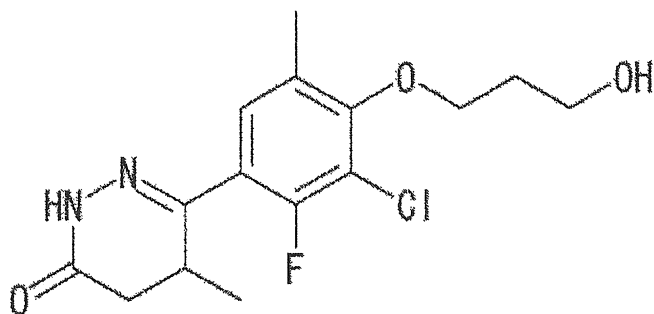


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,84-1,93 (2H, m), 2,08 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 4,56 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 6,87 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,38 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ví dụ 22)

6-[3-chloro-2-fluoro-4-(3-hydroxypropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 277]

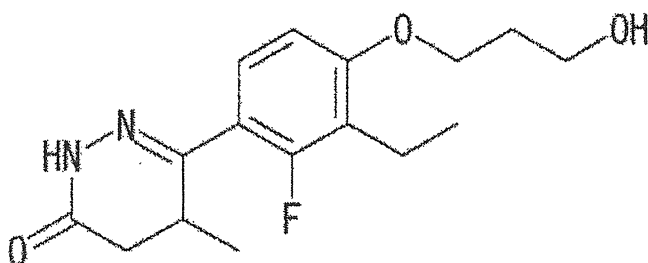


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,87-1,96 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 4,02 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,54 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ 23)

6-[3-Etyl-2-flo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 278]

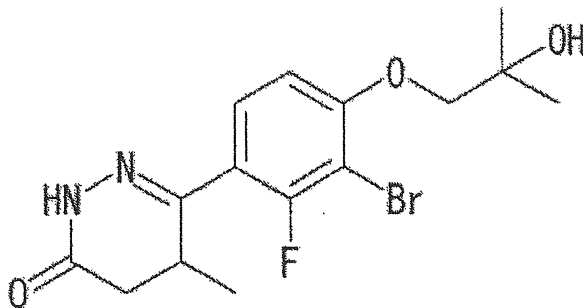


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,56-1,62 (1H, m), 2,09 (2H, quin, $J = 6,1$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,63-2,78 (3H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 4,16 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 8,49 (1H, brs).

(Ví dụ 24)

Sản xuất 6-[3-bromo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 279]



Dưới khí argon, bổ sung từng giọt metyl magie bromua (dung dịch dietyl ete 3 M, 1,0 ml) vào dung dịch của 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 114, 357 mg) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 23 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, bổ sung amoni clorua trong nước vào đó, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 33 : 67 đến 6 : 94). Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (18 mg).

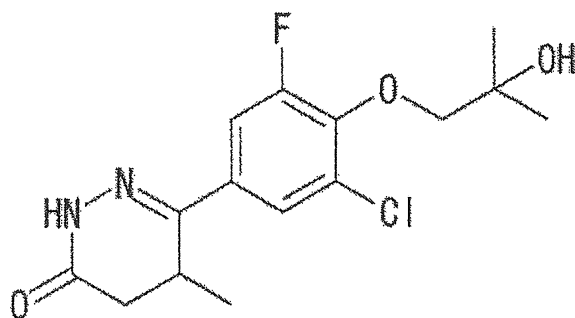
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (6H, s), 2,24 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,70 (1H, s), 7,03 (1H, dd, $J = 8,9, 1,2$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,01 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 24.

(Ví dụ 25)

6-[3-Cl-5-fluoro-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 280]

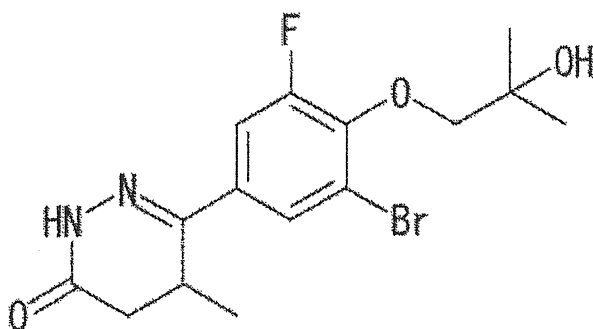


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (6H, s), 2,24 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,87 (2H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,64 (1H, s), 7,64 (1H, dd, $J = 12,7, 2,2$ Hz), 7,68 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 26)

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 281]

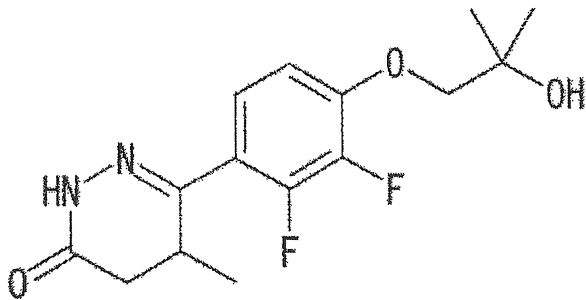


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,26 (6H, s), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 3,86 (2H, d, $J = 1,3$ Hz), 4,64 (1H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 12,9, 2,1$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 27)

Sản xuất 6-[2,3-đifluoro-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 282]



Khuấy huyền phù của 6-(2,3-điflo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (480 mg), 2,2-đimetyloxiran (0,231 ml), và kali cacbonat (415 mg) trong DMF (3 ml) ở nhiệt độ 160°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 60 : 40 đến 33 : 67). Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (326 mg).

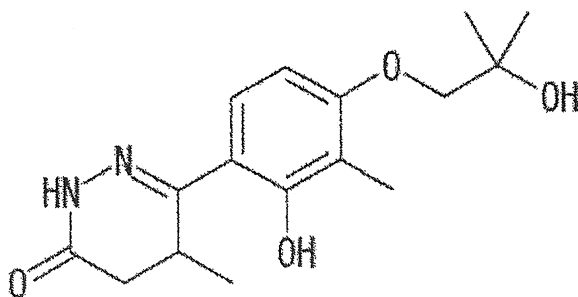
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9$, 3,4 Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9$, 6,7 Hz), 3,11-3,21 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,06-7,13 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 27.

(Ví dụ 28)

6-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-3-methylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 283]

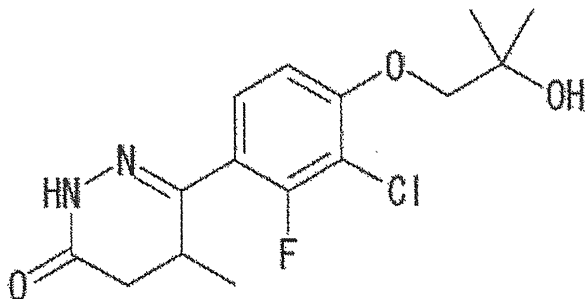


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,23 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,23-2,31 (1H, m), 2,76 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,47-3,57 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,65 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

(Ví dụ 29)

6-[3-Clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 284]

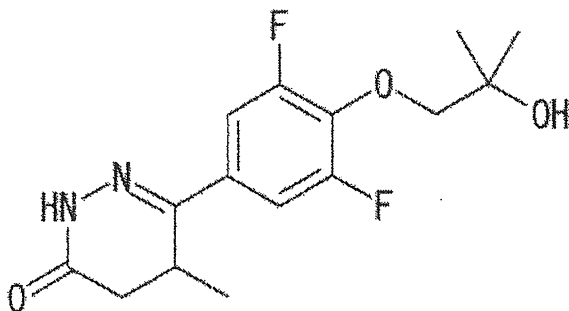


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,24 (6H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,7$ Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,06-7,11 (1H, m), 7,53 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 30)

6-[3,5-Điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 285]



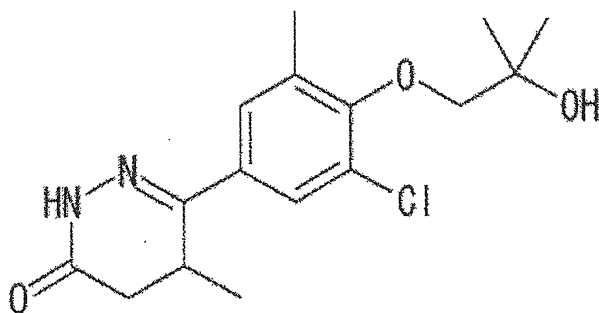
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,20 (6H, s), 2,20-2,27 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,61 (1H, s), 7,46-7,55 (2H,

m), 11,05 (1H, s).

(Ví dụ 31)

6-[3-Clo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 286]

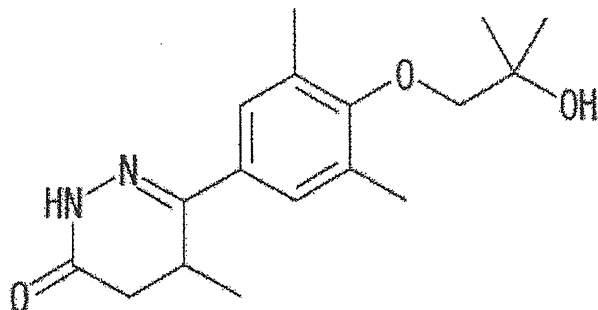


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,19-2,26 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 3,64 (2H, s), 4,64 (1H, s), 7,58-7,67 (2H, m), 10,98 (1H, s).

(Ví dụ 32)

6-[4-(2-Hydroxy-2-metylpropoxy)-3,5-dimetylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 287]

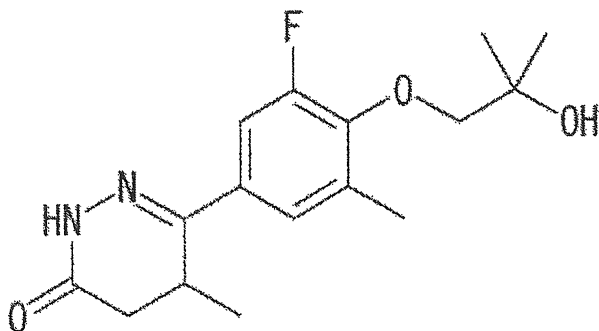


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,27 (6H, s), 2,21 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,26 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,46-3,52 (2H, m), 4,60 (1H, s), 7,45 (2H, s), 10,87 (1H, s).

(Ví dụ 33)

6-[3-Flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 288]

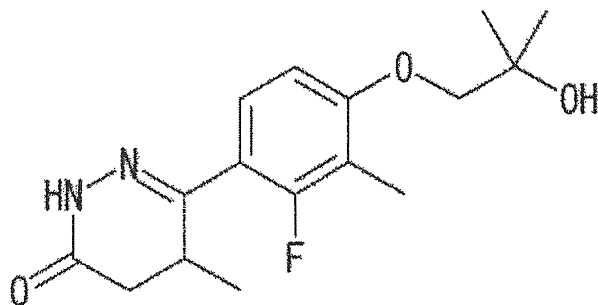


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,23 (6H, s), 2,22 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,31-3,42 (1H, m), 3,77 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,61 (1H, s), 7,41-7,49 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ 34)

6-[2-Flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 289]

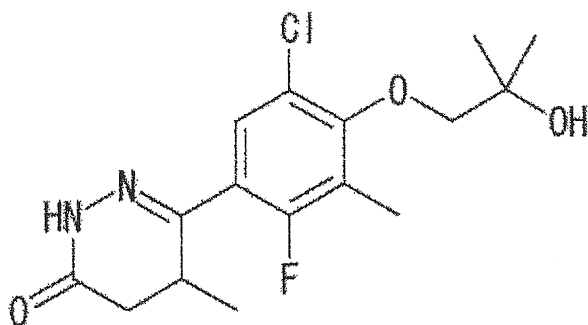


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,23 (6H, s), 2,13 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ví dụ 35)

6-[5-Clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 290]

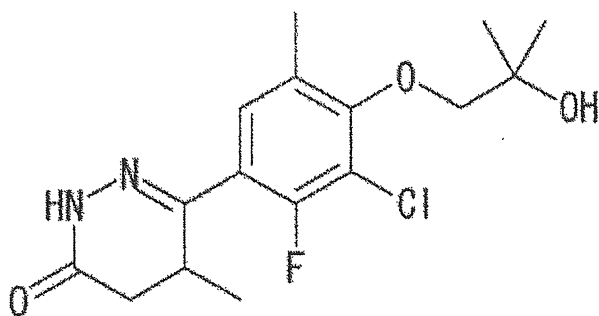


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,21-2,29 (1H, m), 2,24 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 3,67 (2H, s), 4,69 (1H, s), 7,52 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 36)

6-[3-Clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 291]

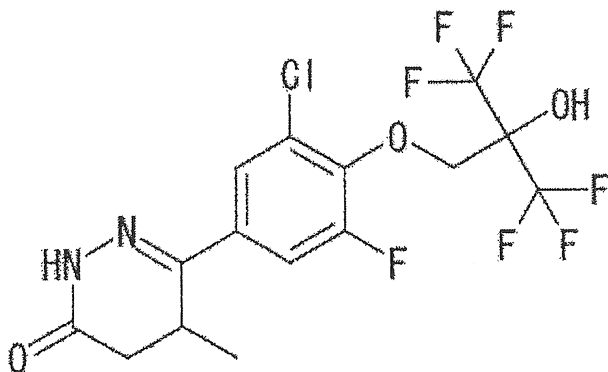


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,8$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,68 (2H, s), 4,67 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ 37)

6-{3-Clo-5-flo-4-[3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(triflometyl)propoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 292]

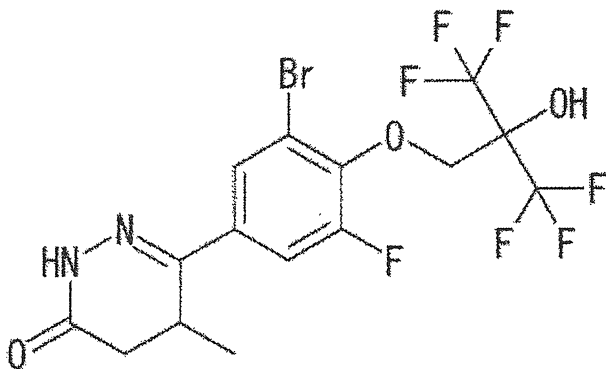


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,36-3,47 (1H, m), 4,48 (2H, s), 7,66-7,74 (2H, m), 8,46 (1H, brs), 11,11 (1H, s).

(Ví dụ 38)

6-{3-Bromo-5-fluoro-4-[(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)propoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 293]



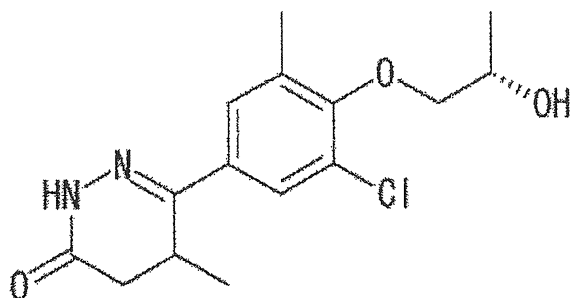
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,19-2,30 (1H, m), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,35-3,48 (1H, m), 4,47 (2H, s), 7,72 (1H, dd, $J = 12,7, 2,2$ Hz), 7,82-7,86 (1H, m), 8,44 (1H, s), 11,10 (1H, s).

(Ví dụ 39)

6-{3-Chloro-4-[(2S)-2-hydroxypropoxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-

pyridazin-3-on

[Chất hóa học 294]

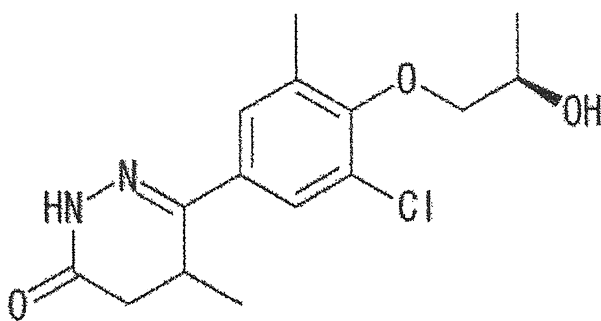


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 16,9, 1,2$ Hz), 2,61 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,20-4,31 (1H, m), 7,49 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,62 (1H, s).

(Ví dụ 40)

6-{3-Chloro-4-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 295]



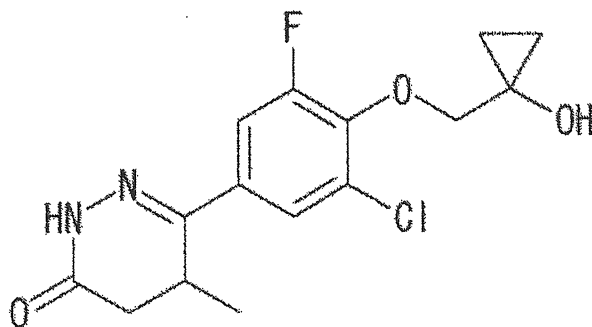
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,20-2,26 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 3,67-3,83 (2H, m), 3,92-4,03 (1H, m), 4,86 (1H, brs), 7,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 10,98 (1H, s).

(Ví dụ 41)

Sản xuất 6-{3-chloro-5-fluoro-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-

đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 296]



Bổ sung hydrazin monohydrat (0,149 ml) và axit axetic (0,175 ml) vào hỗn hợp của methyl 4-{3-clo-5-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-3-methyl-4-oxobutanoat (Ví dụ tham khảo 55, 352 mg) trong ethanol (10 ml), và sau đó làm hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 8 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 25 : 75 đến 0 : 100), và cô các phân đoạn mong muốn. Tái kết tinh phần cặn từ 2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (91 mg).

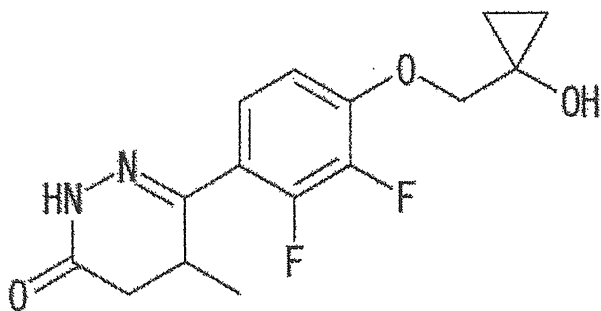
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,73 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 4,10 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J = 12,5, 2,2$ Hz), 7,66-7,69 (1H, m), 11,06 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 41.

(Ví dụ 42)

6-{2,3-Điflo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 297]

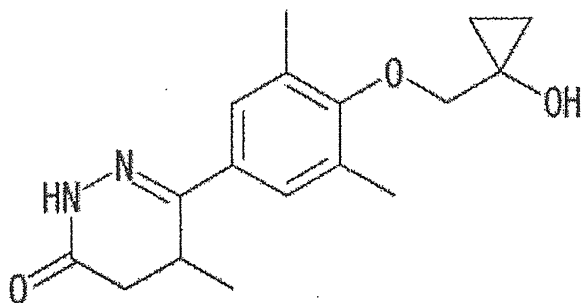


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,75 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,8, 3,4$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 4,12 (2H, s), 5,65 (1H, s), 7,05-7,13 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 43)

6-{4-[(1-Hydroxycyclopropyl)methoxy]-3,5-dimethylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 298]

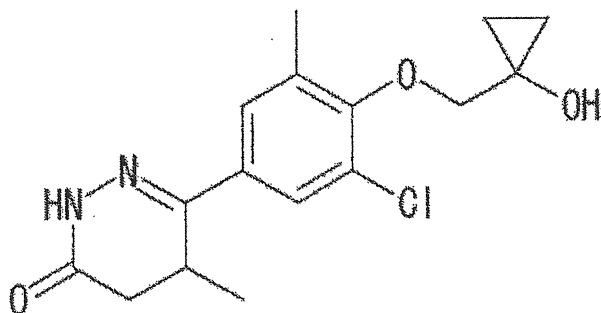


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,58-0,72 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,27 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,30-3,39 (1H, m), 3,74 (2H, s), 5,62 (1H, s), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

(Ví dụ 44)

6-{3-Clo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 299]

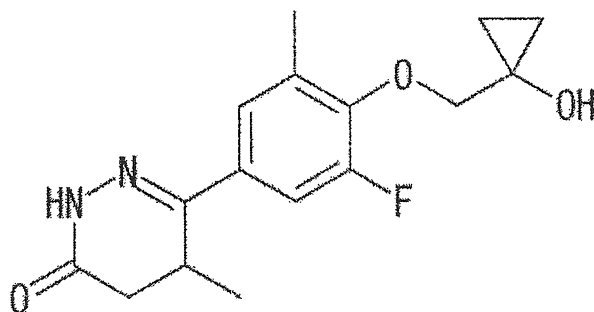


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,60-0,74 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,32-3,43 (1H, m), 3,90 (2H, s), 5,62 (1H, s), 7,59 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 10,97 (1H, s).

(Ví dụ 45)

6-{3-Flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 300]

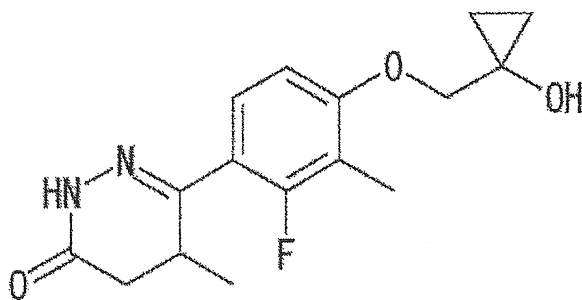


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,55-0,70 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,33 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 4,00 (2H, s), 5,53 (1H, s), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ 46)

6-{2-Flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-3-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 301]

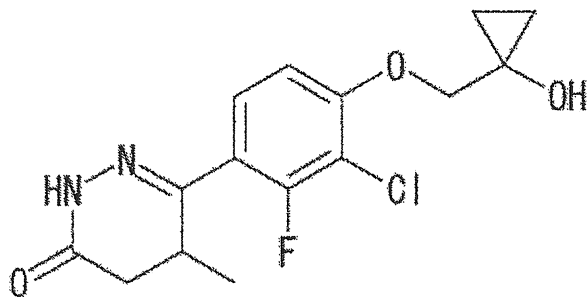


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,60-0,75 (4H, m), 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,13 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 4,03 (2H, s), 5,60 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ví dụ 47)

6-{3-Clo-2-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 302]

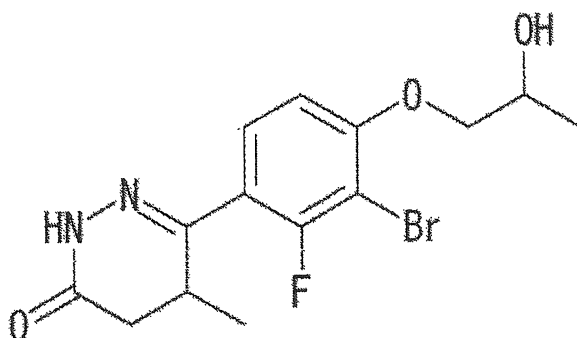


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,76 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 4,15 (2H, s), 5,61 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J = 9,0, 1,3$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ 48)

Sản xuất 6-[3-bromo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 303]



Bổ sung natri borohyđrua (68 mg) vào hỗn hợp của 6-[3-bromo-2-flu-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 114, 321 mg) trong metanol (4,5 ml) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian một giờ. Bổ sung nước và nước muối vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (270 mg).

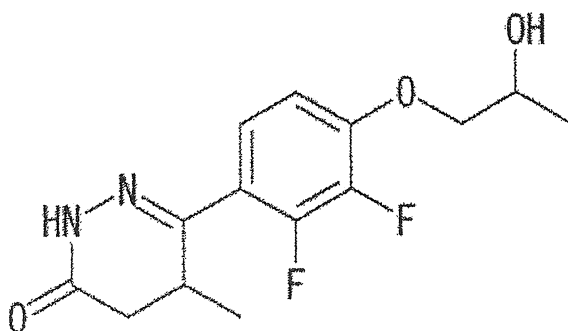
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,88-4,08 (3H, m), 4,92 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 8,9, 1,1$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,01 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 48.

(Ví dụ 49)

6-[2,3-Điflu-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 304]

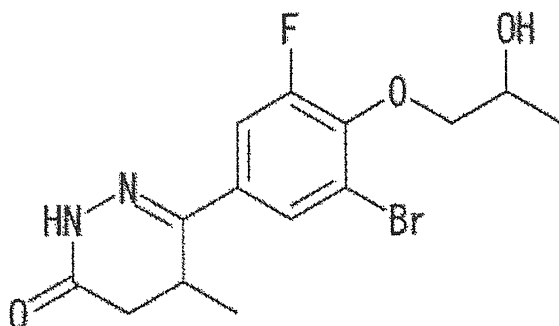


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,16 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,2$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,10-3,22 (1H, m), 3,91-4,05 (3H, m), 4,96 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,05-7,14 (1H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ 50)

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 305]

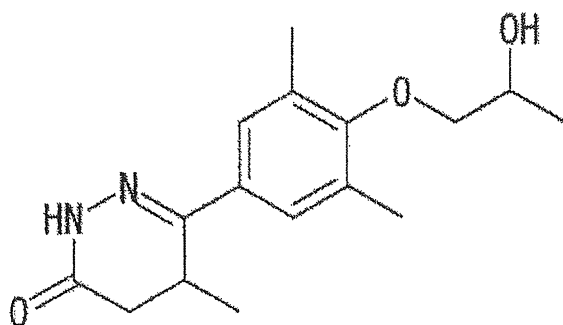


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,83-4,07 (3H, m), 4,86 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 12,7, 2,1$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 51)

6-[4-(2-Hydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 306]



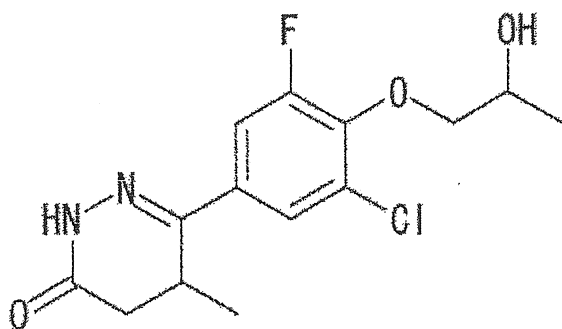
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,26 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,29-3,40 (1H, m), 3,54-3,66

(2H, m), 3,91-4,01 (1H, m), 4,85 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

(Ví dụ 52)

6-[3-Clo-5-flo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 307]

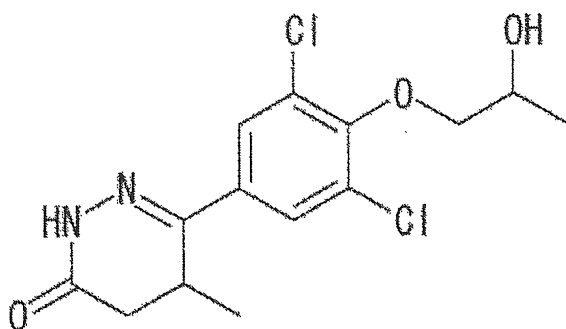


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,18 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,81-4,06 (3H, m), 4,86 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,58-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 53)

6-[3,5-Điclo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 308]



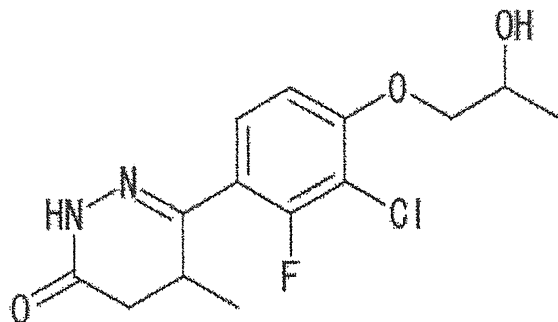
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,37-3,47 (1H, m), 3,74-3,81 (1H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 4,89 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,82 (2H, s), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ 54)

6-[3-Clo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-

on

[Chất hóa học 309]



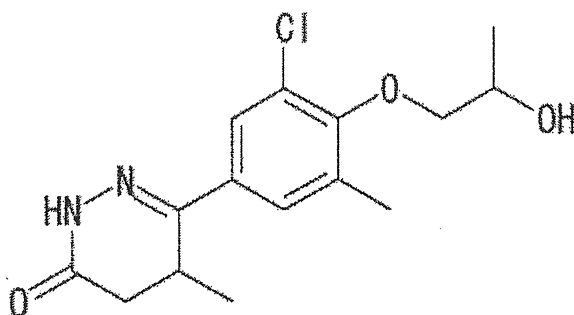
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 3,91-4,05 (3H, m), 4,93 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 55)

6-[3-Clo-4-(2-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-

3-on

[Chất hóa học 310]

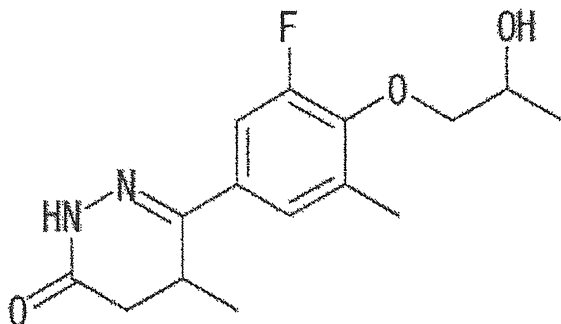


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 16,8, 1,0$ Hz), 2,61 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,23-3,33 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,92-3,96 (1H, m), 4,19-4,31 (1H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 2,2, 0,5$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,67 (1H, brs).

(Ví dụ 56)

6-[3-Flo-4-(2-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 311]

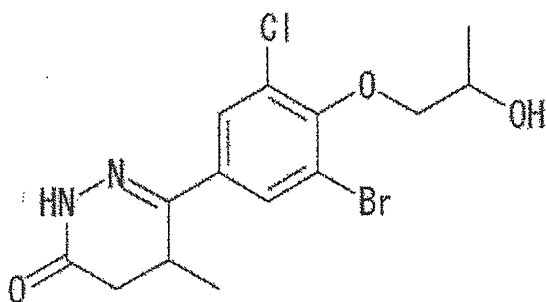


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,16 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,8$ Hz), 3,30-3,42 (1H, m), 3,80-3,97 (3H, m), 4,83 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ 57)

6-[3-Bromo-5-clo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 312]



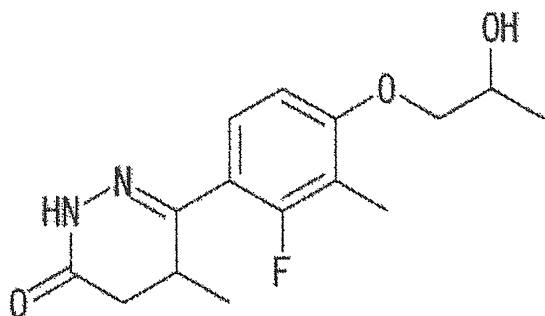
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,49 (1H, dd, $J = 17,1, 1,0$ Hz), 2,66-2,75 (2H, m), 3,20-3,31 (1H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 4,21-4,34 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,72 (1H, brs).

(Ví dụ 58)

6-[2-Flo-4-(2-hydroxypropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-

3-on

[Chất hóa học 313]



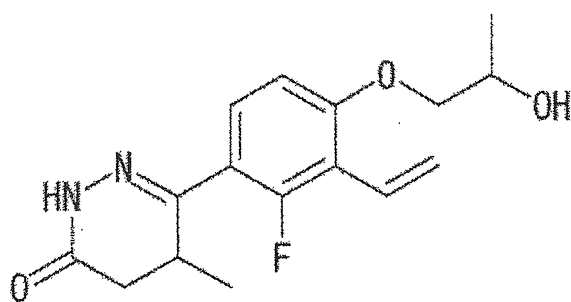
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,11 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,22 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,80-4,03 (3H, m), 4,89 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ví dụ 59)

6-[2-fluoro-4-(2-hydroxypropoxy)-3-vinylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-

on

[Chất hóa học 314]



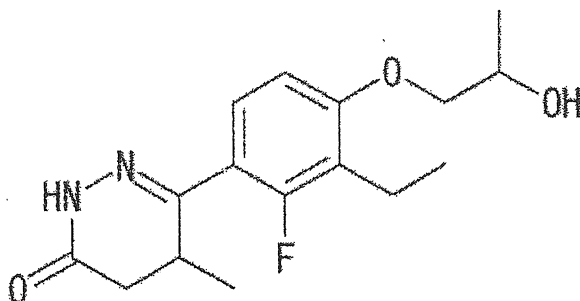
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,9, 3,9$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,86-4,06 (3H, m), 4,93 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,51-5,59 (1H, m), 6,02-6,10 (1H, m), 6,81 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,96 (1H, brs).

(Ví dụ 60)

6-[3-ethyl-2-fluoro-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-

on

[Chất hóa học 315]

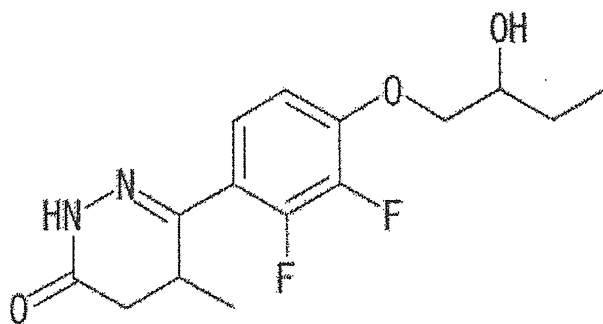


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,16 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,32 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,13-2,18 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,66-2,78 (3H, m), 3,21-3,33 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 3,98 (1H, dd, $J = 9,0, 3,4$ Hz), 4,18-4,30 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,36 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,49 (1H, brs).

(Ví dụ 61)

6-[2,3-Điflo-4-(2-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 316]

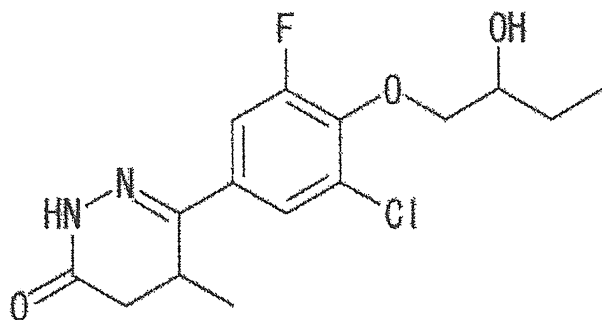


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,93 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,34-1,48 (1H, m), 1,50-1,63 (1H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,3$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,23 (1H, m), 3,67-3,78 (1H, m), 3,94-4,07 (2H, m), 4,93 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,06-7,14 (1H, m), 7,31-7,43 (1H, m), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 62)

6-[3-Clo-5-flo-4-(2-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 317]

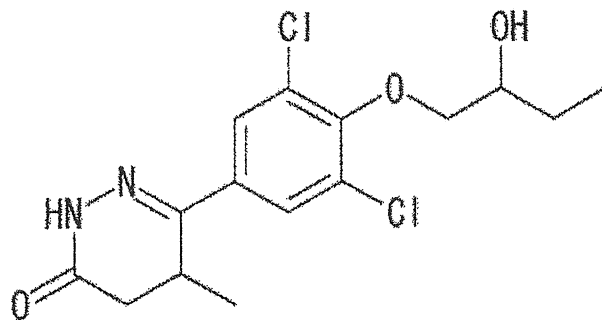


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,92 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,34-1,50 (1H, m), 1,56-1,71 (1H, m), 2,24 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,63-3,75 (1H, m), 3,92-4,09 (2H, m), 4,82 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,57-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 63)

6-[3,5-Điclo-4-(2-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 318]

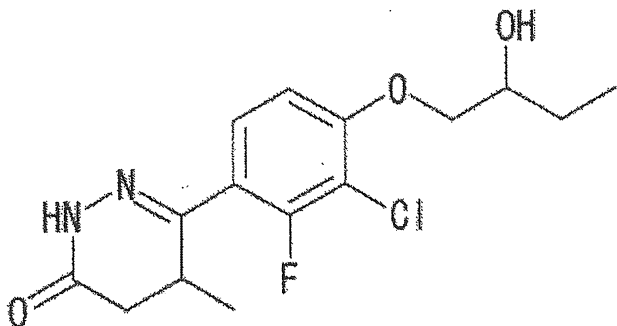


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,95 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,35-1,52 (1H, m), 1,60-1,76 (1H, m), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,37-3,47 (1H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 3,82-3,88 (1H, m), 3,89-3,96 (1H, m), 4,85 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ 64)

6-[3-Clo-2-flo-4-(2-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 319]

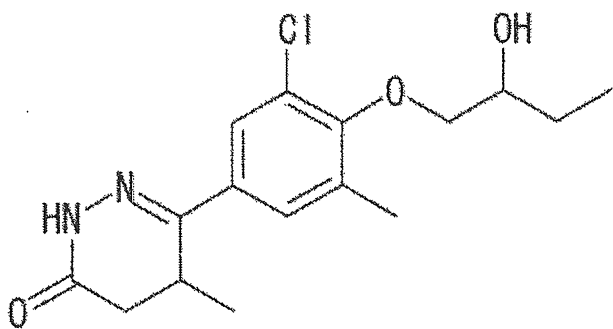


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,39-1,50 (1H, m), 1,56-1,67 (1H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,10-3,18 (1H, m), 3,71-3,78 (1H, m), 3,98-4,06 (2H, m), 4,90 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 8,9, 1,5$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 65)

6-[3-Chloro-4-(2-hydroxybutoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 320]



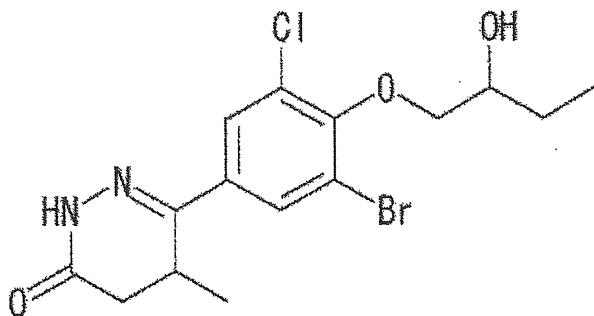
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,04 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,61 (2H, quin, $J = 7,6$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 16,8, 1,0$ Hz), 2,56 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,83-3,88 (1H, m), 3,93-4,04 (2H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,65 (1H, brs).

(Ví dụ 66)

6-[3-Bromo-5-chloro-4-(2-hydroxybutoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-

3-on

[Chất hóa học 321]



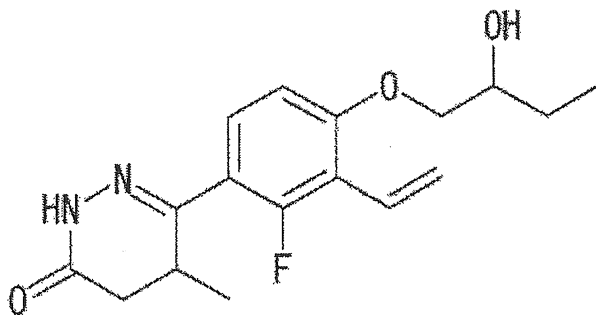
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,62 (2H, quin, $J = 6,8$ Hz), 2,49 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,63-2,75 (2H, m), 3,20-3,31 (1H, m), 3,93-4,06 (2H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,66 (1H, brs).

(Ví dụ 67)

6-[2-Flo-4-(2-hydroxybutoxy)-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-

on

[Chất hóa học 322]

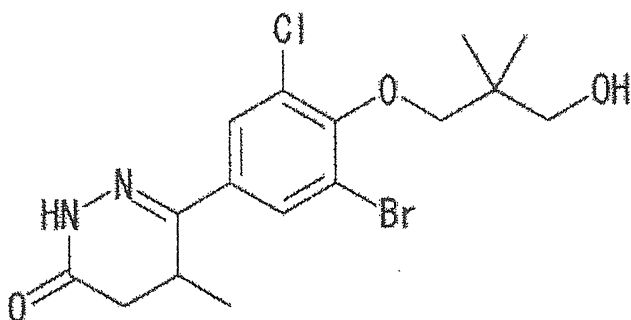


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,05 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,59-1,70 (2H, m), 2,15 (1H, d, $J = 3,7$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,90-4,10 (3H, m), 5,53-5,61 (1H, m), 5,97-6,06 (1H, m), 6,69-6,75 (1H, m), 6,78 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,55 (1H, brs).

(Ví dụ 68)

Sản xuất 6-[3-bromo-5-clo-4-(3-hydroxy-2,2-đimetylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 323]



Dưới khí argon, bổ sung từ từ diisobutyl nhôm hydrua (dung dịch n-hexan 1 M, 3,17 ml) vào hỗn hợp của methyl 3-[2-bromo-6-clo-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]-2,2-đimetylpropionat (Ví dụ tham khảo 129, 342 mg) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, bổ sung axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50 đến 25 : 75). Tái kết tinh chất rắn thu được từ 2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (111 mg).

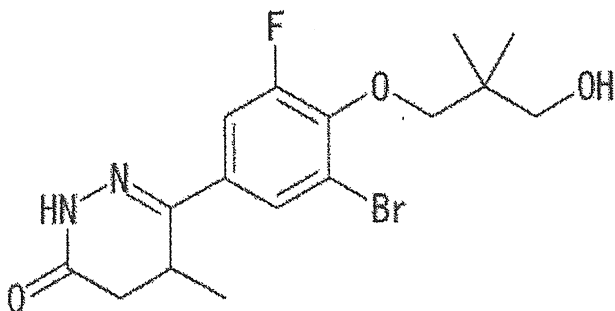
Điểm nóng chảy : 198,0-199,7°C

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 68.

(Ví dụ 69)

6-[3-Bromo-5-flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimetylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 324]

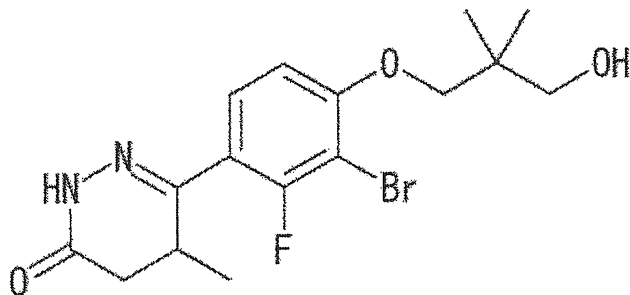


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,98 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,30-3,34 (2H, m), 3,34-3,45 (1H, m), 3,92 (2H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,61 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 13,1, 2,2$ Hz), 7,79-7,83 (1H, m), 11,05 (1H, s).

(Ví dụ 70)

6-[3-Bromo-2-fluoro-4-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 325]

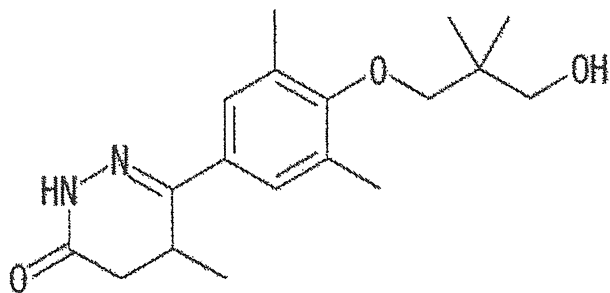


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,97 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,33 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 3,85 (2H, s), 4,65 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,01 (1H, dd, $J = 8,9, 1,2$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,01 (1H, s).

(Ví dụ 71)

6-[4-(3-Hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 326]

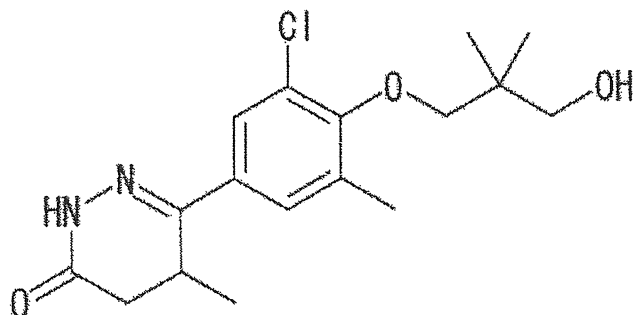


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,99 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,21 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,25 (6H, s), 2,64 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,30-3,38 (3H, m), 3,47 (2H, s), 4,58 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,44 (2H, s), 10,86 (1H, s).

(Ví dụ 72)

6-[3-Chloro-4-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 327]

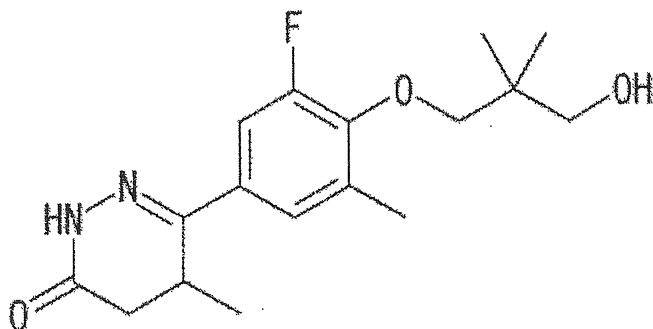


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,09 (6H, s), 1,24 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 2,14 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,35 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 16,8, 1,0$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,65 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,74 (2H, s), 7,48 (1H, dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,63 (1H, brs).

(Ví dụ 73)

6-[3-Fluoro-4-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 328]

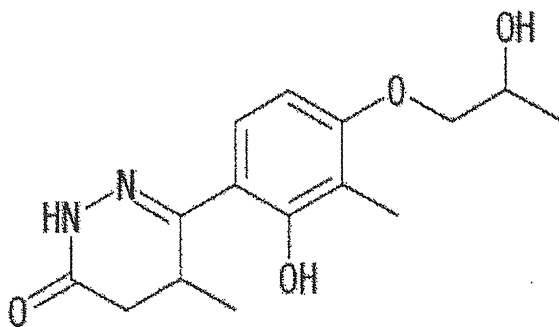


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,95 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,27-3,42 (3H, m), 3,79 (2H, d, $J = 1,7$ Hz), 4,60 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,39-7,48 (2H, m), 10,94 (1H, s).

(Ví dụ 74)

Sản xuất 6-[2-hydroxy-4-(2-hydroxypropoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 329]



Bổ sung natri borohydrua (27 mg) vào hỗn hợp của 6-[2-(metoxymetyloxy)-3-methyl-4-(2-oxopropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 107, 120 mg) trong metanol (2 ml) ở nhiệt độ 0°C , và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan. Loại bỏ dung môi và hòa tan phần cặn trong etanol (2 ml), và bổ sung hydro clorua (dung dịch etanol 2 M, 0,359 ml) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Thu gom chất kết tủa trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (83 mg).

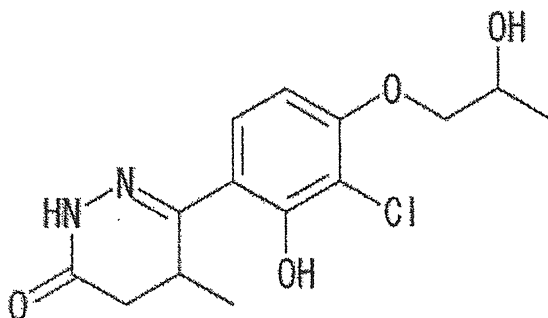
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,03 (3H, s), 2,27 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,47-3,57 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,86-3,92 (1H, m), 3,92-4,02 (1H, m), 4,86 (1H, brs), 6,57 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 74.

(Ví dụ 75)

6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 330]

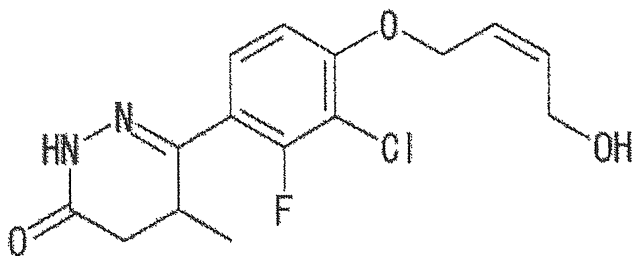


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 2,26-2,34 (1H, m), 2,80 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,50-3,60 (1H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 3,94-4,05 (2H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

(Ví dụ 76)

Sản xuất 6-{3-clo-2-flo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 331]



Bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch THF 1,0 M, 0,805 ml) vào hỗn hợp của 6-{4-[(Z)-4-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-2-butenyloxy]-3-chloro-2-fluorophenyl}-5-metyl-4,5-dihiđro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 144, 296 mg) trong THF (5 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng, và tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 10 : 90 đến 0 : 100). Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (135 mg).

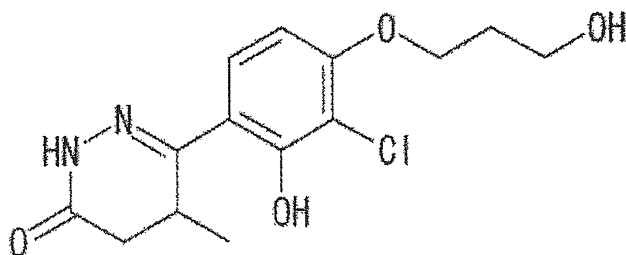
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,21 (1H, m), 4,11 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,78-4,89 (3H, m), 5,59-5,70 (1H, m), 5,73-5,83 (1H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 9,0, 1,2$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,03 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 76.

(Ví dụ 77)

6-[3-Chloro-2-hydroxy-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihiđro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 332]

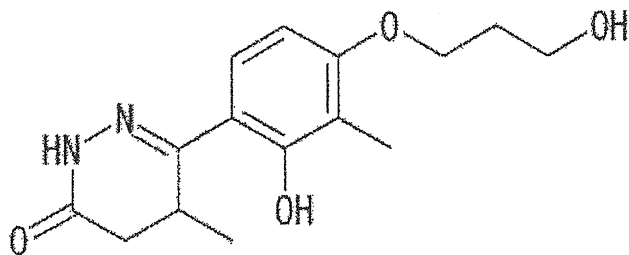


Điểm nóng chảy: 225,0-225,3°C

(Ví dụ 78)

6-[2-Hydroxy-4-(3-hydroxypropoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 333]

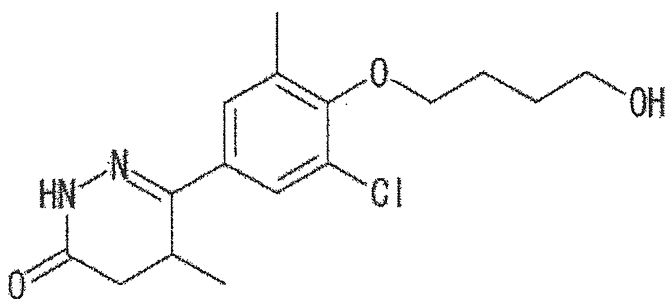


Điểm nóng chảy: 199,1-200,1°C

(Ví dụ 79)

6-[3-Chloro-4-(4-hydroxybutoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 334]

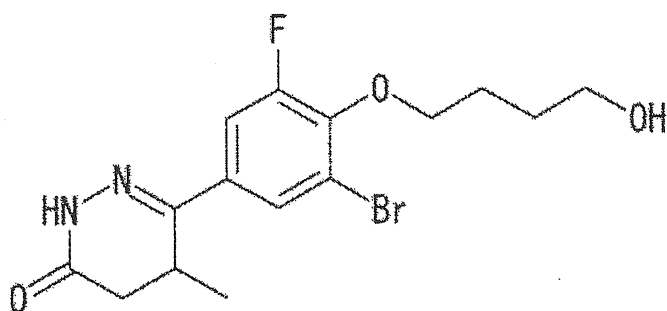


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,57 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 1,78-1,98 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,43-2,51 (1H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J = 6,1$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz), 7,58-7,62 (1H, m), 8,63 (1H s).

(Ví dụ 80)

6-[3-Bromo-5-fluoro-4-(4-hydroxybutoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 335]

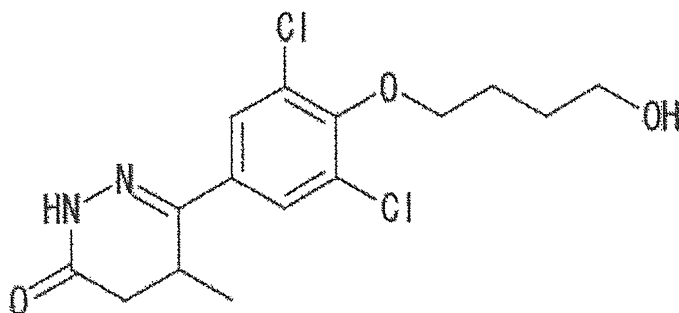


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,42 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 1,77-1,87 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,48 (1H, dd, $J = 17,0, 0,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 17,0, 6,8$ Hz), 3,19-3,32 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J = 5,5$ Hz), 4,21 (2H, td, $J = 6,1, 1,2$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 12,3, 2,1$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 8,53 (1H, brs).

(Ví dụ 81)

6-[3,5-Điclo-4-(4-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 336]

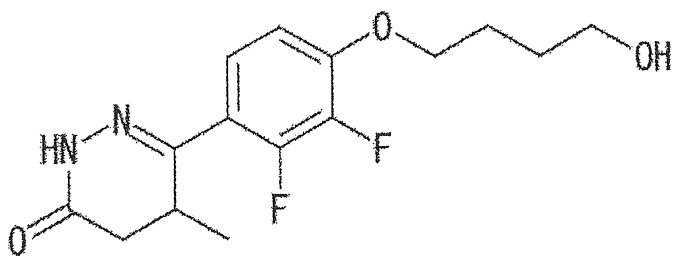


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,47 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 1,79-1,90 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,49 (1H, dd, $J = 17,1, 1,0$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,17-3,33 (1H, m), 3,77 (2H, q, $J = 5,5$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,69 (2H, s), 8,58 (1H, brs).

(Ví dụ 82)

6-[2,3-Điflo-4-(4-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 337]



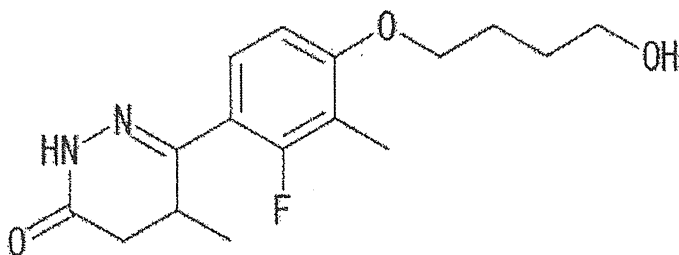
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,44 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,45 (1H, dd, $J = 17,0, 3,1$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,75 (2H, q, $J = 5,4$ Hz), 4,13 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,74-6,84 (1H, m), 7,27-7,35 (1H, m), 8,51 (1H, brs).

(Ví dụ 83)

6-[2-Flo-4-(4-hydroxybutoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-

on

[Chất hóa học 338]

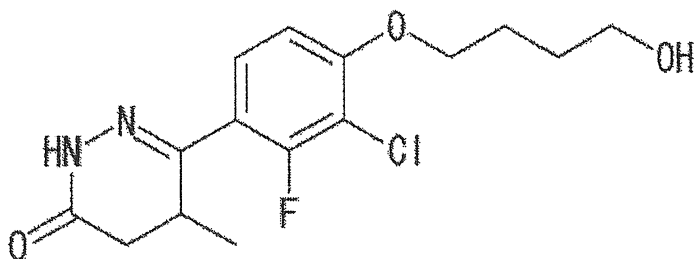


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,41 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 1,73-1,84 (2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,22-3,33 (1H, m), 3,75 (2H, q, $J = 5,4$ Hz), 4,05 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,46 (1H, brs).

(Ví dụ 84)

6-[3-Clo-2-flo-4-(4-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 339]

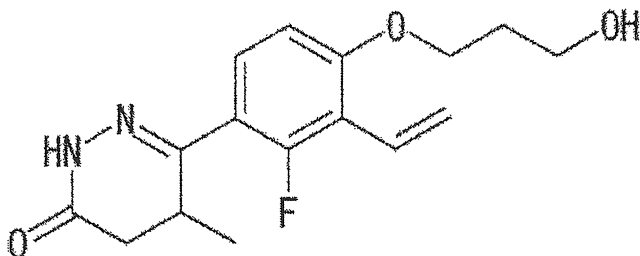


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,48 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 1,76-1,85 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 17,0, 3,3$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,17-3,34 (1H, m), 3,76 (2H, q, $J = 5,5$ Hz), 4,14 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 6,77 (1H, dd, $J = 8,9, 1,3$ Hz), 7,46 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 8,53 (1H, brs).

(Ví dụ 85)

6-[2-fluoro-4-(3-hydroxypropoxy)-3-vinylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 340]

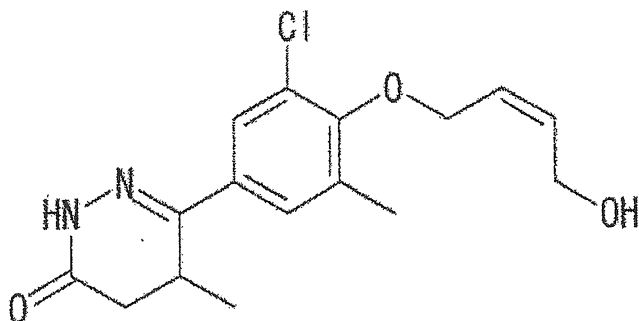


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,70 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 2,10 (2H, quin, $J = 6,1$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,86-3,91 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,52-5,59 (1H, m), 5,98-6,06 (1H, m), 6,74 (1H, dd, $J = 8,8, 0,5$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,62 (1H, brs).

(Ví dụ 86)

6-{3-chloro-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 341]

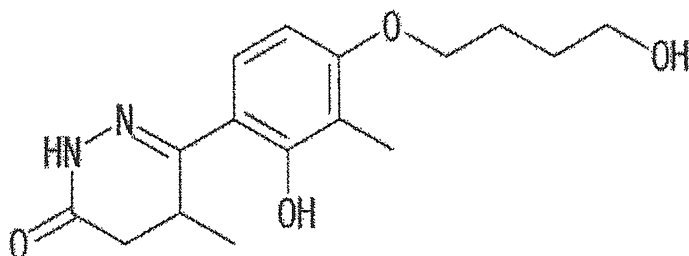


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 4,00-4,04 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 4,77 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 5,69-5,78 (2H, m), 7,61 (1H, dd, $J = 2,2, 0,7$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 10,99 (1H, s).

(Ví dụ 87)

6-[2-Hydroxy-4-(4-hydroxybutoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 342]

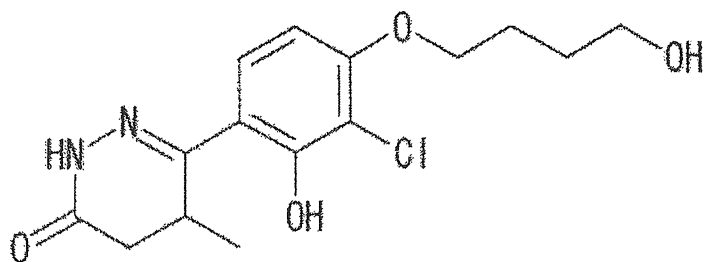


Điểm nóng chảy: 178,7-179,9°C

(Ví dụ 88)

6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(4-hydroxybutoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 343]



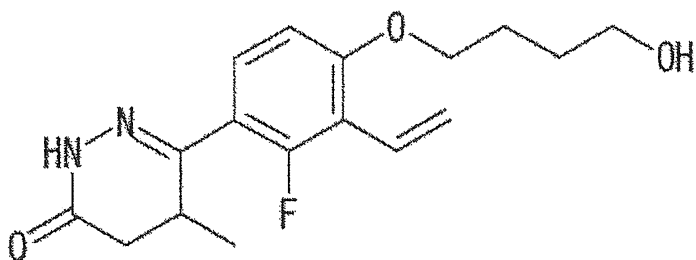
Điểm nóng chảy: 204,5-204,9°C

(Ví dụ 89)

6-[2-Flo-4-(4-hydroxybutoxy)-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-

on

[Chất hóa học 344]



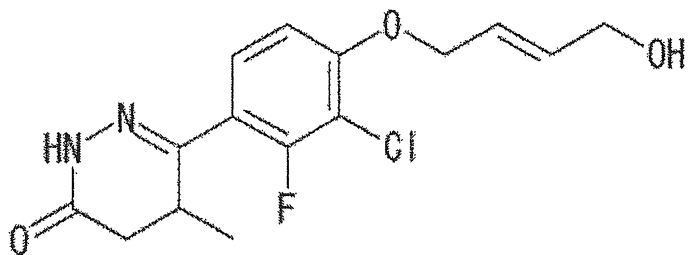
Điểm nóng chảy: 106,4-107,4°C

(Ví dụ 90)

6-[3-Clo-2-flo-4-[(E)-4-hydroxy-2-butenyloxy]phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-

pyridazin-3-on

[Chất hóa học 345]



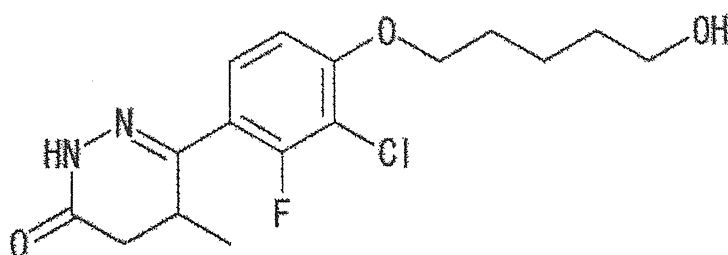
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,04 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,7 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,7 Hz), 3,11-3,19 (1H, m), 3,98-4,02 (2H, m), 4,73 (2H, dd, J = 5,6,

1,2 Hz), 4,83 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 5,81-5,89 (1H, m), 5,96-6,04 (1H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 9,0, 1,2$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 9,0, 8,8$ Hz), 11,02 (1H, brs).

(Ví dụ 91)

6-[3-Chloro-2-fluoro-4-(5-hydroxypentoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 346]

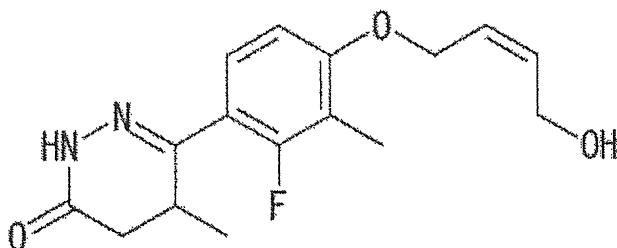


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, dd, $J = 7,3, 0,5$ Hz), 1,38 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 1,54-1,72 (4H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,43 (1H, dd, $J = 16,9, 3,2$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,21-3,33 (1H, m), 3,66-3,74 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,75 (1H, dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz), 7,42-7,50 (1H, m), 8,66 (1H, brs).

(Ví dụ 92)

6-[2-Fluoro-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 347]

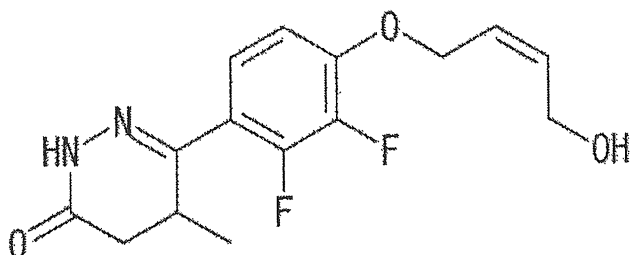


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,09 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,7, 3,7$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 4,10 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,71 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,82 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,88 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ví dụ 93)

6-{2,3-Điflo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 348]

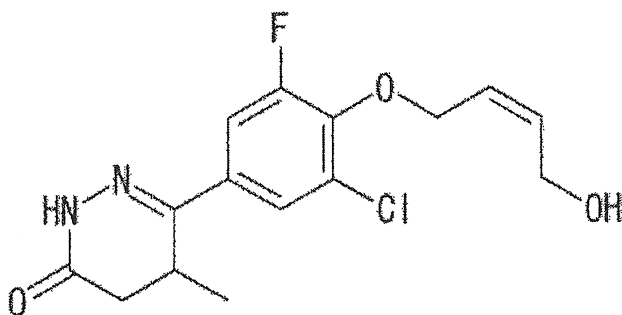


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,23 (1H, m), 4,08-4,13 (2H, m), 4,80 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,84 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 5,59-5,70 (1H, m), 5,72-5,82 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ 94)

6-{3-Clo-5-flo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 349]

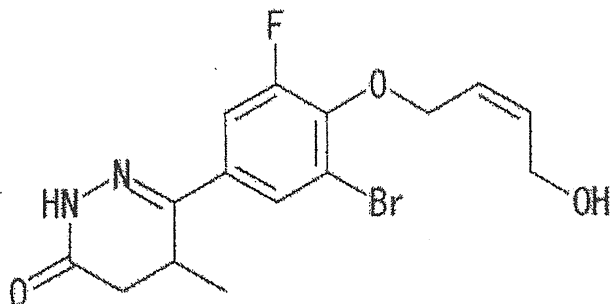


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,96-4,03 (2H, m), 4,71-4,83 (3H, m), 5,61-5,81 (2H, m), 7,64 (1H, dd, $J = 12,3, 2,1$ Hz), 7,69 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ 95)

6-{3-Bromo-5-flo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 350]

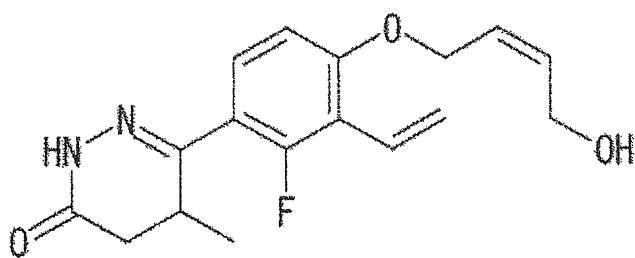


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,34-3,46 (1H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,68-4,84 (3H, m), 5,60-5,81 (2H, m), 7,67 (1H, dd, $J = 12,5, 2,2$ Hz), 7,82 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ 96)

6-{2-Flo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-3-vinylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 351]

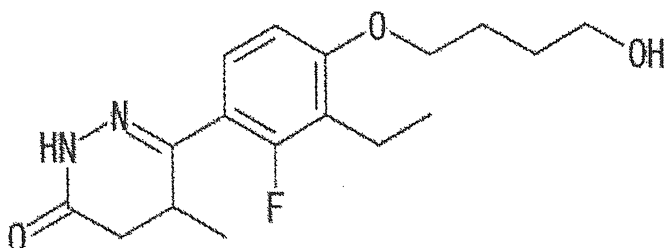


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,68 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,20-3,34 (1H, m), 4,30 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,72 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,51-5,59 (1H, m), 5,79-5,95 (2H, m), 5,99-6,09 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 18,1, 12,2$ Hz), 7,39 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,62 (1H, brs).

(Ví dụ 97)

6-[3-Etyl-2-flo-4-(4-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 352]

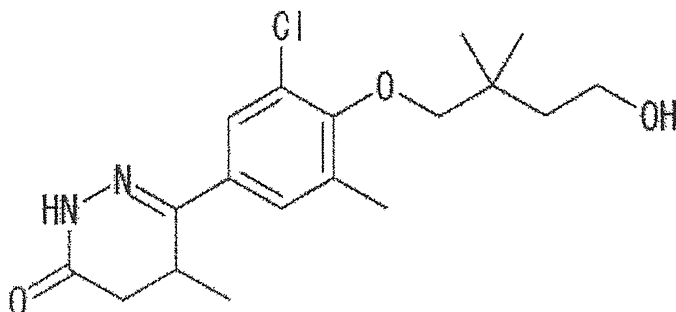


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,38 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 1,73-1,84 (2H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,41 (1H, dd, $J = 17,1, 3,4$ Hz), 2,64-2,78 (3H, m), 3,21-3,34 (1H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 4,05 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,47 (1H, brs).

(Ví dụ 98)

Sản xuất 6-[3-clo-4-(4-hydroxy-2,2-đimetylbutoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 353]



Bổ sung bis(2-metoxetyl) azodicarboxylat (260 mg) vào hỗn hợp của 6-(3-clo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 86, 255 mg), 4-(tert-butylđimetylsilyloxy)-2,2-đimetylbutan-1-ol (258 mg), và triphenylphosphin (291 mg) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C , và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi, và sau đó tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50) để thu được chất rắn màu vàng nhạt (165 mg). Hòa tan chất rắn thu được trong THF (5 ml). Bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch THF 1,0 M, 0,424 ml) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C , và sau đó khuấy dung dịch ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa

lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50 đến 0 : 100), và cô các phân đoạn mong muốn. Kết tinh phần cặn từ diisopropyl ete /etyl axetat, và thu gom chất kết tủa trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (59 mg).

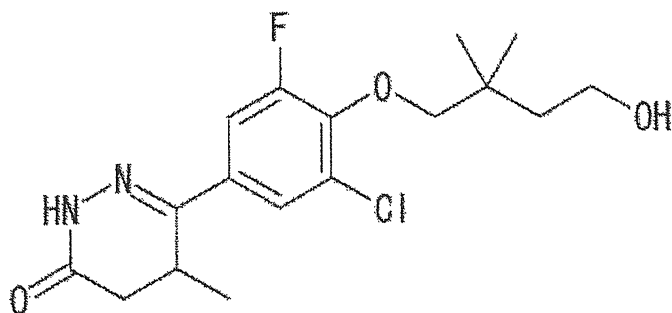
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,06 (6H, s), 1,60 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,5, 7,0$ Hz), 3,34-3,42 (1H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 3,58 (2H, s), 4,32 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,59-7,61 (1H, m), 7,65-7,67 (1H, m), 10,98 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 98.

(Ví dụ 99)

6-[3-Clo-5-flo-4-(4-hydroxy-2,2-dimetylbutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 354]

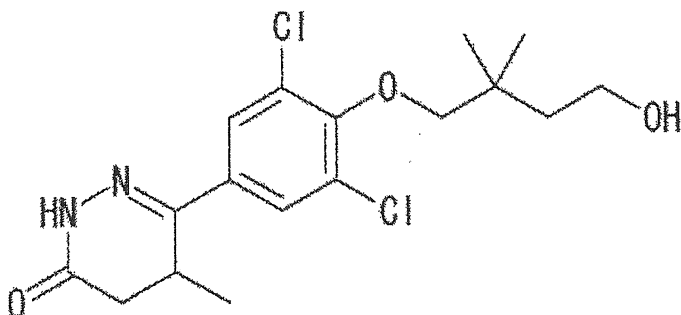


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,57 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,52 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,83 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,32 (1H, brs), 7,64 (1H, dd, $J = 12,6, 2,1$ Hz), 7,68 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 100)

6-[3,5-Diclo-4-(4-hydroxy-2,2-dimetylbutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 355]

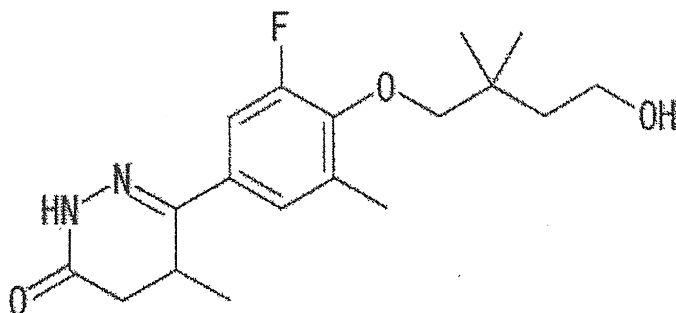


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,07 (6H, s), 1,60 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,36-3,47 (1H, m), 3,55 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,71 (2H, s), 4,19-4,45 (1H, m), 7,82 (2H, s), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ 101)

6-[3-Flo-4-(4-hydroxy-2,2-đimetylbutoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 356]

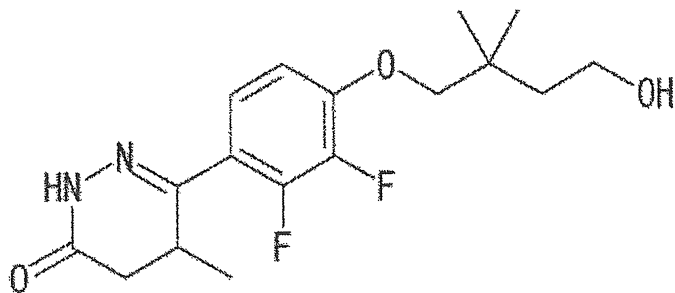


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,02 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,57 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,6, 6,8$ Hz), 3,27-3,42 (1H, m), 3,48-3,57 (2H, m), 3,72 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,32 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,40-7,48 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ 102)

6-[2,3-Điflo-4-(4-hydroxy-2,2-đimetylbutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 357]

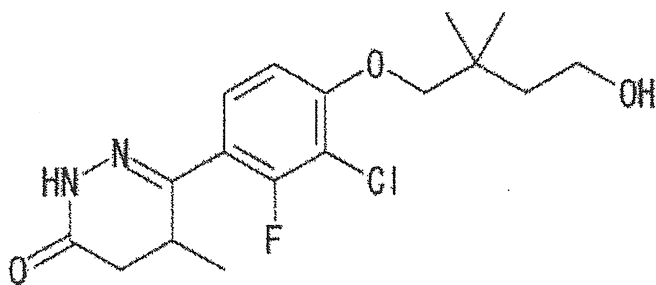


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,00 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,55 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,22 (1H, m), 3,51 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,82 (2H, s), 4,34 (1H, brs), 7,02-7,12 (1H, m), 7,38 (1H, td, $J = 8,7, 2,2$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 103)

6-[3-Chloro-2-fluoro-4-(4-hydroxy-2,2-dimethylbutoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 358]

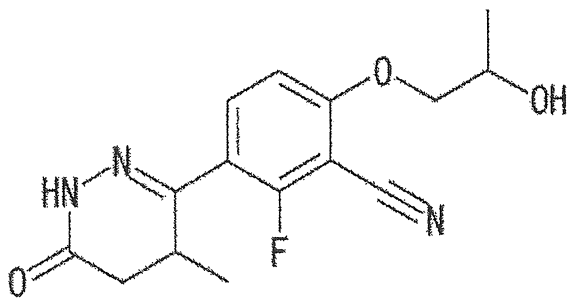


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,57 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,7$ Hz), 3,07-3,22 (1H, m), 3,51 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,83 (2H, s), 4,34 (1H, brs), 7,05 (1H, dd, $J = 9,0, 1,2$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,01 (1H, s).

(Ví dụ 104)

Sản xuất 2-fluoro-6-(2-hydroxypropoxy)-3-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)benzonitril

[Chất hóa học 359]



Khuấy hỗn hợp của 6-[3-bromo-2-fluoro-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ 48, 180 mg), kẽm xyanua (105 mg), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (29 mg) trong DMF (2,5 ml) ở nhiệt độ 150°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Bổ sung etyl axetat và nước vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó lọc hỗn hợp qua miếng Xelit. Lốp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 40 : 60 đến 0 : 100), và cô các phân đoạn mong muốn. Kết tinh phần cặn từ diisopropyl ete. Thu gom chất kết tủa trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (93 mg).

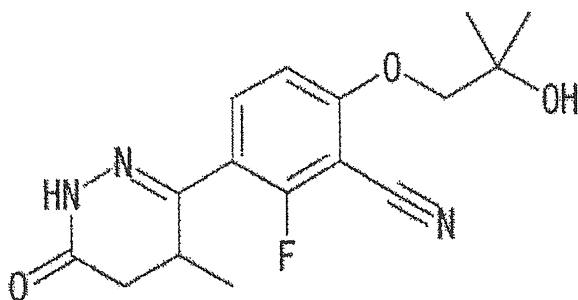
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,11-3,22 (1H, m), 3,95-4,14 (3H, m), 4,99 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,90 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,09 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 104.

(Ví dụ 105)

2-Flo-6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-3-(4-methyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)benzonitril

[Chất hóa học 360]

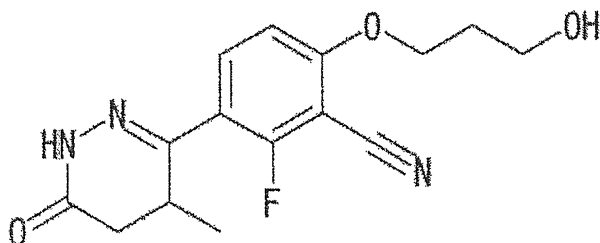


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,23 (6H, s), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9$, 3,4 Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9$, 6,8 Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 3,97 (2H, s), 4,77 (1H, s), 7,21 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,90 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ 106)

Sản xuất 2-flu-6-(3-hydroxypropoxy)-3-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)benzonitril

[Chất hóa học 361]



Khuấy hỗn hợp của 6-[3-bromo-2-flu-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ 12, 150 mg), kẽm xyanua (108 mg), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (24 mg) trong DMF (1,5 ml) ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (97 mg) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian một ngày nữa. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó lọc hỗn hợp qua miếng Xelit. Lớp hữu cơ của dịch lọc được tách ra, được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô để thu được chất rắn (191 mg). Hòa tan chất rắn trong DMF (2,0 ml), bổ sung imidazol (34 mg) và tert-butylđimetylclosilan (69 mg) vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm imidazol (34

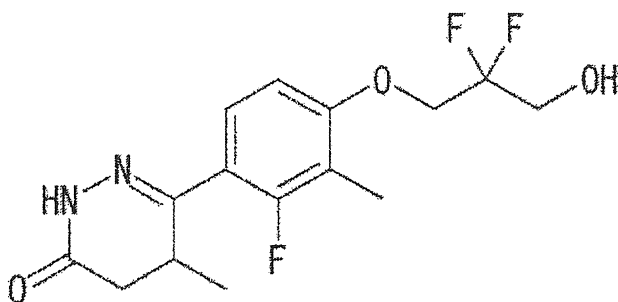
mg) và tert-butyldimethylsiloan (69 mg) vào đó, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : ethyl axetat = từ 85 : 15 đến 15 : 85) để thu được chất rắn màu trắng (45 mg). Bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch THF 1,0 M, 0,16 ml) vào dung dịch của chất rắn màu trắng thu được (45 mg) trong THF (1,0 ml) trong nước đá lạnh. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Bổ sung nước và nước muối vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với ethyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : ethyl axetat = từ 10 : 90 đến 0 : 100 đến ethyl axetat : metanol = 90 : 10). Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (26 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,86-1,96 (2H, m), 2,26 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,5$ Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 4,25-4,33 (2H, m), 4,58-4,66 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,92 (1H, t, $J = 8,9$ Hz), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ 107)

Sản xuất 6-[4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 362]



Bổ sung natri hydroxit 5 M trong nước (0,349 ml) vào hỗn hợp của 2,2-điflo-3-[3-flo-2-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]propyl benzoat (Ví dụ tham khảo 166, 253 mg) trong metanol (2 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng

trong thời gian 2 giờ. Bỏ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tái kết tinh chất rắn thô thu được từ heptan/etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (117 mg).

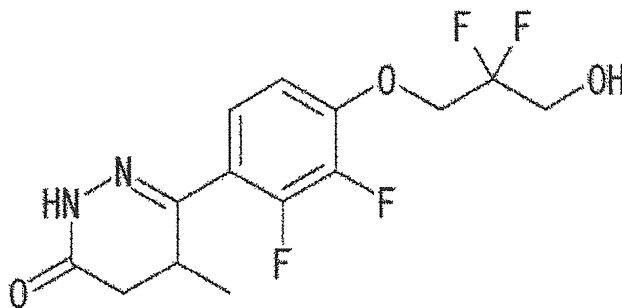
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,11 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,7, 3,8$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,06-3,20 (1H, m), 3,71-3,87 (2H, m), 4,39 (2H, t, $J = 12,6$ Hz), 5,65-5,73 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,95 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 107.

(Ví dụ 108)

6-[4-(2,2-Điflo-3-hydroxypropoxy)-2,3-diflophenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 363]

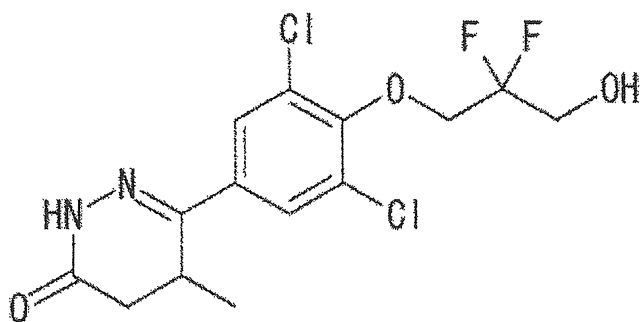


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,8, 3,4$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,76 (2H, td, $J = 13,7, 6,3$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 12,8$ Hz), 5,71 (1H, t, $J = 6,3$ Hz), 7,15-7,24 (1H, m), 7,38-7,46 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 109)

6-[3,5-Điclo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 364]

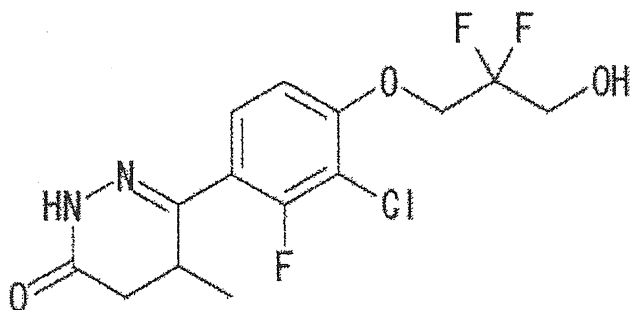


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,37-3,49 (1H, m), 3,82 (2H, td, $J = 13,9, 6,1$ Hz), 4,38 (2H, t, $J = 13,2$ Hz), 5,65 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,85 (2H, s), 11,11 (1H, s).

(Ví dụ 110)

6-[3-Chloro-4-(2,2-difluoro-3-hydroxypropoxy)-2-florophenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 365]

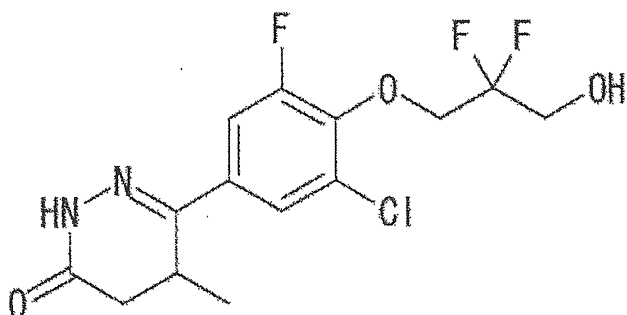


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,8$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,22 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J = 13,7, 6,2$ Hz), 4,51 (2H, t, $J = 12,6$ Hz), 5,70 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 9,0, 1,5$ Hz), 7,53-7,61 (1H, m), 11,04 (1H, s).

(Ví dụ 111)

6-[3-Chloro-4-(2,2-difluoro-3-hydroxypropoxy)-5-florophenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 366]

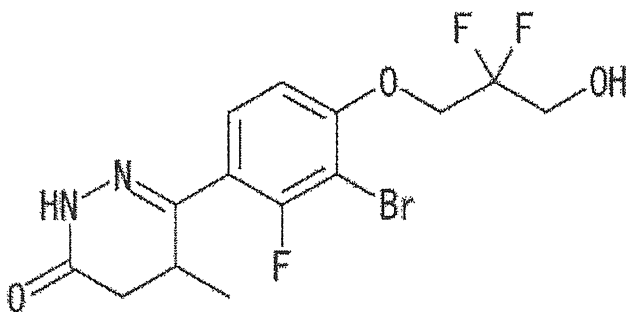


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 7,1$ Hz), 3,36-3,47 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J = 13,8, 6,1$ Hz), 4,47 (2H, t, $J = 13,1$ Hz), 5,65 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,63-7,74 (2H, m), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ 112)

6-[3-Bromo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flophenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 367]

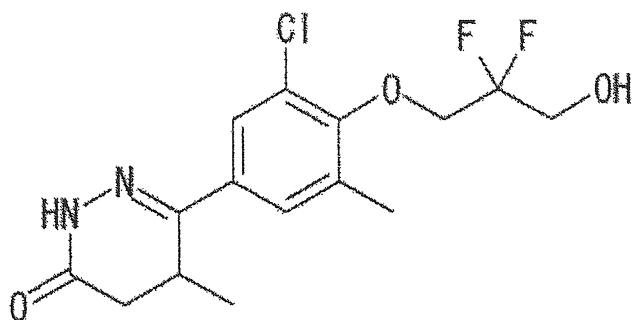


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,08-3,21 (1H, m), 3,82 (2H, td, $J = 13,8, 6,2$ Hz), 4,50 (2H, t, $J = 12,3$ Hz), 5,70 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz), 7,60 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 11,04 (1H, s).

(Ví dụ 113)

6-[3-Clo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 368]

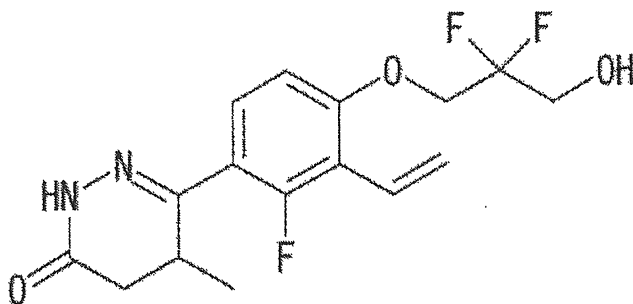


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,33 (3H, s), 2,68 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,33-3,45 (1H, m), 3,81 (2H, td, $J = 13,9, 6,0$ Hz), 4,27 (2H, t, $J = 13,4$ Hz), 5,65 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 11,00 (1H, s).

(Ví dụ 114)

6-[4-(2,2-Điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 369]

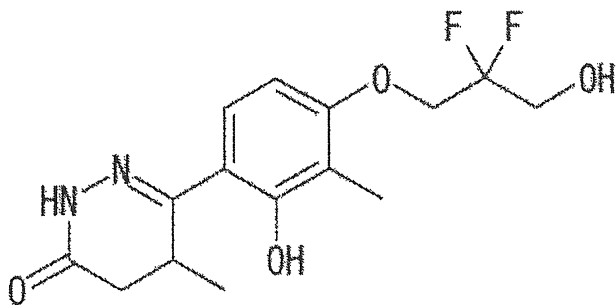


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,13 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,42 (1H, dd, $J = 17,1, 3,7$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,20-3,31 (1H, m), 4,00 (2H, td, $J = 12,5, 7,1$ Hz), 4,34 (2H, t, $J = 11,5$ Hz), 5,56-5,63 (1H, m), 5,98-6,06 (1H, m), 6,70-6,83 (2H, m), 7,41 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 8,57 (1H, brs).

(Ví dụ 115)

Sản xuất 6-[4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-hydroxy-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 370]



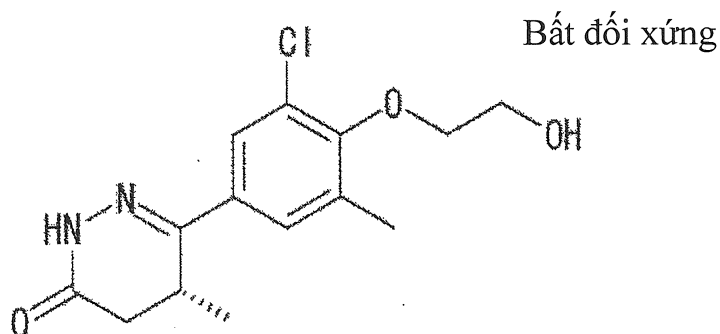
Khuấy hỗn hợp của 2,2-điflo-3-[3-(metoxymetyloxy)-2-metyl-4-(4-metyl-6-oxo-4,5-đihydro-1H-pyridazin-3-yl)phenoxy]propyl metansulfonat (Ví dụ tham khảo 141, 80 mg) và natri benzoat (51 mg) trong DMF (2 ml) ở nhiệt độ 180°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50) để thu được dầu không màu. Hòa tan dầu trong etanol (2 ml), bổ sung natri hydroxit 5 M trong nước (0,046 ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Rót hỗn hợp này vào nước, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Hòa tan phần cặn trong etanol (2 ml), bổ sung hydro clorua (dung dịch etanol 2 M, 0,058 ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thu gom chất kết tủa trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (20 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,04 (3H, s), 2,27 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,77 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,47-3,61 (1H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 4,35 (2H, t, $J = 12,7$ Hz), 5,66 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,06 (1H, s), 12,54 (1H, s).

(Ví dụ 116)

Sản xuất (5R)-(-)-6-[3-clo-4-(2-hydroxyetoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 371]



Bổ sung axit axetic (0,272 ml) và hydrazin monohydrat (0,115 ml) vào hỗn hợp của 2-{2-clo-6-metyl-4-[(2R)-2-metyl-3-[(1S)-1-(4-nitrophenyl)etyl]carbamoyl}propanoyl]phenoxy}etyl 4-bromobenzoat (Ví dụ tham khảo 175, 300 mg) trong 2-propanol (5,0 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng, bổ sung nước vào phần cặn, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 80 : 20 đến 50 : 50). Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với etyl axetat/heptan, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được chất rắn không màu (168 mg). Hòa tan chất rắn trong etanol (5,0 ml), và bổ sung natri hydroxit 5 M trong nước (0,140 ml) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, bổ sung nước vào dung dịch, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 25 : 75 đến 0 : 100). Tái kết tinh chất rắn thu được từ etyl axetat/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (50 mg, độ đôi đồng phân đối ảnh >99%). Xác định độ tinh khiết quang học bằng phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{24} -322,4^\circ$ (c = 0,21, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,28 (1H, t, J = 6,4 Hz), 2,37 (3H, s), 2,44-2,52 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,23-3,34 (1H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 7,49-7,50 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,59 (1H, brs).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Cột Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 60 / 40

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

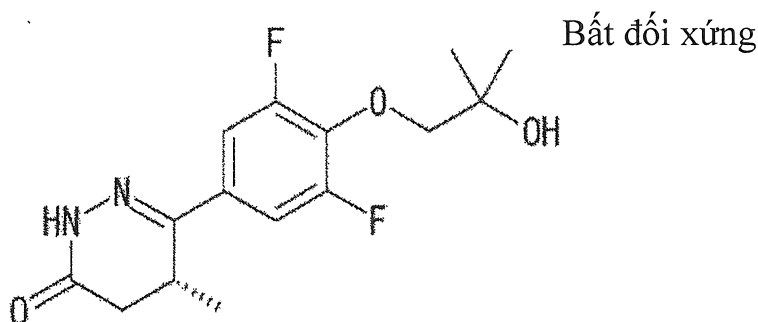
Thời gian lưu: 7,22 phút (độ dôi đồng phân đối ảnh >99%).

Mỗi cấu hình tuyệt đối của các Ví dụ 117 - 127 được thể hiện dưới đây được ngoại suy bằng cách so sánh với Ví dụ 116.

(Ví dụ 117)

(5R)-(-)-6-[3,5-Điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 372]



6-[3,5-Điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ 30, 267 mg) được phân giải quang học bằng cột bất đối xứng sắc ký theo điều kiện điều chế sau đây, và sau đó tái kết tinh từ heptan/etanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (33 mg, độ dôi đồng phân đối ảnh 99%).

<Điều kiện điều chế>

Cột: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 60/40

Tốc độ dòng chảy: 12 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Chất rửa giải: axetonitril/nước = 50/50

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 4,6 phút

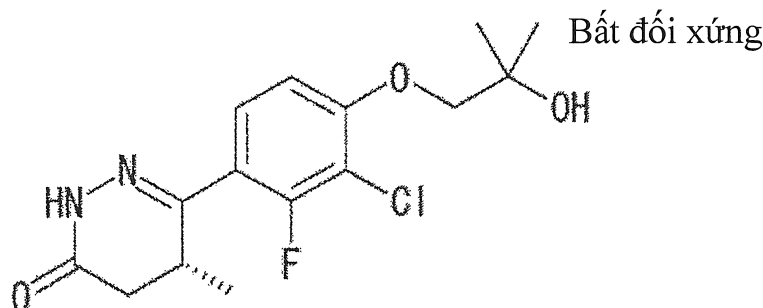
$[\alpha]_D^{24} -306,4^\circ$ (c = 0,25, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,20 (6H, s), 2,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,34-3,44 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,62 (1H, s), 7,43-7,60 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ví dụ 118)

Sản xuất (5R)-(-)-6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 373]



6-[3-Clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ 29, 200 mg) được phân giải quang học bằng cột bất đối xứng sắc ký theo điều kiện điều chế sau đây, và sau đó tái kết tinh từ 2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (46 mg, độ đôi đồng phân đối ảnh 95%).

<Điều kiện điều chế>

Cột: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 70/30

Tốc độ dòng chảy: 12 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 30/70

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 5,2 phút

Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{24} -123,0^\circ$ (c = 0,28, MeOH)

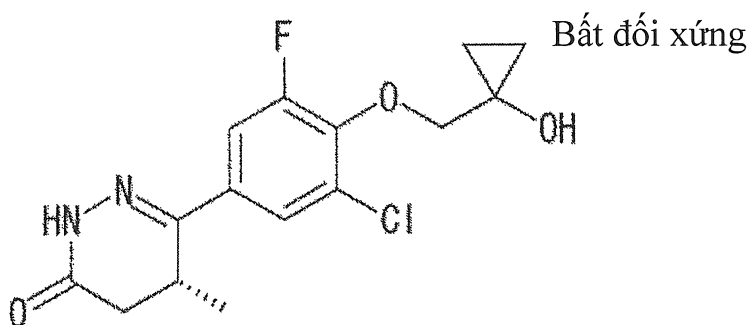
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,24 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,69 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 9,0, 1,3 Hz), 7,49-7,58 (1H, m), 11,01 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 118.

(Ví dụ 119)

Sản xuất (5R)-(-)-6-{3-clo-5-flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 374]



Độ tinh khiết quang học: Độ đôi đồng phân đối ảnh >99%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 40/60

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 6,0 phút

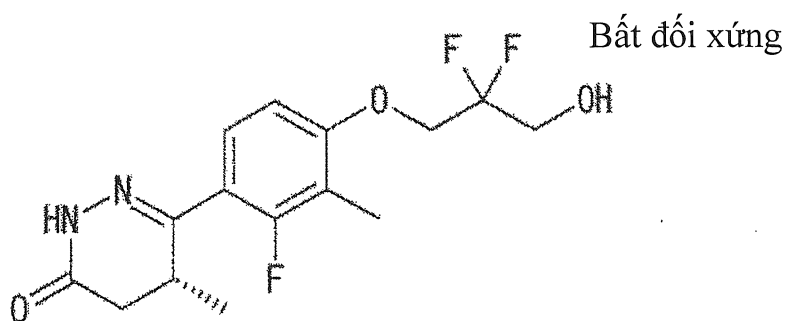
Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{24} -274,6^\circ$ ($c = 0,31$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,73 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,34-3,47 (1H, m), 4,10 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,58-7,72 (2H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 120)

Sản xuất (5R)-(-)-6-[4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 375]



6-[4-(2,2-Điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ 107, 130 mg) được phân giải quang học bằng cột bất đối xứng sắc ký theo điều kiện điều chế sau đây, và sau đó tái kết tinh từ etyl axetat/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (33 mg, độ dôi đồng phân đối ảnh 99%).

<Điều kiện điều chế>

Cột: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 75/25

Tốc độ dòng chảy: 12 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 50/50

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 5,7 phút

Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{27} -101,5^\circ$ (c = 0,29, MeOH)

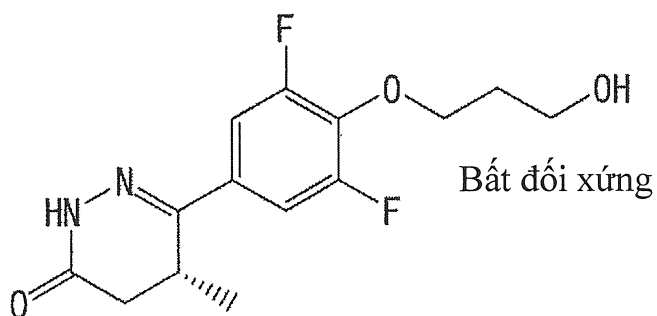
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,11 (3H, d, $J = 2,2$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,7, 3,8$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,05-3,18 (1H, m), 3,79 (2H, td, $J = 13,7, 6,0$ Hz), 4,39 (2H, t, $J = 12,6$ Hz), 5,68 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,95 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 120.

(Ví dụ 121)

(5R)-(-)-6-[3,5-Điflo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 376]



Độ tinh khiết quang học: Độ đôi đồng phân đối ảnh 95%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 60/40

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 6,9 phút

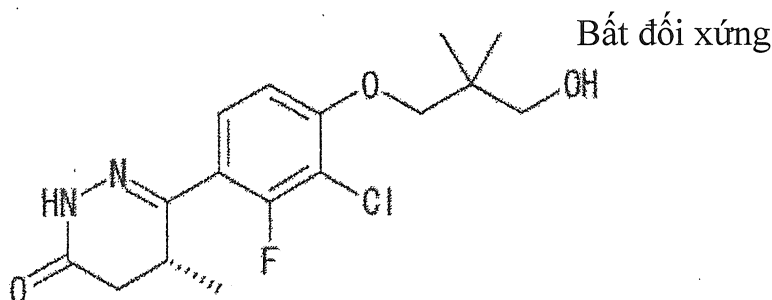
$[\alpha]_D^{24} -293,5^\circ$ (c = 0,30, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,76-1,90 (2H, m), 2,24 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 16,7, 7,0 Hz), 3,36-3,46 (1H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,44-7,59 (2H, m), 11,05 (1H, s).

(Ví dụ 122)

(5R)-(-)-6-[3-Clo-2-flo-4-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 377]



Độ tinh khiết quang học: Độ dôi đồng phân đối ảnh 96%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 60/40

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 7,2 phút

$[\alpha]_D^{24} -114,2^\circ$ (c = 0,28, MeOH)

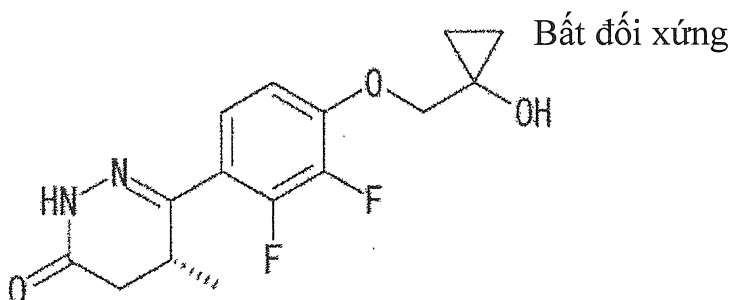
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,6 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,86 (2H, s),

4,66 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,49-7,58 (1H, m), 11,01 (1H, s).

(Ví dụ 123)

(5R)-(-)-6-[2,3-Điflo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 378]



Độ tinh khiết quang học: Độ đôi đồng phân đối ảnh 99%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 60/40

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 8,0 phút

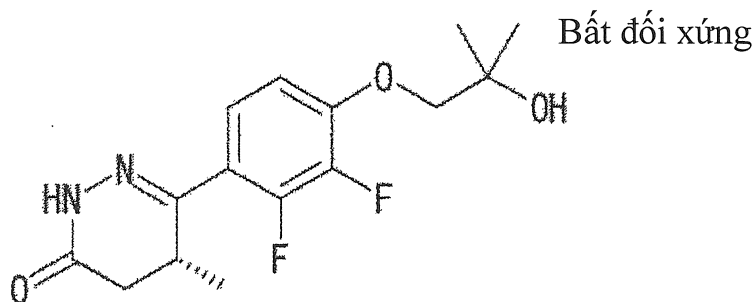
$[\alpha]_D^{24}$ -138,7° (c = 0,44, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,76 (4H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 3,4 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,11-3,22 (1H, m), 4,12 (2H, s), 5,66 (1H, s), 7,05-7,14 (1H, m), 7,33-7,41 (1H, m), 11,03 (1H, s).

(Ví dụ 124)

Sản xuất (5R)-(-)-6-[2,3-điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 379]



6-[2,3-Điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ 27, 117 mg) được phân giải quang học bằng cột bất đối xứng sắc ký theo điều kiện điều chế sau đây, và sau đó tái kết tinh từ ethanol/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg, độ dôi đồng phân đối ảnh 99%).

<Điều kiện điều chế>

Cột: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 80/20

Tốc độ dòng chảy: 12 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Chất rửa giải: axetonitril/nước = 40/60

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 5,9 phút

Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{24} -137,6^\circ$ (c = 0,38, MeOH)

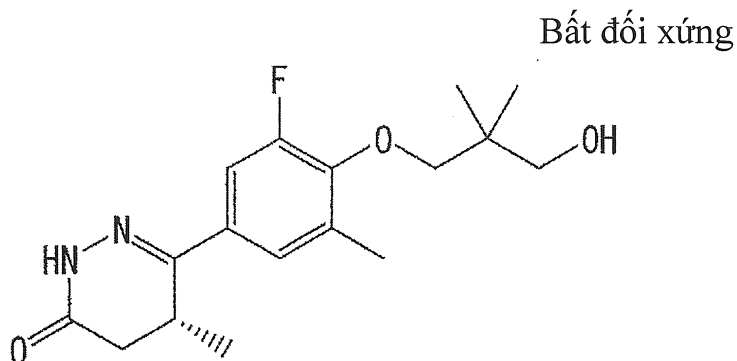
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,3 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,71 (1H, s), 7,05-7,14 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 11,02 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 124.

(Ví dụ 125)

(5R)-(-)-6-[3-Flo-4-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 380]



Độ tinh khiết quang học: Độ dôi đồng phân đối ảnh >99%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 50/50

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 5,6 phút

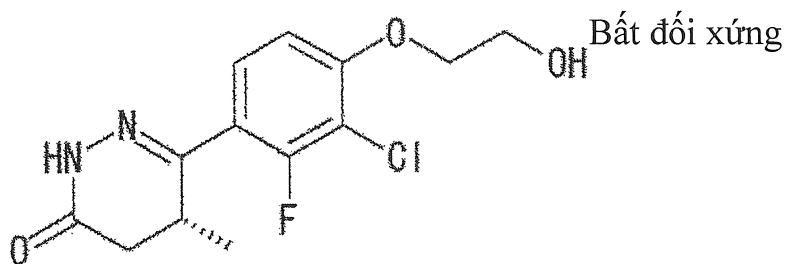
 $[\alpha]_D^{24} -249,7^\circ$ (c = 0,23, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,95 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,28 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,27-3,42 (1H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 3,79 (2H, d, $J = 1,7$ Hz), 4,60 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,38-7,49 (2H, m), 10,95 (1H, s).

(Ví dụ 126)

(5R)-(-)-6-[3-Clo-2-flo-4-(2-hydroxyetoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 381]



Độ tinh khiết quang học: Độ đôi đồng phân đối ảnh 98%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 60/40

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 8,4 phút

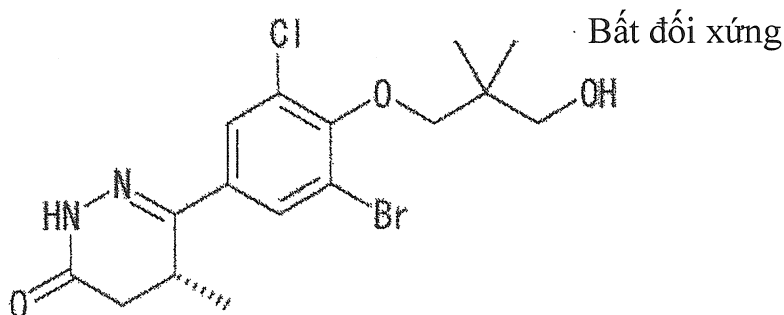
$[\alpha]_D^{24} -137,2^\circ$ (c = 0,22, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 4,17 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,91 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 9,0, 1,3$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,01 (1H, s).

(Ví dụ 127)

(5R)-(-)-6-[3-Bromo-5-clo-4-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 382]



Độ tinh khiết quang học: Độ đôi đồng phân đối ảnh 97%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 60/40

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 5,5 phút

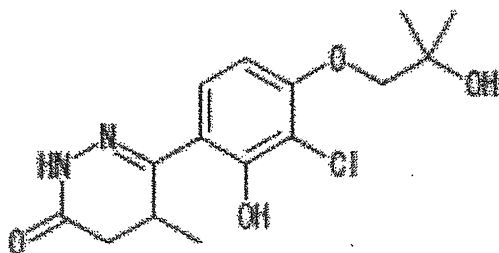
$[\alpha]_D^{24} -231,9^\circ$ (c = 0,18, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (6H, s), 1,04 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,34 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,37-3,47 (1H, m), 3,77 (2H, s), 4,58 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ 128)

Sản xuất 6-[3-clo-2-hydroxy-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 383]



Bổ sung hydro clorua (dung dịch etanol 2 M, 0,351 ml) vào hỗn hợp của 6-[3-clo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 212, 130 mg) trong etanol (2,0 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng, và rửa phần cặn bằng cách tán nhỏ với dietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg).

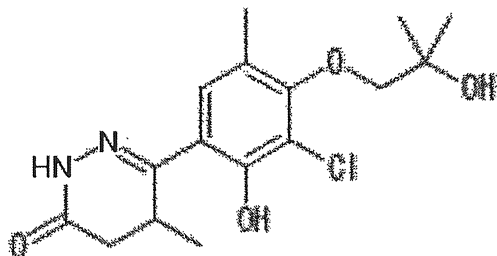
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,24 (6H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,81 (1H, dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz), 3,48-3,60 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,67 (1H, brs), 6,73 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 128.

(Ví dụ 129)

6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 384]

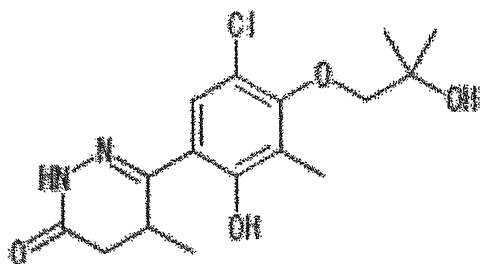


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,12 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,24-2,34 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,80 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,51-3,61 (1H, m), 3,64 (2H, s), 4,63 (1H, s), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,78 (1H, s).

(Ví dụ 130)

6-[5-Clo-2-hydroxy-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 385]



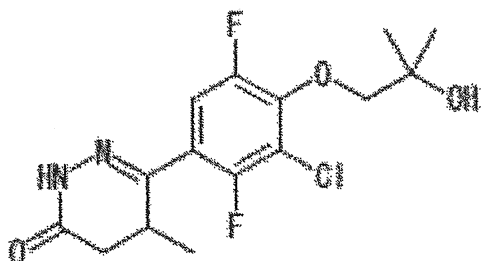
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, s), 2,15 (3H, s), 2,27 (1H, dd, $J = 16,8, 0,9$ Hz), 2,78 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,50-3,66 (3H, m), 4,66 (1H, s), 7,55 (1H, s), 11,18 (1H, s), 12,60 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 1.

(Ví dụ 131)

6-[3-Clo-2,5-điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 386]

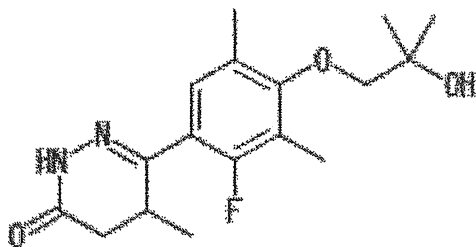


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,06 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,24 (6H, s), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 3,5$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,91-3,97 (2H, m), 4,66 (1H, s), 7,55 (1H, dd, $J = 12,3, 7,1$ Hz), 11,13 (1H, s).

(Ví dụ 132)

6-[2-Flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3,5-dimetylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 387]

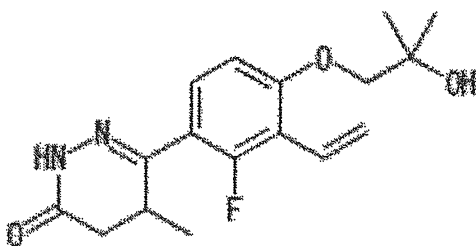


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,27 (6H, s), 2,17 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,22 (3H, s), 2,23 (1H, dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 3,51 (2H, s), 4,65 (1H, s), 7,24 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ 133)

6-[2-Flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-3-vinylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 388]

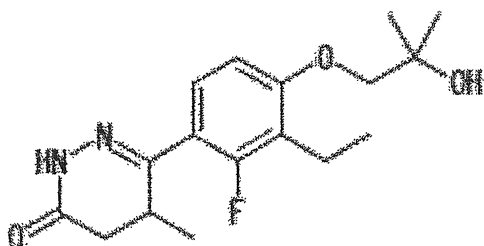


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,23 (6H, s), 2,23 (1H, dd, $J = 16,9, 4,2$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,71 (1H, s), 5,53-5,60 (1H, m), 6,03-6,11 (1H, m), 6,83 (1H, dd, $J = 18,1, 12,0$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ 134)

6-[3-Ethyl-2-flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 389]

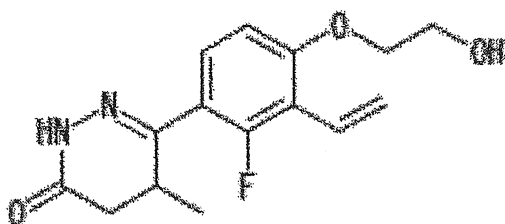


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,24 (6H, s), 2,22 (1H, dd, $J = 16,9, 3,9$ Hz), 2,61-2,71 (3H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,76 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 10,92 (1H, s).

(Ví dụ 135)

6-[2-Flo-4-(2-hydroxyetoxy)-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 390]



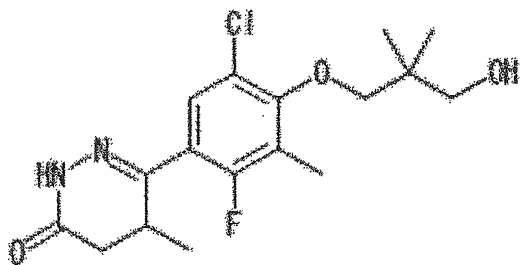
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,9, 3,9$ Hz), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,06-3,18 (1H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 4,10 (2H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,91 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 5,54 (1H, dt, $J = 12,2, 2,0$ Hz), 6,06 (1H, dt, $J = 18,1, 2,0$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 18,1, 12,2$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 10,95 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 5.

(Ví dụ 136)

6-[5-Clo-2-flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimetylpropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 391]

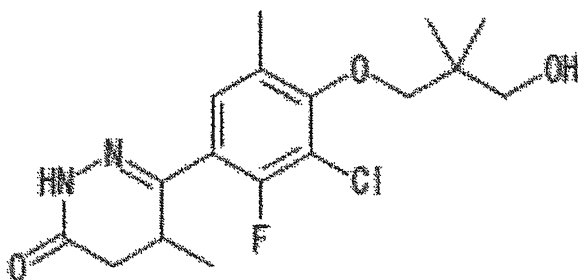


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,00 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,20-2,29 (4H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,34 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,66 (2H, s), 4,64 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 137)

6-[3-Clo-2-flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimetylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 392]

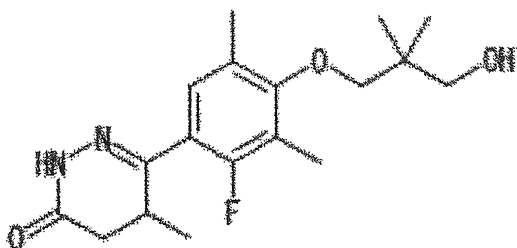


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,00 (6H, s), 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,21-2,30 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,34 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,68 (2H, s), 4,62 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ 138)

6-[2-Flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimetylpropoxy)-3,5-đimetylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 393]

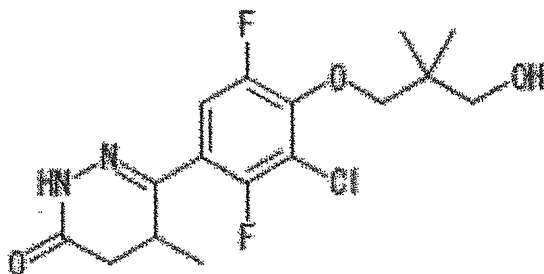


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,99 (6H, s), 1,03 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,16 (3H, d, $J = 2,1$ Hz), 2,18-2,27 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,06-3,16 (1H, m), 3,35 (2H, d, $J = 5,1$ Hz), 3,50 (2H, s), 4,62 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ 139)

6-[3-Clo-2,5-điflo-4-(3-hydroxy-2,2-đimetylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 394]

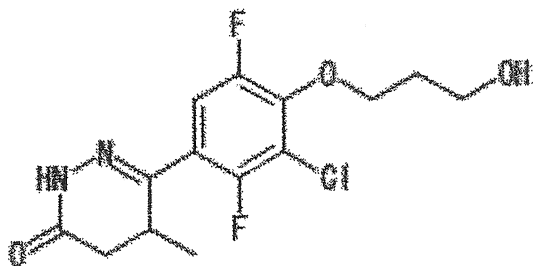


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,96 (6H, s), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,5$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,12-3,21 (1H, m), 3,29-3,33 (2H, m), 3,98-4,00 (2H, m), 4,63 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 12,5, 7,1$ Hz), 11,13 (1H, s).

(Ví dụ 140)

6-[3-Clo-2,5-điflo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 395]

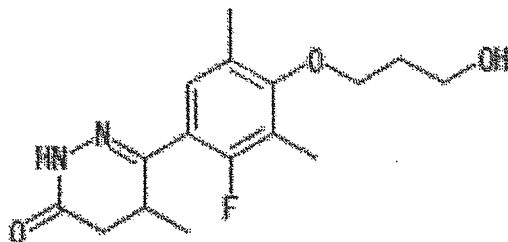


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,82-1,92 (2H, m), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,6$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,12-3,22 (1H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 4,24-4,32 (2H, m), 4,55 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,56 (1H, dd, $J = 12,1, 7,1$ Hz), 11,14 (1H, s).

(Ví dụ 141)

6-[2-fluoro-4-(3-hydroxypropoxy)-3,5-dimethylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 396]

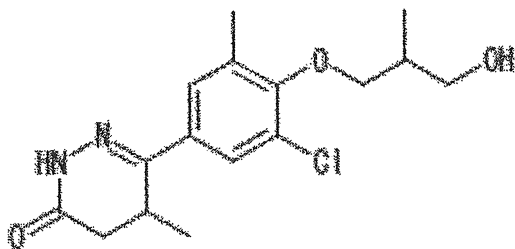


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,84-1,94 (2H, m), 2,15 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,19-2,27 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,85 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 4,53 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ 142)

Sản xuất 6-[3-chloro-4-(3-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 397]



Khuấy huyền phù của 6-(3-clo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 86, 251 mg), 3-hydroxy-2-metylpropyl 4-metylbenzensulfonat (364 mg), và xesi cacbonat (647 mg) trong NMP (3,0 ml) ở nhiệt độ 150°C dưới bức xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc, và loại bỏ dung môi. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 50 : 50 đến 0 : 100 đến etyl axetat : metanol = 90 : 10), và cô các phân đoạn mong muốn. Kết tinh phần cặn từ diisopropyl ete/2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (224 mg).

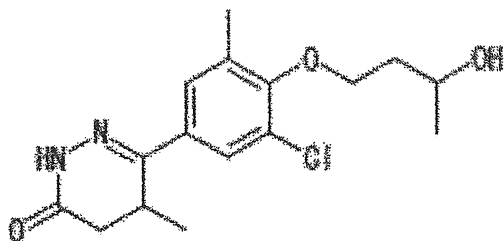
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,03 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,05 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,01-2,07 (1H, m), 2,22 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,35-3,54 (3H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,56 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 10,99 (1H, s).

Hợp chất sau đây được điều chế từ nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 142.

(Ví dụ 143)

6-[3-Clo-4-(3-hydroxybutoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 398]



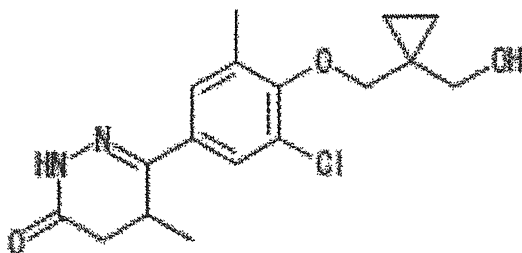
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,13 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,74-1,88 (2H, m), 2,23 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,31 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,7, 7,0$ Hz), 3,33-3,42 (1H, m), 3,82-4,03 (3H, m), 4,53 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 10,99 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 98.

(Ví dụ 144)

6-{3-Chloro-4-[1-(hydroxymethyl)cyclopropylmethoxy]-5-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 399]

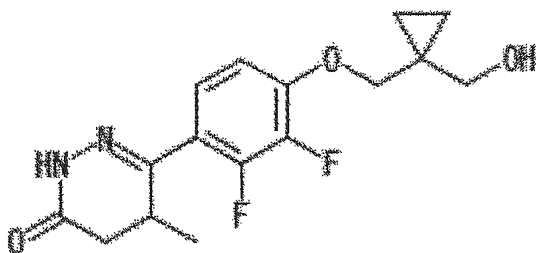


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,52-0,55 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,32 (3H, s), 2,67 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,32-3,42 (1H, m), 3,53 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,80 (2H, s), 4,57 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,59 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 10,97 (1H, s).

(Ví dụ 145)

6-{2,3-Difluoro-4-[1-(hydroxymethyl)cyclopropylmethoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 400]

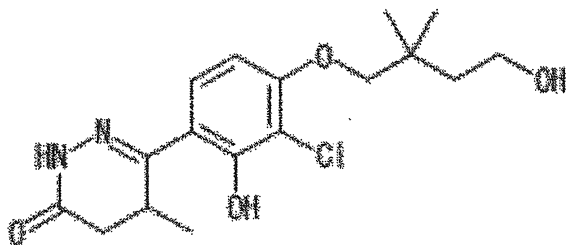


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,52-0,54 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,9, 3,4$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,12-3,20 (1H, m), 3,39 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,03 (2H, s), 4,67 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,04-7,10 (1H, m), 7,37 (1H, td, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 146)

Sản xuất 6-[3-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-fluorophenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one

[Chất hóa học 401]



Khuấy hỗn hợp của 6-[3-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-4-fluorophenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-one (Ví dụ tham khảo 99, 250 mg), 4-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2,2-dimethylbutan-1-ol (214 mg), triphenylphosphin (285 mg), và bis(2-methoxyethyl) azodicarboxylat (255 mg) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi, và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 67 : 33 đến 33 : 67) để thu được hỗn hợp chứa hợp chất trung gian mong muốn. Bổ sung hydro clorua (dung dịch etanol 2 M, 1,0 ml) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian nêu trên trong etanol (2,0 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng, và cô dịch lọc, và rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với etyl axetat/heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn không màu (28 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,02 (6H, s), 1,10 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,57 (2H, t, $J = 7,6$

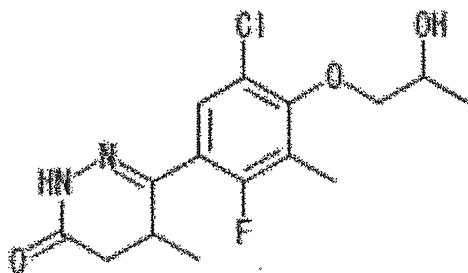
Hz), 2,29 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,47-3,60 (3H, m), 3,79 (2H, s), 4,32 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,12 (1H, s), 13,00 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 48.

(Ví dụ 147)

6-[5-Clo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 402]

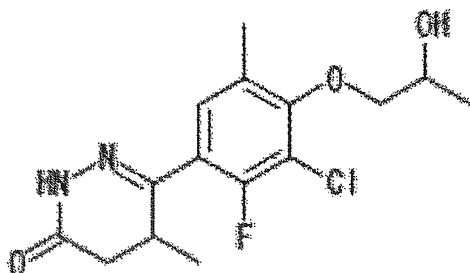


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,20-2,29 (4H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 3,74-3,84 (2H, m), 3,94-4,04 (1H, m), 4,90-4,95 (1H, m), 7,51 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 148)

6-[3-Clo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 403]

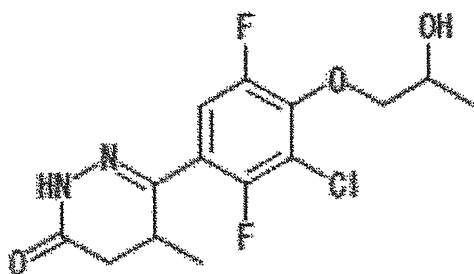


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,09-3,20 (1H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 3,93-4,05 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 11,07 (1H, s).

(Ví dụ 149)

6-[3-Clo-2,5-điflo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 404]



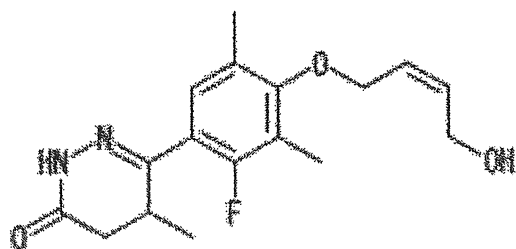
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,18 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,5$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,11-3,23 (1H, m), 3,89-4,12 (3H, m), 4,88 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 12,3, 7,1$ Hz), 11,14 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 76.

(Ví dụ 150)

6-{2-Flo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-3,5-đimetylphenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 405]

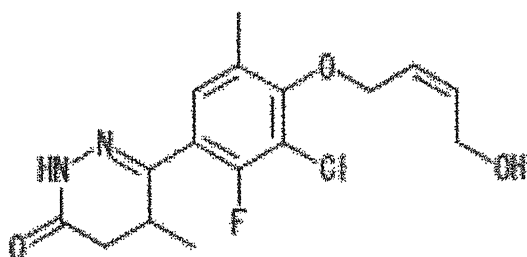


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,16 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,20-2,28 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,06-3,16 (1H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,39-4,46 (2H, m), 4,77 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,68-5,79 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,97 (1H, s).

(Ví dụ 151)

6-{3-Clo-2-flo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-5-metylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 406]

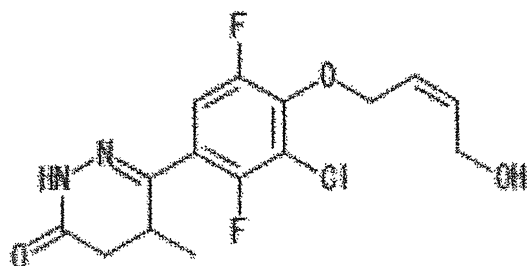


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,22-2,32 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,10-3,19 (1H, m), 3,97-4,07 (2H, m), 4,56-4,63 (2H, m), 4,78 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 5,69-5,81 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ 152)

6-{3-Clo-2,5-điflo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 407]



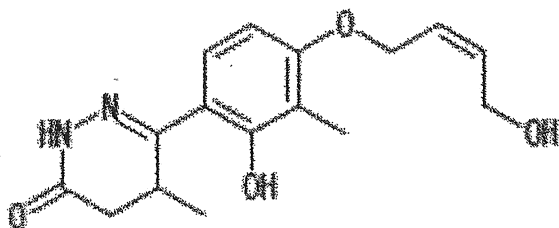
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,97-4,05 (2H, m), 4,76-4,86 (3H, m),

5,63-5,82 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 12,0, 7,1 Hz), 11,14 (1H, s).

(Ví dụ 153)

6-{2-Hydroxy-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-3-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 408]

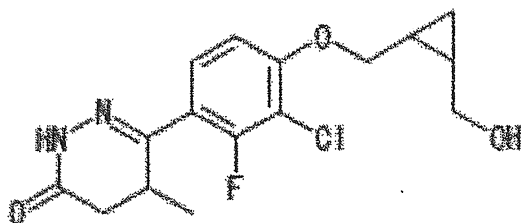


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,01 (3H, s), 2,27 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,7, 6,7 Hz), 3,47-3,58 (1H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 4,65-4,71 (2H, m), 4,81 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,60-5,77 (2H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,04 (1H, s), 12,48 (1H, s).

(Ví dụ 154)

6-(3-Chloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl]methoxy}phenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 409]

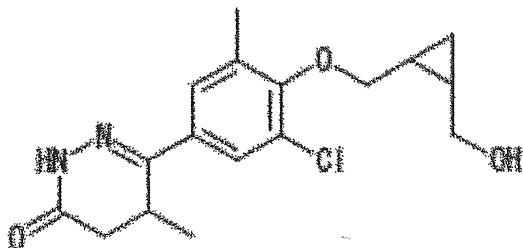


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,36-0,43 (1H, m), 0,77-0,85 (1H, m), 1,04 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,14-1,26 (1H, m), 1,29-1,40 (1H, m), 2,25 (1H, dd, J = 16,7, 3,5 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,7, 6,8 Hz), 3,09-3,21 (1H, m), 3,46-3,55 (2H, m), 4,20 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,39-4,47 (1H, m), 7,04-7,10 (1H, m), 7,53 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 155)

6-(3-Chloro-4-[[[(1S*,2R*)-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl]methoxy]-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 410]

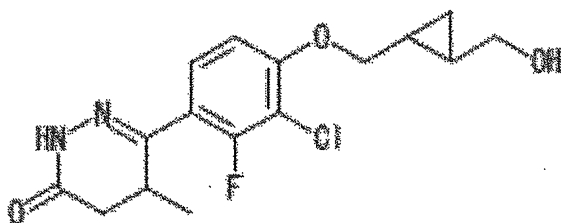


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,28-0,35 (1H, m), 0,74-0,83 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,11-1,23 (1H, m), 1,28-1,40 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,67 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,33-3,51 (3H, m), 3,82-3,92 (1H, m), 4,00-4,09 (1H, m), 4,41 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,58-7,62 (1H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 10,98 (1H, s).

(Ví dụ 156)

6-(3-Chloro-2-fluoro-4-[[[(1S*,2S*)-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl]methoxy]phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 411]

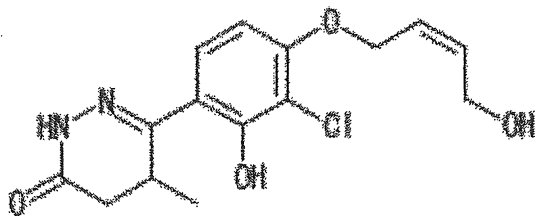


¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,49-0,58 (2H, m), 0,99-1,20 (5H, m), 2,25 (1H, dd, J = 16,9, 3,5 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,07-3,20 (1H, m), 3,25-3,41 (2H, m), 3,88-3,98 (1H, m), 4,11-4,20 (1H, m), 4,51 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,02-7,11 (1H, m), 7,53 (1H, t, J = 8,8 Hz), 11,02 (1H, s).

(Ví dụ 157)

6-{3-Chloro-2-hydroxy-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 412]



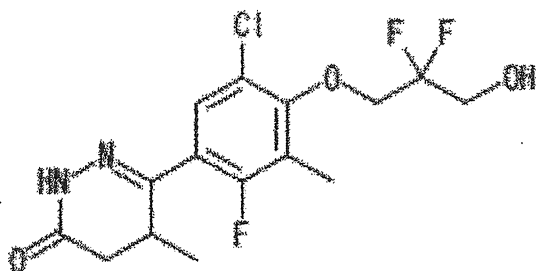
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,26-2,32 (1H, m), 2,80 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,49-3,61 (1H, m), 4,08-4,16 (2H, m), 4,75-4,86 (3H, m), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,13 (1H, s), 13,02 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 107.

(Ví dụ 158)

6-[5-Chloro-4-(2,2-difluoro-3-hydroxypropoxy)-2-fluoro-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 413]

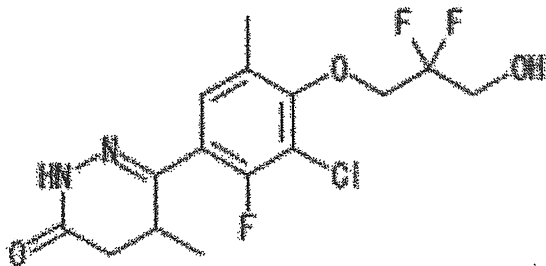


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,21-2,31 (4H, m), 2,69 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,08-3,18 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J = 13,8, 6,1$ Hz), 4,32 (2H, t, $J = 13,5$ Hz), 5,68 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ 159)

6-[3-Chloro-4-(2,2-difluoro-3-hydroxypropoxy)-2-fluoro-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 414]

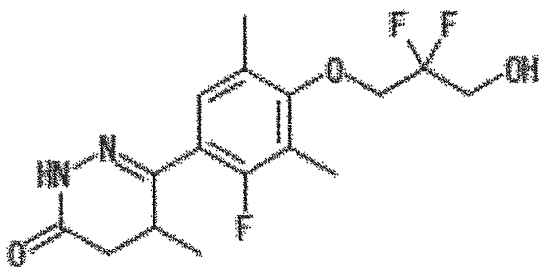


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,9, 3,8$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,70 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,10-3,20 (1H, m), 3,81 (2H, td, $J = 13,9, 6,1$ Hz), 4,32 (2H, t, $J = 13,4$ Hz), 5,67 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,46 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 11,09 (1H, s).

(Ví dụ 160)

6-[4-(2,2-Điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3,5-đimetylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 415]

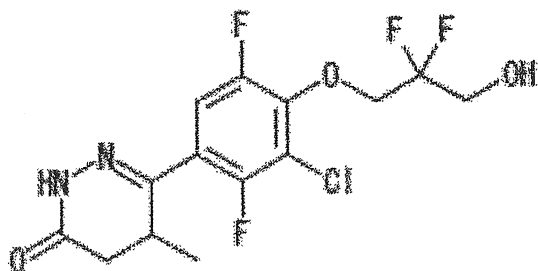


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,04 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,18 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,237 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,238 (3H, s), 2,66 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J = 13,8, 6,1$ Hz), 4,14 (2H, t, $J = 13,3$ Hz), 5,68 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 11,00 (1H, s).

(Ví dụ 161)

6-[3-Clo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2,5-điflophenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 416]

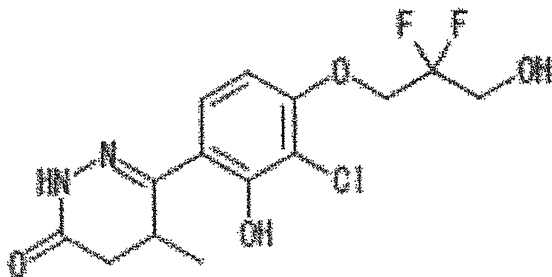


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,27 (1H, dd, $J = 16,9, 3,6$ Hz), 2,71 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,79 (2H, td, $J = 13,8, 6,2$ Hz), 4,55 (2H, t, $J = 13,1$ Hz), 5,68 (1H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 12,2, 7,1$ Hz), 11,16 (1H, s).

(Ví dụ 162)

6-[3-Clo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-hydroxyphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 417]



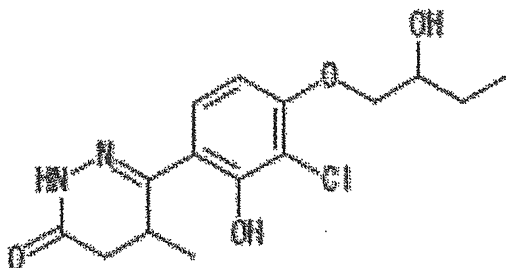
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,29 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,50-3,62 (1H, m), 3,80 (2H, td, $J = 13,9, 6,4$ Hz), 4,46 (2H, t, $J = 12,5$ Hz), 5,68 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 11,16 (1H, s), 13,08 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 74.

(Ví dụ 163)

6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(2-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 418]

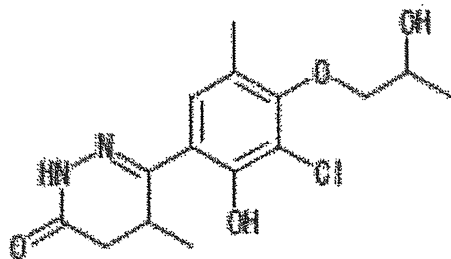


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,93 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,37-1,51 (1H, m), 1,56-1,70 (1H, m), 2,29 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,49-3,60 (1H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 4,85-4,90 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 11,13 (1H, s), 13,00-13,03 (1H, m).

(Ví dụ 164)

6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(2-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 419]

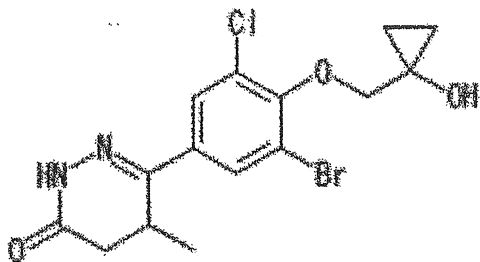


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,25 (3H, s), 2,30 (1H, dd, $J = 16,8, 1,1$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,51-3,61 (1H, m), 3,68-3,81 (2H, m), 3,93-4,03 (1H, m), 4,84-4,90 (1H, m), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,78 (1H, s).

(Ví dụ 165)

Sản xuất 6-{3-bromo-5-clo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 420]



Bổ sung triphenylphosphin (315 mg) và bis(2-metoxyletyl) azodicarboxylat (281 mg) vào hỗn hợp của 6-(3-bromo-5-clo-4-hydroxyphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 87, 318 mg) và [1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)xyclopropyl]metanol (207 mg) trong THF (5,0 ml) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ, và sau đó loại bỏ dung môi. Pha loãng phần cặn bằng etyl axetat, rửa bằng natri hydroxit trong nước 1 M và sau đó bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 71 : 29 đến 50 : 50 đến 32 : 68) để thu được chất vô định hình không màu. Hòa tan chất vô định hình trong etanol (5,0 ml), bổ sung pyridini p-toluensulfonat (23 mg) vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri hydroxit trong nước 1 M và sau đó bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (282 mg).

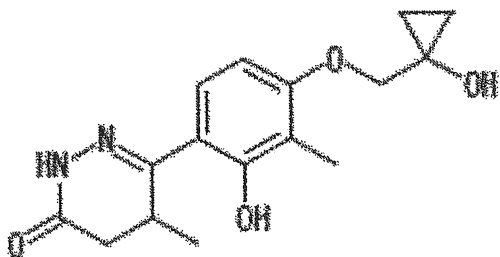
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,67-0,78 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,36-3,46 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 5,63 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 11,08 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 165.

(Ví dụ 166)

6-{2-Hydroxy-4-[(1-hydroxycyclopropyl)metoxy]-3-metylphenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 421]

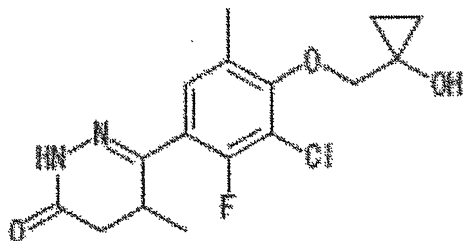


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,60-0,73 (4H, m), 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,05 (3H, s), 2,26 (1H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,47-3,58 (1H, m), 3,96-4,05 (2H, m), 5,55 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,02 (1H, s), 12,45 (1H, s).

(Ví dụ 167)

6-{3-Cl-2-flu-4-[(1-hydroxycyclopropyl)metoxy]-5-metylphenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 422]

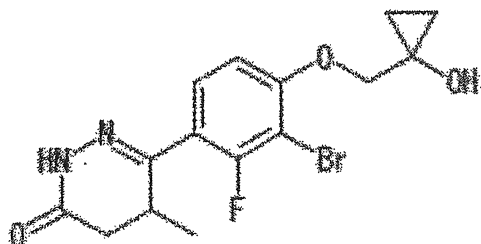


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,74 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,25 (1H, dd, $J = 16,9, 3,7$ Hz), 2,32 (3H, s), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 6,8$ Hz), 3,09-3,19 (1H, m), 3,95 (2H, s), 5,63 (1H, s), 7,39-7,45 (1H, m), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 168)

6-{3-Bromo-2-flu-4-[(1-hydroxycyclopropyl)metoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 423]

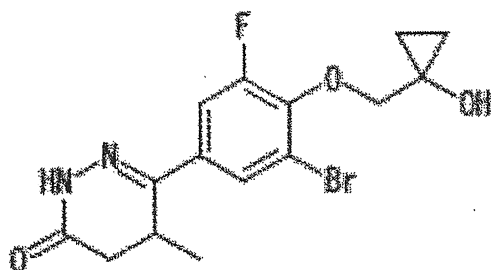


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,64-0,76 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,24 (1H, dd, $J = 16,8, 3,7$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,08-3,19 (1H, m), 4,15 (2H, s), 5,59 (1H, s), 7,06 (1H, dd, $J = 9,0, 1,0$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 11,01 (1H, s).

(Ví dụ 169)

6-{3-Bromo-5-fluoro-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 424]

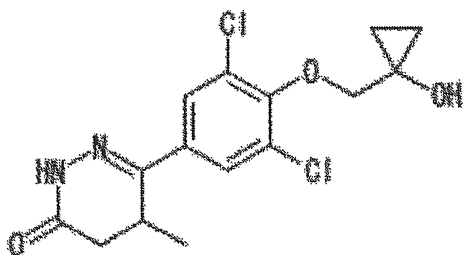


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,65-0,72 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,23 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,8, 6,9$ Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,55 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J = 12,5, 2,1$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 11,06 (1H, s).

(Ví dụ 170)

6-{3,5-Điclo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 425]

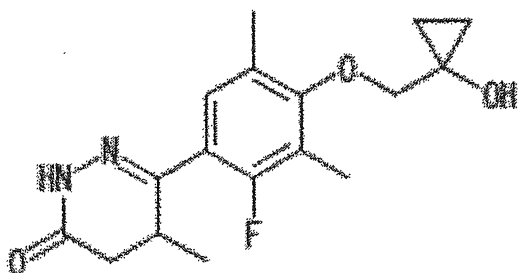


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,66-0,75 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,24 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,69 (1H, dd, $J = 16,9, 7,0$ Hz), 3,36-3,47 (1H, m), 4,01 (2H, s), 5,61 (1H, s), 7,81 (2H, s), 11,08 (1H, s).

(Ví dụ 171)

6-{2-Flo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-3,5-đimetylphenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 426]

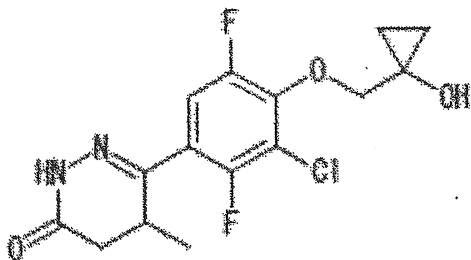


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,59-0,71 (4H, m), 1,04 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,19 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 2,23 (1H, dd, $J = 16,8, 3,8$ Hz), 2,24 (3H, s), 2,65 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,77 (2H, s), 5,65 (1H, s), 7,23 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 10,96 (1H, s).

(Ví dụ 172)

6-{3-Clo-2,5-điflo-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 427]

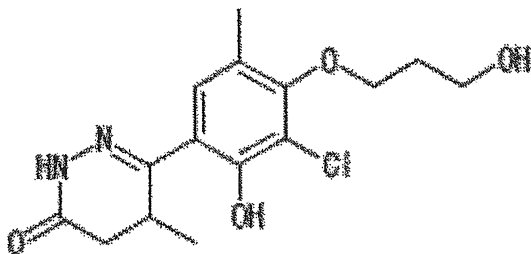


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,62-0,72 (4H, m), 1,05 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,26 (1H, dd, $J = 16,8, 3,6$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,12-3,21 (1H, m), 4,17 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,54 (1H, dd, $J = 12,1, 7,1$ Hz), 11,13 (1H, s).

(Ví dụ 173)

Sản xuất 6-[3-chloro-2-hydroxy-4-(3-hydroxypropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 428]



Bổ sung triphenylphosphin (341 mg) và bis(2-metoxyletyl) azodicarboxylat (304 mg) vào hỗn hợp của 6-[3-chloro-4-hydroxy-2-(metoxymetyloxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 203, 313 mg) và 3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propan-1-ol (208 mg) trong THF (5,0 ml) ở nhiệt độ 0°C , và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Loại bỏ dung môi, và pha loãng phần cặn bằng etyl axetat. Rửa dung dịch bằng natri hydroxit trong nước 1 M và sau đó bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 61 : 39 đến 40 : 60 đến 33 : 67) để thu được chất vô định hình không màu. Hòa tan chất vô định hình trong etanol (5,0 ml), và bổ sung hydro clorua (dung dịch etanol 2 M, 1,0 ml) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và thu gom chất

kết tủa trên bộ lọc, và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (256 mg).

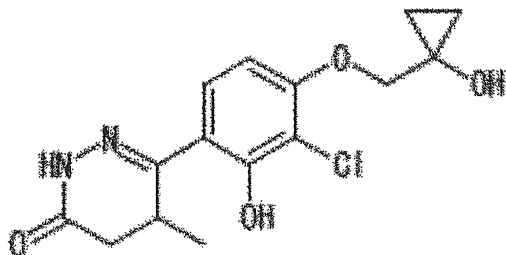
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,85-1,96 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,8, 6,7$ Hz), 3,50-3,67 (3H, m), 3,98 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,51 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,77 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 173.

(Ví dụ 174)

6-{3-Clo-2-hydroxy-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 429]

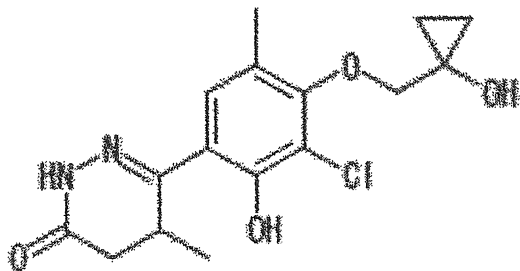


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,62-0,74 (4H, m), 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,29 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 16,8, 6,8$ Hz), 3,50-3,60 (1H, m), 4,07-4,15 (2H, m), 5,57 (1H, s), 6,76 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 11,12 (1H, s), 13,01 (1H, s).

(Ví dụ 175)

6-{3-Clo-2-hydroxy-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-5-metylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 430]

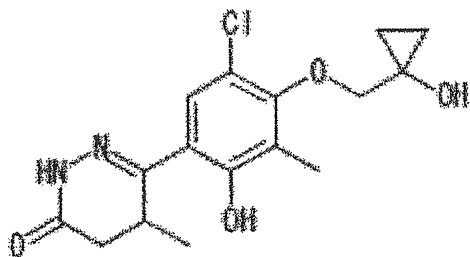


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,62-0,74 (4H, m), 1,12 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,30 (1H, dd, $J = 16,9, 1,3$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 16,9, 6,7$ Hz), 3,51-3,62 (1H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 5,61 (1H, s), 7,46 (1H, s), 11,16 (1H, s), 12,76 (1H, s).

(Ví dụ 176)

6-{5-Chloro-2-hydroxy-4-[(1-hydroxycyclopropyl)methoxy]-3-methylphenyl}-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 431]

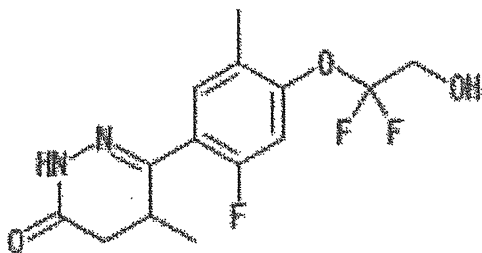


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,61-0,73 (4H, m), 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,19 (3H, s), 2,27 (1H, dd, $J = 16,9, 1,2$ Hz), 2,77 (1H, dd, $J = 16,9, 6,7$ Hz), 3,50-3,60 (1H, m), 3,88 (2H, s), 5,64 (1H, s), 7,53 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,58 (1H, s).

(Ví dụ 177)

Sản xuất 6-[4-(1,1-difluoro-2-hydroxyethoxy)-2-fluoro-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 432]



Bổ sung kali cacbonat (415 mg) vào hỗn hợp của 6-(2-flo-4-hydroxy-5-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 205, 472 mg) và etyl bromodifloaxetat (0,385 ml) trong DMF (10 ml) ở nhiệt độ 0°C. Làm ấm từ từ hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 68 : 32 đến 47 : 53 đến 40 : 60) để thu được chất vô định hình không màu. Hòa tan chất vô định hình trong THF (6,0 ml), và bổ sung lithi borohyđrua (44 mg) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 53 : 47 đến 32 : 68 đến 29 : 71), và cô các phân đoạn mong muốn. Rửa phần cặn bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (44 mg).

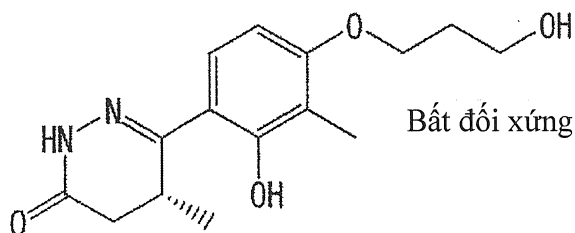
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,21-2,29 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,8 Hz), 3,11-3,21 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 5,94 (1H, t, J = 6,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,06 (1H, s).

Mỗi cấu hình tuyệt đối của các Ví dụ 178 - 183 được thể hiện dưới đây được ngoại suy bằng cách so sánh với Ví dụ 116.

(Ví dụ 178)

Sản xuất (5R)-(-)-6-[2-hydroxy-4-(3-hydroxypropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 433]



6-[4-(3-Hydroxypropoxy)-2-(methoxymethoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 228, 695 mg) được phân giải quang học bằng sắc ký cột bất đối xứng theo điều kiện điều chế sau đây để thu được 6-[4-(3-hydroxypropoxy)-2-(methoxymethoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng dưới dạng chất vô định hình không màu (322 mg, độ đôi đồng phân đối ảnh 99%).

<Điều kiện điều chế>

Cột: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 80/20

Tốc độ dòng chảy: 15 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 40/60

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 4,7 phút

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,77-1,85 (1H, m), 2,09 (2H, quin, J = 6,0 Hz), 2,19 (3H, s), 2,41 (1H, dd, J = 17,1, 4,6 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 17,1, 7,0 Hz), 3,28-3,37 (1H, m), 3,50 (3H, s), 3,87-3,91 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,98 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, brs).

Bổ sung hydro clorua (dung dịch etanol 2 M, 0,865 ml) vào hỗn hợp của 6-[4-(3-hydroxypropoxy)-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng thu được ở trên (291 mg) trong etanol (1,5 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Thu gom chất rắn kết tủa trên bộ lọc, và sau đó tái kết tinh từ 2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (182 mg, độ đối đồng phân đối ảnh >99%).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Chất rửa giải: axetonitril/nước = 40/60

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 5,2 phút

Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{31} -332,1^\circ$ (c = 0,26, MeOH)

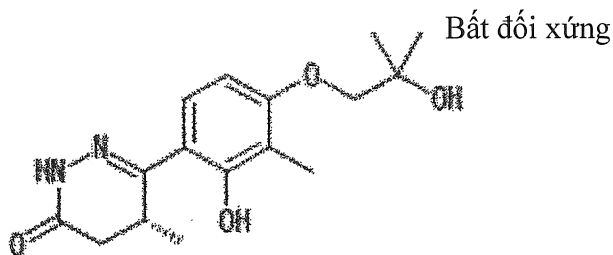
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,84-1,92 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,27 (1H, dd, J = 16,9, 1,3 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 16,9, 6,6 Hz), 3,48-3,61 (3H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,55 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ mỗi nguyên liệu bắt đầu thích hợp theo cách tương tự với Ví dụ 178.

(Ví dụ 179)

(5R)-(-)-6-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 434]



6-[4-(2-Hydroxy-2-methylpropoxy)-2-(methoxymethoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng

Độ tinh khiết quang học: Độ đôi đồng phân đối ảnh 98%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 50/50

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 5,6 phút

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,38 (6H, s), 2,16 (1H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (1H, dd, $J = 17,1, 4,6$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 17,1, 6,8$ Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,82 (2H, s), 4,89 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,46 (1H, brs).

(5R)-(-)-6-[2-Hydroxy-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

Độ tinh khiết quang học: Độ đôi đồng phân đối ảnh 98%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Chất rửa giải: axetonitril/nước = 35/75

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 7,5 phút

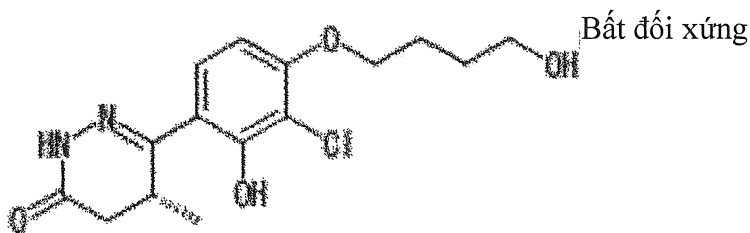
Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{31} -312,2^\circ$ ($c = 0,24$, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,10 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,23 (6H, s), 2,05 (3H, s), 2,23-2,31 (1H, m), 2,76 (1H, dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz), 3,47-3,57 (1H, m), 3,74 (2H, s), 4,65 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,42 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,03 (1H, s), 12,46 (1H, s).

(Ví dụ 180)

(5R)-(-)-6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(4-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 435]



6-[3-Clo-4-(4-hydroxybutoxy)-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng

Độ tinh khiết quang học: Độ dồi đồng phân đối ảnh >99%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 15/85

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 4,6 phút

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,50-1,54 (1H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 1,94-2,01 (2H, m), 2,42 (1H, dd, $J = 17,0, 4,8$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 17,0, 7,0$ Hz), 3,32-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,74-3,79 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 5,01 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,16 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,45 (1H,

brs).

(5R)-(-)-6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(4-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

Độ tinh khiết quang học: Độ dôi đồng phân đối ảnh >99%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Chất rửa giải: axetonitril/nước = 40/60

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 4,7 phút

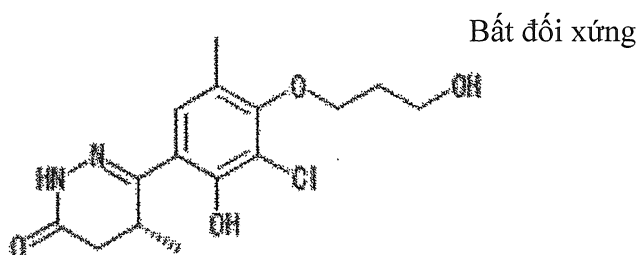
Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{31} -305,4^\circ$ (c = 0,24, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,53-1,64 (2H, m), 1,73-1,84 (2H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,79 (1H, dd, J = 16,9, 6,8 Hz), 3,42-3,50 (2H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,13 (1H, brs), 13,01 (1H, brs).

(Ví dụ 181)

(5R)-(-)-6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(3-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 436]



6-[3-Clo-4-(3-hydroxypropoxy)-2-(metoxymetyloxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng

Độ tinh khiết quang học: Độ dôi đồng phân đối ảnh >99%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 25/75

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 3,9 phút

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,6 Hz), 1,90 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,07-2,13 (2H, m), 2,30 (3H, d, J = 0,7 Hz), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,9 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,30-3,39 (1H, m), 3,52 (3H, s), 3,97 (2H, td, J = 5,9, 5,5 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,98 (1H, d, J = 5,4 Hz), 5,12 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,49 (1H, s).

(5R)-(-)-6-[3-Clo-2-hydroxy-4-(3-hydroxypropoxy)-5-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

Độ tinh khiết quang học: Độ dôi đồng phân đối ảnh 96%

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Chất rửa giải: axetonitril/nước = 40/60

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 4,7 phút

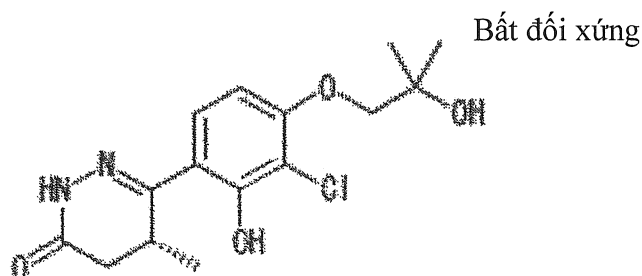
Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{31}$ -286,0° (c = 0,23, MeOH)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,85-1,96 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,30 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,50-3,67 (3H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,46 (1H, s), 11,17 (1H, s), 12,77 (1H, s).

(Ví dụ 182)

Sản xuất (5R)-(-)-6-[3-clo-2-hydroxy-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 437]



6-[3-Chloro-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-2-(methoxymethoxy)phenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 212, 525 mg) được phân giải quang học bằng sắc ký cột bất đối xứng theo điều kiện điều chế sau đây để thu được 6-[4-(3-hydroxypropoxy)-2-(methoxymethoxy)-3-methylphenyl]-5-methyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng dưới dạng chất vô định hình không màu (220 mg, độ dôi đồng phân đối ảnh 99%).

<Điều kiện điều chế>

Cột: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 75/25

Tốc độ dòng chảy: 15 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 40/60

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 5,2 phút

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,39 (6H, s), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,30-3,41 (1H, m), 3,53 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,01-5,06 (1H, m), 5,14-5,20 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,44 (1H, brs).

Bổ sung hydro clorua (dung dịch etanol 2 M, 0,442 ml) vào hỗn hợp của 6-[4-(3-hydroxypropoxy)-2-(metoxymetyloxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng thu được ở trên (164 mg) trong etanol (1,0 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Thu gom chất kết tủa trên bộ lọc, và sau đó tái kết tinh từ 2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (57 mg, độ dôi đồng phân đối ảnh 99%).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Chất rửa giải: axetonitril/nước = 35/65

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 6,5 phút

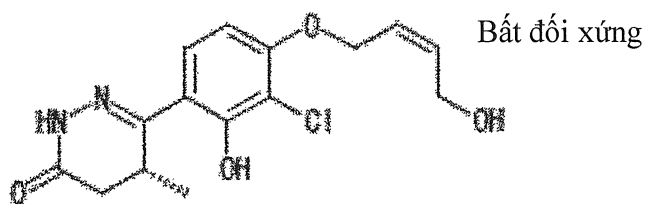
Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{30} -291,0^\circ$ (c = 0,26, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,24 (6H, s), 2,25-2,34 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J = 17,0, 6,7 Hz), 3,48-3,60 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,67 (1H, brs), 6,73 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 11,13 (1H, s), 13,01 (1H, s).

(Ví dụ 183)

Sản xuất (5R)-(-)-6-{3-clo-2-hydroxy-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]phenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 438]



6-[3-Clo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 229, 497 mg) được phân giải quang học bằng sắc ký cột bất đối xứng theo điều kiện điều chế sau đây để thu được 6-[3-clo-4-[(Z)-4-

hydroxy-2-butenyloxy]-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng dưới dạng chất vô định hình không màu (232 mg, độ dôi đồng phân đối ảnh >99%).

<Điều kiện điều chế>

Cột: Daicel CHIRALFLASH IA (3,0 cmφ x 10 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 70/30

Tốc độ dòng chảy: 15 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK IA (0,46 cmφ x 25 cm)

Chất rửa giải: hexan/etanol = 20/80

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 4,6 phút

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,63-1,68 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J = 17,0, 4,8 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 17,0, 7,0 Hz), 3,31-3,40 (1H, m), 3,53 (3H, s), 4,29-4,35 (2H, m), 4,72-4,77 (2H, m), 5,02 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,16 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,83-5,96 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,52 (1H, s).

Bổ sung hydro clorua (dung dịch etanol 2 M, 0,442 ml) vào hỗn hợp của 6-[3-clo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-2-(metoxymetyloxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on bất đối xứng thu được ở trên (204 mg) trong etanol (1,0 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ. Thu gom chất kết tủa trên bộ lọc, và sau đó tái kết tinh từ hexan/2-propanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (54 mg, độ dôi đồng phân đối ảnh 93%).

<Điều kiện HPLC của phân tích độ tinh khiết quang học>

Cột: Daicel CHIRALPAK AS-RH (0,46 cmφ x 15 cm)

Chất rửa giải: axetonitril/nước = 35/65

Tốc độ dòng chảy: 1,0 ml/phút

Phát hiện: UV (254 nm).

Thời gian lưu: 6,5 phút

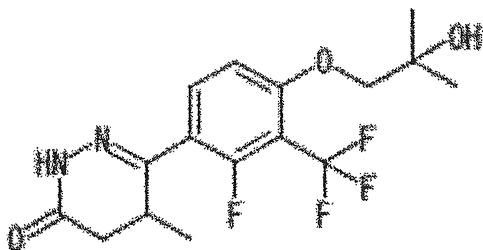
Sự quay quang học: $[\alpha]_D^{31} -274,0^\circ (c = 0,23, \text{MeOH})$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,26-2,32 (1H, m), 2,80 (1H, dd, $J = 16,9, 6,6$ Hz), 3,49-3,61 (1H, m), 4,08-4,16 (2H, m), 4,75-4,86 (3H, m), 5,59-5,69 (1H, m), 5,70-5,80 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 11,13 (1H, s), 13,02 (1H, s).

(Ví dụ 184)

Sản xuất 6-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3-(triflometyl)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on

[Chất hóa học 439]



Bổ sung kali cacbonat (207 mg) và 3-clo-2-metyl-1-propen (0,117 ml) vào hỗn hợp của 6-[2-flo-4-hydroxy-3-(triflometyl)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on (Ví dụ tham khảo 242, 290 mg) trong DMF (5,0 ml), và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian một giờ. Bổ sung 3-clo-2-metyl-1-propen (0,029 ml) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút nữa. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri hydroxit trong nước 1 M và sau đó bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete để thu được chất rắn màu trắng (276 mg). Hòa tan chất rắn màu trắng (242 mg) trong metylen clorua (3,5 ml), bổ sung axit m-cloperbenzoic (280 mg) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng

trong thời gian 3 giờ. Bổ sung natri thiosulfat trong nước vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C, và chiết hỗn hợp với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước và sau đó bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (heptan : etyl axetat = từ 47 : 53 đến 26 : 74 đến 12 : 88), và rửa chất rắn thu được bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete để thu được chất rắn màu trắng (163 mg). Để yên hỗn hợp của chất rắn màu trắng (140 mg), amoni format (74 mg), và paladi-cacbon (10 % khối lượng/khối lượng, 14 mg) trong etanol (7,0 ml) dưới khí hydro, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Lọc hỗn hợp qua miếng Xelit, và cô dịch lọc. Rửa chất rắn còn lại bằng cách tán nhỏ với diisopropyl ete, và sau đó thu gom trên bộ lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (108 mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,03 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,21 (6H, s), 2,25 (1H, dd, J = 16,8, 4,2 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 16,8, 6,7 Hz), 3,06-3,17 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,72 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76-7,83 (1H, m), 11,05 (1H, s).

(Thử nghiệm)

Hoạt tính ức chế sinh trưởng chống lại các dòng tế bào khối u não ở trẻ em (PFSK-1) được đo bằng chất phản ứng WST-8 muối [2-(2-metoxi-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-đisulfophenyl)-2H-tetrazolium mononatri, Cell Counting Kit-8™], theo phương pháp được mô tả trong Tominaga, H. et al., Anal. Commun., 1999, 36, 47-50. Một cách vắn tắt là, PFSK-1 được cấy trong vi đĩa 96 giếng ở 100 µl/giếng với môi trường Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 chứa 10 % huyết thanh thai bò (FBS), và các tế bào được ủ trong sự có mặt của cacbon đioxit 5 % (CO₂) ở nhiệt độ 37°C trong thời gian 24 giờ. Bổ sung 50 µl của mỗi hợp chất thử nghiệm đã pha loãng bằng môi trường vào mỗi giếng, và sau đó ủ tế bào trong 3 ngày nữa. Sau khi ủ, bổ sung 15 µl Cell Counting Kit-8™ vào mỗi giếng, và ủ tế bào trong một giờ rưỡi. Sau đó, đo các giá trị mật độ quang học (OD) ở bước sóng đo 450 nm và bước sóng tham chiếu 630 nm và tính độ chênh lệch của chúng. Từ độ chênh lệch tính được, độ chênh lệch giá trị OD (ở bước sóng đo 450 nm và bước sóng tham chiếu 630 nm) của giếng đối chứng mà không chứa tế bào được trừ đi để thu được hoạt tính sinh trưởng tế bào trong mỗi giếng.

Hoạt tính ức chế sinh trưởng tế bào của mỗi hợp chất thử nghiệm được tính bằng

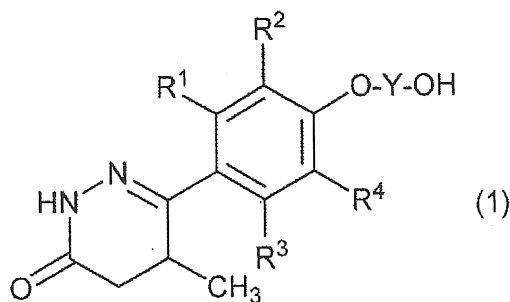
cách so sánh hoạt tính sinh trưởng tế bào đối với mỗi hợp chất thử nghiệm với hoạt tính sinh trưởng tế bào không có hợp chất thử nghiệm bất kỳ (đối chứng), và mỗi IC₅₀ (nM) mà là nồng độ ức chế 50 % của sự sinh trưởng tế bào được tính. Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ	IC50 (nM)	Ví dụ	IC50 (nM)	Ví dụ	IC50 (nM)	Ví dụ	IC50 (nM)
1	1,1	2	1,0	6	3,8	7	1,0
8	7,9	9	4,2	10	3,7	11	3,0
12	1,9	14	8,0	15	4,0	16	3,6
17	2,9	18	4,0	19	1,3	20	4,2
21	4,0	22	1,9	23	8,0	24	1,7
25	2,6	26	2,0	28	6,3	31	1,1
32	4,0	33	5,1	34	5,2	35	6,3
36	1,0	37	8,8	38	5,2	39	2,8
40	1,6	43	4,3	44	1,0	45	7,2
46	3,9	47	2,4	48	0,9	49	2,8
50	2,9	51	5,5	52	3,8	53	1,9
54	0,5	55	1,9	56	7,6	57	<1,0
58	2,8	59	2,2	60	4,7	61	4,7
62	8,9	63	5,0	64	2,1	65	4,3
66	4,1	67	3,6	69	1,2	70	5,3
71	3,9	72	0,9	74	4,1	75	3,2
76	2,7	77	5,3	78	6,6	79	5,6
80	5,1	81	4,7	82	6,0	83	6,6
84	3,3	85	4,0	86	4,6	87	9,8
88	9,5	89	4,9	90	3,9	91	6,0
92	4,9	93	3,1	94	3,0	95	3,0
96	3,9	97	8,6	98	3,6	99	<1,0
100	1,6	101	7,5	102	3,4	103	2,6
104	5,2	105	9,0	106	6,4	108	4,1
109	1,6	110	7,8	111	3,0	112	2,3
113	1,1	114	3,3	115	5,9	116	4,3
117	3,0	118	<1,0	119	2,9	120	2,4
121	3,8	122	4,1	123	3,3	124	2,3
125	1,5	126	2,9	127	<1,0	129	3,6
130	7,0	131	1,0	132	3,0	133	3,4
134	7,1	135	6,8	136	5,2	137	<1,0
138	3,9	139	2,7	140	2,0	141	4,6
142	1,0	143	6,9	144	4,2	145	7,1
146	6,8	147	7,6	148	<1,0	149	3,6
150	5,7	151	1,3	152	3,4	153	5,3
154	2,9	155	2,2	156	2,9	158	4,3
159	<1,0	160	1,9	161	2,7	162	6,4
163	5,2	164	4,9	165	2,6	166	4,7
167	1,3	168	2,3	169	4,0	170	2,5
171	6,3	172	5,2	174	4,2	175	4,1
176	9,2	177	4,0	178	4,6	179	3,3
180	6,5	181	3,9	182	2,9	183	4,5
184	2,2						

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (1):

[Chất hóa học 1]



hoặc muối được dụng của chúng

trong đó:

từ R^1 đến R^4 độc lập là nguyên tử hydro, halogen, OH, CN, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa với điều kiện là một hoặc hai trong số từ R^1 đến R^4 là nguyên tử hydro, nhưng không phải tất cả ba hoặc bốn trong số chúng là nguyên tử hydro, và

Y là nhóm C_{1-6} alkylen hoặc C_{2-6} alkenylen, trong đó nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-6} alkyl, halogen, và nhóm C_{1-6} alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen và nguyên tử cacbon có thể thế khác trong nhóm alkylen hoặc alkenylen, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hai nhóm bất kỳ trong số từ R^1 đến R^4 là nguyên tử hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó từ R^1 đến R^4 độc lập là nguyên tử hydro, halogen, OH, CN, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkyl được halogen hóa, nhóm C_{2-4} alkenyl, nhóm C_{1-4} alkoxy, hoặc nhóm C_{1-4} alkoxy được halogen hóa.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó từ R^1 đến R^4 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử flo, nguyên tử clo, OH, CN, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm vinyl, hoặc nhóm C_{1-4} alkoxy.

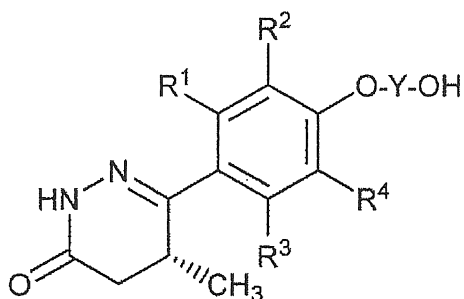
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó nhóm alkylen hoặc alkenylen trong Y được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-4} alkyl, halogen, và nhóm C_{1-4} alkyl được halogen hóa, ngoài ra trong đó nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen và nguyên tử cacbon có thể thế khác trong nhóm alkylen hoặc alkenylen, hoặc hai nguyên tử cacbon có thể thế trong phần tử thế liên kết với nhóm alkylen hoặc alkenylen có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó nguyên tử cacbon của nhóm alkylen hoặc alkenylen trong Y được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm gồm có nhóm C_{1-4} alkyl và nhóm C_{1-4} alkyl được halogen hóa, ngoài ra khi nguyên tử cacbon được thế bằng hai phần tử thế, mỗi nguyên tử cacbon có thể thế trong hai phần tử thế có thể được kết hợp với nhau để tạo thành vòng cacbon có từ 3 đến 6 cạnh.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó nhóm alkylen hoặc alkenylen trong Y không có phần tử thế.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất có công thức (1) được thể hiện trong công thức sau đây:

[Chất hóa học 2]



9. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, mà được chọn từ các

hợp chất sau đây:

Ví dụ 1: 6-[3-bromo-5-clo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 2: 6-[3,5-điclo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 7: 6-[3-clo-5-flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimethylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 12: 6-[3-bromo-2-flo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 19: 6-[3-clo-2-flo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 22: 6-[3-clo-2-flo-4-(3-hydroxypropoxy)-5-methylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 24: 6-[3-bromo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 26: 6-[3-bromo-5-flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 31: 6-[3-clo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 36: 6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 40: 6-{3-clo-4-[(2R)-2-hydroxypropoxy]-5-methylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 44: 6-{3-clo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-5-methylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 46: 6-{2-flo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-3-methylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 47: 6-{3-clo-2-flo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 48: 6-[3-bromo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 53: 6-[3,5-điclo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 54: 6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 55: 6-[3-clo-4-(2-hydroxypropoxy)-5-methylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 57: 6-[3-bromo-5-clo-4-(2-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 59 : 6-[2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)-3-vinylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 64: 6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxybutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 69: 6-[3-bromo-5-flo-4-(3-hydroxy-2,2-đimethylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 72: 6-[3-clo-4-(3-hydroxy-2,2-đimethylpropoxy)-5-methylphenyl]-5-metyl-4,5-

đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 99: 6-[3-clo-5-flo-4-(4-hydroxy-2,2-dimetylbutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 100: 6-[3,5-điclo-4-(4-hydroxy-2,2-dimetylbutoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 104: 2-flo-6-(2-hydroxypropoxy)-3-(4-metyl-6-oxo-4,5-dihydro-1H-pyridazin-3-yl)benzonitril,

Ví dụ 109: 6-[3,5-điclo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 112: 6-[3-bromo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flophenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 113: 6-[3-clo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 118: (5R)-(-)-6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 120: (5R)-(-)-6-[4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 124: (5R)-(-)-6-[2,3-điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 125: (5R)-(-)-6-[3-flo-4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 127: (5R)-(-)-6-[3-bromo-5-clo-4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 131: 6-[3-clo-2,5-điflo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 137: 6-[3-clo-2-flo-4-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 140: 6-[3-clo-2,5-điflo-4-(3-hydroxypropoxy)phenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 142: 6-[3-clo-4-(3-hydroxy-2-metylpropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 148: 6-[3-clo-2-flo-4-(2-hydroxypropoxy)-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 151: 6-{3-clo-2-flo-4-[(Z)-4-hydroxy-2-butenyloxy]-5-metylphenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 155: 6-(3-clo-4-{[(1S*,2R*)-2-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metoxy}-5-metylphenyl)-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 159: 6-[3-clo-4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-5-metylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 160: 6-[4-(2,2-điflo-3-hydroxypropoxy)-2-flo-3,5-dimetylphenyl]-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 167: 6-{3-clo-2-flo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-5-metylphenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 168: 6-{3-bromo-2-flo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 170: 6-{3,5-điclo-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]phenyl}-5-metyl-4,5-

đihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 175: 6-{3-clo-2-hydroxy-4-[(1-hydroxyxyclopropyl)metoxy]-5-metylphenyl}-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on,

Ví dụ 179: (5R)-(-)-6-[2-hydroxy-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3-metylphenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on, và

Ví dụ 184: 6-[2-flo-4-(2-hydroxy-2-metylpropoxy)-3-(triflometyl)phenyl]-5-metyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on.

10. Thuốc điều trị khối u ác tính, có chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối dược dụng của chúng.