(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) **1-0045084**

(51)[7] **C07D 401/14**; A61P 35/00; C07D 237/04; C07D 237/24; C07D 401/04; C07D 417/14; A61K 31/501; C07D 405/14; C07D 409/04; C07D 413/04; C07D 417/04; C07D 403/04

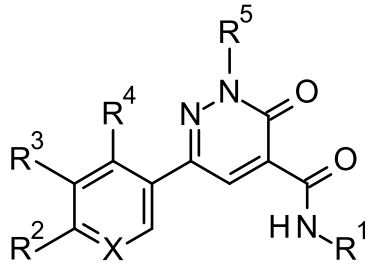
(13) **B**

(21) 1-2019-04724 (22) 02/02/2018
(86) PCT/EP2018/052627 02/02/2018 (87) WO2018/146010 16/08/2018
(30) 17155406.6 09/02/2017 EP; 17202882.1 21/11/2017 EP
(45) 25/04/2025 445 (43) 25/11/2019 380A
(71) 1. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germany
2. BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
(72) GUTCHER, Ilona (GB); RÖHN, Ulrike (DE); SCHMEES, Norbert (DE); ZORN, Ludwig (DE); RÖSE, Lars (DE); BADER, Benjamin (DE); KOBER, Christina (DE); CARRETERO, Rafael (ES); STÖCKIGT, Detlef (DE); IRLBACHER, Horst (DE); PLATTEN, Michael (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 2-HETEROARYL-3-OXO-2,3-DIHYDROPYRIDAZIN-4-CARBOXAMIT, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHÚNG VÀ HỢP CHẤT TRUNG GIAN CỦA CHÚNG, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2019-04724

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 2-heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit có công thức chung (I):



(I)

trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 là như được xác định trong bản mô tả này, phương pháp điều chế hợp chất này, các hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất này, dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này. Hợp chất này là hữu ích để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với sự đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường, dưới dạng tác nhân duy nhất hoặc kết hợp với các thành phần hoạt tính khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất 2-heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit có công thức chung (I) như được mô tả và xác định trong bản mô tả này, phương pháp điều chế hợp chất này, các hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất này, dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này. Hợp chất này là hữu ích để sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với sự đáp ứng miễn dịch rối loạn, dưới dạng tác nhân duy nhất hoặc kết hợp với các thành phần hoạt tính khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

AHR (Aryl Hydrocarbon Receptor: thụ thể aryl hydrocarbon) là yếu tố phiên mã được hoạt hóa bởi phối tử, thuộc họ xoắn-cuộn-xoắn/Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS) cơ sở, và nằm trong dung dịch bào tương. Khi gắn kết phối tử, AHR di chuyển đến nhân tại đó nó heterodime hóa với ARNT (AHR Nuclear Translocator) trên đó nó tương tác với các DRE (các yếu tố đáp ứng dioxin) của gen đáp ứng AHR để điều hòa sự phiên mã của chúng. AHR được biết rõ để gắn kết với các độc tố môi trường và cảm ứng cơ chế chuyển hóa, như các enzym cytochrome P 450 (ví dụ, CYP1A1, CYP1A2 và CYP1B1), cần thiết cho sự bài tiết chúng (Reyes et al., Science, 1992, 256(5060):1193-5). Sự hoạt hóa AHR bằng các dị vật đã chứng minh vai trò của nó trong nhiều quy trình tế bào như sự phát sinh phôi, sự tạo u và sự viêm.

AHR được biểu hiện ở nhiều tế bào của hệ miễn dịch, bao gồm các tế bào tua (dendritic cells - DCs), các đại thực bào, các tế bào T, và các tế bào NK, và đóng vai trò quan trọng trong quy trình điều hòa miễn dịch (Nguyen et al., Front Immunol, 2014, 5:551). Các phối tử AHR ngoại sinh cổ điển, ví dụ, TCDD và 3-metylcholanthren, được biết là làm cảm ứng sự ức chế miễn dịch sâu, thúc đẩy sự sinh ung thư và cảm ứng sự phát triển khối u (Gramatzki et al., Oncogene, 2009, 28(28):2593-605; Bui et al., Oncogene, 2009, 28(41):3642-51; Esser et al., Trends Immunol, 2009, 30:447-454). Trong trường hợp ức chế miễn dịch, sự hoạt hóa AHR thúc đẩy sự sản sinh tế bào T

điều hòa, ức chế sự biệt hóa Th1 và Th17, một cách trực tiếp và gián tiếp, và giảm sự hoạt hóa và sự trưởng thành của các DC (Wang et al., Clin Exp Immunol, 2014, 177(2):521-30; Mezrich et al., J Immunol, 2010, 185(6): 3190-8; Wei et al., Lab Invest, 2014, 94(5):528-35; Nguyen et al., PNAS, 2010, 107(46):19961-6). Sự hoạt hóa AHR điều biến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và sự biểu hiện AHR cơ bản đã được thể hiện là làm điều hòa âm tính đáp ứng interferon typ I đối với sự nhiễm virut (Yamada et al., Nat Immunol, 2016). Ngoài ra, các con chuột nhắt với AHR hoạt tính cơ bản đã phát triển một cách tự phát các khối u (Andersson et al., PNAS, 2002, 99(15):9990-5).

Ngoài các dị vật, AHR có thể còn gắn kết với các sản phẩm chuyển hóa của quá trình phân hủy tryptophan. Các chất chuyển hóa tryptophan, như kynurenin và axit kynurenic, là các phối tử AHR nội sinh mà hoạt hóa AHR trong các điều kiện sinh lý (DiNatale et al., Toxicol Sci, 2010, 115(1):89-97; Mezrich et al., J Immunol, 2010, 185(6):3190-8; Opitz et al., Nature, 2011, 478(7368):197-203). Các phối tử nội sinh khác gắn kết với AHR cũng đã được biết mặc dù vai trò sinh lý của chúng hiện chưa được biết (Nguyen & Bradfield, Chem Res Toxicol, 2008, 21(1):102-116).

Các tính chất ức chế miễn dịch của kynurenin và sự phân hủy tryptophan đã được mô tả rõ và có liên quan trong sự ức chế miễn dịch kết hợp với bệnh ung thư. Các enzym indolamin-2,3-dioxygenaza 1 và 2 (IDO1/IDO2) cũng như tryptophan-2,3-dioxygenaza 2 (TDO2) chịu trách nhiệm cho việc xúc tác bước đầu tiên và giới hạn tốc độ của quy trình chuyển hóa tryptophan. Sự phân hủy qua trung gian IDO1/2 của tryptophan trong các khối u và các hạch bạch huyết dẫn lưu khối u làm giảm các đáp ứng miễn dịch kháng khối u và sự ức chế IDO có thể ngăn chặn sự tạo thành khối u trên các mô hình động vật (Uyttenhove et al., Nat Med, 2003, 9(10):1269-74 ; Liu et al., Blood, 2005, 115(17): 3520-30; Muller et al., Nat Med, 11(3):312-9; Metz, Cancer Res, 2007, 67(15):7082-7).

TDO2 cũng được biểu hiện mạnh mẽ trong bệnh ung thư và có thể dẫn đến sự sản sinh kynurenin ức chế miễn dịch. Ở bệnh u thần kinh đệm, sự hoạt hóa AHR bằng kynurenin, xuôi dòng với sự phân hủy tryptophan qua trung gian TDO, làm tăng cường sự phát triển khối u là hậu quả của sự ức chế các đáp ứng miễn dịch kháng khối u cũng như sự thúc đẩy trực tiếp sự sống sót và di động của tế bào khối u (Opitz et al., Nature, 2011, 478(7368):197-203). Do đó, các phối tử AHR được tạo ra bởi các tế bào khối u

hoạt động trên cả kiểu hình autocrin và paracrin lần lượt trên các tế bào khối u và các lympho bào, để thúc đẩy sự phát triển khối u.

Sáng chế bao hàm các hợp chất 2-heteroaryl -3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit có công thức chung (I) mà ức chế AHR.

WO 2010/059401 đề cập đến các hợp chất và các chế phẩm để mở rộng số lượng tế bào CD34+ để cấy ghép. Cụ thể là, WO 2010/059401 đề cập đến, trong số các yếu tố khác, các hợp chất dị vòng có thể điều hòa giảm hoạt tính và/hoặc sự biểu hiện của AHR.

WO 2012/015914 đề cập đến các chế phẩm và các phương pháp để điều biến hoạt tính AHR. Cụ thể là, WO 2012/015914 đề cập đến, trong số các yếu tố khác, các hợp chất dị vòng mà điều biến hoạt tính AHR để sử dụng trong các chế phẩm trị liệu.

WO 2007/058392 đề cập đến các hợp chất dị vòng mới và ứng dụng dược lý của nó. Cụ thể là, WO 2007/058392 đề cập đến, trong số các yếu tố khác, các hợp chất dị vòng có hoạt tính ức chế sự nhiễm virut viêm gan C vào tế bào.

WO 2002/022587 đề cập đến các hợp chất mới biểu hiện hoạt tính đối với thụ thể AMPA và/hoặc thụ thể kainat. Cụ thể là, WO 2002/022587 đề cập đến, trong số các yếu tố khác, các hợp chất pyridazinon và triazinon.

US 5,418,233 đề cập đến các dẫn xuất heterobiaryl ức chế sự kết tụ tế bào-tế bào và các tương tự tế bào-chất nền. Cụ thể là, US 5,418,233 đề cập đến các dẫn xuất heterobiaryl mà là các chất đối kháng thụ thể histamin.

WO 2015/143164 đề cập đến các tác nhân kháng sinh vật và các phương pháp sàng lọc. Cụ thể là, WO 2015/143164 đề cập đến, trong số các yếu tố khác các hợp chất pyridazinon như các chất kháng sinh.

WO 2009/142732 đề cập đến các dẫn xuất pyridazinon được thế và việc sử dụng chúng làm các chất đối kháng/các chất chủ vận ngược H_3.

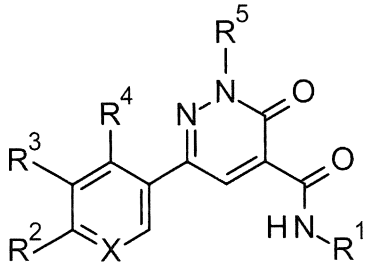
Tuy nhiên, các bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này không mô tả các hợp chất 2-heteroaryl -3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit có công thức chung (I) theo sáng chế như được mô tả và xác định ở đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã phát hiện ra, và phát hiện này cấu thành cơ sở của sáng chế này, là hợp chất theo sáng chế có các đặc tính bất ngờ và hữu ích.

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế đã được phát hiện một cách bất ngờ là làm ức chế một cách hiệu quả AHR mà số liệu về điều này được đưa ra trong phần thử nghiệm sinh học và do đó, có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư hoặc các tình trạng khác trong đó các phối tử AHR ngoại sinh và nội sinh gây ra các đáp ứng miễn dịch rối loạn, sự phát triển, sự tăng sinh và/hoặc sự sống sót tế bào không được kiểm soát của các tế bào khối u, sự ức chế miễn dịch trong trường hợp bệnh ung thư, các đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp, hoặc các đáp ứng viêm tế bào không thích hợp hoặc các bệnh mà đi kèm với sự phát triển, tăng sinh và/hoặc sống sót tế bào không được kiểm soát của các tế bào khối u, sự ức chế miễn dịch trong trường hợp bệnh ung thư, các đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp, hoặc các đáp ứng viêm tế bào không thích hợp, cụ thể là, trong đó sự phát triển, tăng sinh và/hoặc sống sót tế bào không được kiểm soát của các tế bào khối u, sự ức chế miễn dịch trong trường hợp bệnh ung thư, các đáp ứng miễn dịch tế bào không thích hợp, hoặc các đáp ứng viêm tế bào không thích hợp được qua trung gian bởi AHR, như, ví dụ, các khối u rắn và lỏng, và/hoặc các tình trạng di căn của chúng, ví dụ, các khối u đầu và cổ bao gồm các khối u não và các bệnh di căn não, các khối u ở ngực bao gồm các khối u phổi tế bào nhỏ và phi tế bào nhỏ, các khối u dạ dày ruột bao gồm khối u đại tràng, khối u đại trực tràng và khối u tuyến tụy, các khối u gan, các khối u nội tiết, các khối u vú và các khối u phụ khoa khác, các khối u đường niệu bao gồm các khối u thận, bàng quang và tuyến tiền liệt, các khối u da, và các sacom, và/hoặc các bệnh di căn của chúng.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó,

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm này C_2-C_6-hydroxyalkyl tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc $(C_3$-C_6-xycloalkyl$)_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, phàn mô tả còn mô tả việc sử dụng chúng kết hợp với các thuốc chống ung thư khác như các liệu pháp miễn dịch, các tác nhân chống ung thư hướng đích hoặc các liệu pháp hóa học.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả danh mục trình tự của chuỗi nhẹ của kháng thể TPP-3911 (anti-PD-L1-mIgG1Kappa_RG7446chimera|light_chain| pTT5-anti-PD-L1-huVH-muIgG1-CH1-CH3-kappa-chimera)

Fig. 2 mô tả danh mục trình tự của chuỗi nặng của kháng thể TPP-3911 (anti-PD-L1-mIgG1Kappa_RG7446chimera|heavy_chain| pTT5-anti-PD-L1-huVH-muIgG1-CH1-CH3-kappa-chimera

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nguyên tử hoặc nhóm nhất định được thay thế bằng một phần tử lựa chọn từ nhóm đã định, với điều kiện là hóa trị bình thường của nguyên tử xác định trong các tình huống hiện tại không được vượt quá. Việc kết hợp các nhóm thế và/hoặc các biến thể là được phép.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là số lượng các nhóm thế có thể bằng hoặc khác không. Trừ khi có quy định khác, các nhóm tùy ý được thế có thể được thế bằng số lượng nhóm thế tùy ý nhiều như có thể được dàn xếp bằng cách thay thế nguyên tử hydro bằng nhóm thế phu hydro trên nguyên tử cacbon có sẵn bất kỳ. Thông thường, số lượng các nhóm thế tùy ý có thể là 1, 2 hoặc 3.

Thuật ngữ "chứa" khi được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm "gồm có".

Nếu trong bản mô tả này, yếu tố bất kỳ được đề cập là "như được nêu trong bản mô tả này", thì có nghĩa là nó có thể được nêu ở bất kỳ đâu trong bản mô tả này.

Các thuật ngữ nêu trong bản mô tả này có ý nghĩa như sau:

Thuật ngữ "halogen" có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot, đặc biệt là nguyên tử flo, clo hoặc brom.

Thuật ngữ "C_1-C_6-alkyl" có nghĩa là nhóm hydrocarbon hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, 2-metylbutyl, 1-metylbutyl, 1-etylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, neo-pentyl, 1,1-dimetylpropyl, hexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 1-etylbutyl, 2-etylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, hoặc chất đồng phân của chúng. Đặc biệt, nhóm này có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl isobutyl, hoặc *tert*-butyl, đặc biệt hơn là 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3-alkyl"), ví dụ, nhóm metyl, etyl, *n*-propyl hoặc isopropyl.

Thuật ngữ "C_1-C_6-haloalkyl" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị một, trong đó thuật ngữ "C_1-C_6-alkyl" được xác định như ở trên, và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế, theo cách giống hoặc khác nhau, bằng nguyên tử halogen. Đặc biệt, nguyên tử halogen này là nguyên tử flo. Nhóm C_1-C_6-haloalkyl này, ví dụ, là flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentafloetyl, 3,3,3-triflopropyl hoặc 1,3-diflopropan2-yl. Đặc biệt, nhóm này có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4-haloalkyl"), cụ thể hơn có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon ("C_1-C_3-haloalkyl"), *ví dụ* nhóm flometyl, diflometyl hoặc triflometyl.

Thuật ngữ "C_2-C_6-hydroxyalkyl" có nghĩa là nhóm hydrocarbon hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, trong đó thuật ngữ "C_2-C_6-alkyl" được định nghĩa trên đây, và trong đó 1 hoặc 2 nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxy, ví dụ nhóm 1-hydroxyetyl, 2-hydroxyetyl, 1,2-dihydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 1-hydroxypropyl, 1-hydroxypropan-2-yl, 2-hydroxypropan-2-yl,

2,3-dihydroxypropyl, 1,3-dihydroxypropan-2-yl, 3-hydroxy-2-metyl-propyl, 2-hydroxy-2-metyl-propyl, 1-hydroxy-2-metyl-propyl.

Thuật ngữ "C_1-C_4-alkoxy" có nghĩa là nhóm hóa trị một, bão hòa, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có công thức (C_1-C_4-alkyl)-O-, mà có nghĩa là metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy, isobutoxy hoặc *tert*-butoxy.

Thuật ngữ "C_3-C_6-xycloalkyl" có nghĩa là vòng hydrocarbon một vòng, hóa trị một, bão hòa chứa 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon ("C_3-C_6-xycloalkyl"). Nhóm C_3-C_6-xycloalkyl này là vòng hydrocarbon một vòng, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "C_2-C_7-alkylen" có nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no, hóa trị hai, trong đó thuật ngữ "C_2-C_7-alkyl" được xác định như ở trên, và trong đó 2 nguyên tử hydro từ các nguyên tử cacbon khác nhau được loại bỏ để tạo thành nhóm hai gốc.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh" có nghĩa là dị vòng một vòng, bão hòa có tổng cộng 4, 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng, mà chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại trên vòng giống hoặc khác nhau được chọn từ nhóm các nguyên tử N và O, nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc, nếu có, nguyên tử nitơ.

Nhóm heteroxycloalkyl đã nêu, không chỉ giới hạn ở đó, có thể là vòng 4 cạnh, ví dụ như azetidinyl hoặc oxetanyl; hoặc vòng 5 cạnh ví dụ như tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, pyrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, 1,2-oxazolidinyl hoặc 1,3-oxazolidinyl; hoặc vòng 6 cạnh, ví dụ như tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl hoặc 1,2-oxazinanyl.

Cụ thể là, "heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh" có nghĩa là heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh như được xác định ở trên chứa một nguyên tử oxy trên vòng và tùy ý một nguyên tử khác loại trên vòng khác được chọn từ nhóm: N, O. Cụ thể hơn là "heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh" có nghĩa là dị vòng bão hòa, một vòng có tổng cộng 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng, chứa một nguyên tử oxy trên vòng.

Thuật ngữ "heteroaryl một vòng" có nghĩa là vòng thơm hóa trị một, có 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng (nhóm "heteroaryl 5- hoặc 6- cạnh"), mà chứa ít nhất một nguyên

tử khác loại trên vòng và tùy ý một hoặc hai nguyên tử khác loại trên vòng khác từ nhóm: N, O và/hoặc S, và vòng này được liên kết thông qua nguyên tử cacbon trên vòng hoặc tùy ý thông qua nguyên tử nitơ trên vòng (nếu hóa trị cho phép).

Nhóm heteroaryl nêu trên có thể là nhóm heteroaryl 5 cạnh, ví dụ như, thienyl, furanyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl hoặc tetrazolyl; hoặc nhóm heteroaryl 6 cạnh, ví dụ như, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc triazinyl.

Nói chung, và trừ khi được nêu theo cách khác, các nhóm heteroaryl hoặc heteroarylen gồm tất cả các dạng đồng phân khả dĩ của chúng, ví dụ, các tautome và các chất đồng phân vị trí liên quan đến điểm liên kết với phần còn lại của phân tử. Do đó, đối với một số ví dụ minh họa không giới hạn, thuật ngữ pyridinyl bao gồm pyridin-2-yl, pyridin-3-yl và pyridin-4-yl; hoặc thuật ngữ thienyl bao gồm thien-2-yl và thien-3-yl.

Đặc biệt, nhóm heteroaryl là nhóm isothiazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl hoặc pyrimidinyl.

Trường hợp dạng số nhiều của thuật ngữ các hợp chất, các muối, các dạng đa hình, các hydrat, các solvat và dạng tương tự, được sử dụng ở đây, thì các thuật ngữ số nhiều này cũng có nghĩa là một hợp chất, muối, dạng đa hình, chất đồng phân, hydrat, solvat hoặc dạng tương tự.

Thuật ngữ "hợp chất ổn định" hoặc "cấu trúc ổn định" có nghĩa là hợp chất mà nó đủ vững chắc để vượt qua quá trình tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng tới mức độ tinh khiết hữu dụng và bào chế thành tác nhân trị liệu hiệu quả.

Hợp chất theo sáng chế tùy ý chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, tùy thuộc vào vị trí và bản chất của các nhóm thế khác nhau mong muốn. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng có thể tồn tại ở dạng cấu hình (R) hoặc (S), mà có thể dẫn đến các hỗn hợp triệt quang trong trường hợp tâm không đối xứng đơn và hỗn hợp không đối quang trong trường hợp nhiều tâm không đối xứng. Trong những trường hợp nhất định, tính không đối xứng cũng có thể hiện diện do sự quay hạn chế xung quanh một liên kết xác định, ví dụ, liên kết trung tâm nối hai vòng thơm được thế của các hợp chất xác định.

Hợp chất được ưu tiên là các hợp chất tạo ra hoạt tính sinh học được mong muốn hơn. Các chất đồng phân và chất đồng phân lập thể được tách, tinh khiết hoặc tinh khiết một phần hoặc các hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Các chất đồng phân được ưu tiên là các hợp chất tạo ra hoạt tính sinh học được mong muốn hơn. Các chất đồng phân được tách, tinh khiết, hoặc được tinh chế một phần này hoặc các hỗn hợp raxemic của các hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Việc tinh chế và tách các chất này có thể được hoàn thành bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực.

Chất đồng phân quang học có thể thu được bằng cách tách các hỗn hợp raxemic theo quy trình thông thường, ví dụ, bằng việc tạo ra các muối đồng phân không đối quang nhờ sử dụng một axit hoặc bazơ có hoạt tính về mặt quang học hoặc tạo ra các chất đồng phân không đối quang cộng hóa trị. Ví dụ về các axit thích hợp đó là axit tartric, diaxetyltartric, ditoluoyltartric và axit camphorsulfonic. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể được tách thành từng chất đồng phân không đối quang riêng biệt dựa trên cơ sở về sự khác biệt vật lý và/hoặc hóa học của chúng bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn. Sau đó, các bazơ hoặc axit có tính hoạt quang được giải phóng từ các muối đồng phân không đối quang đã tách. Một quy trình tách các chất đồng phân quang học khác liên quan đến việc sử dụng phương pháp sắc ký không đối xứng (*ví dụ*, cột HPLC sử dụng pha không đối xứng), có hoặc không cần bước tạo dẫn xuất thông thường, được lựa chọn một cách tối ưu để tối đa hóa sự tách các chất đồng phân đối ảnh. Cột HPLC thích hợp sử dụng pha không đối xứng là có bán trên thị trường, như các cột được sản xuất bởi Daicel, ví dụ, Chiracel OD và Chiracel OJ, ví dụ, trong số nhiều loại khác, tất cả đều có thể được chọn theo cách thông thường. Quá trình tách enzym, có hoặc không có quá trình tạo dẫn xuất, cũng có thể hữu dụng. Tương tự, hợp chất có hoạt tính về mặt quang học theo sáng chế có thể thu được bằng quá trình tổng hợp không đối xứng nhờ sử dụng các nguyên liệu khởi đầu có hoạt tính về mặt quang học.

Để phân biệt các kiểu khác của các chất đồng phân với nhau, tham khảo trong tài liệu IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể khả dĩ của hợp chất theo sáng chế ở dạng chất đồng phân lập thể đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các chất đồng phân lập thể này, ví dụ, các chất đồng phân (R)- hoặc (S)-, theo tỷ lệ bất kỳ. Quá trình tách một chất đồng phân lập thể đơn, ví dụ chất đồng phân đối ảnh đơn hoặc chất đồng phân không đối quang đơn, của hợp chất theo sáng chế đạt được bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như phương pháp sắc ký, nhất là phương pháp sắc ký không đối xứng.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các N-oxit, các dạng này được xác định trong đó, ít nhất một nitơ của hợp chất theo sáng chế được oxy hóa. Sáng chế bao gồm tất cả các N-oxit khả dĩ này.

Sáng chế cũng bao gồm các dạng hữu dụng của hợp chất theo sáng chế, như các chất chuyển hóa, hydrat, solvat, tiền dược chất, muối, đặc biệt là các muối dược dụng, và/hoặc các chất đồng kết tủa.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hydrat, hoặc ở dạng solvat, trong đó hợp chất theo sáng chế chứa dung môi phân cực, cụ thể là nước, metanol hoặc etanol, ví dụ, làm yếu tố cấu trúc của mạng lưới tinh thể của hợp chất. Lượng dung môi phân cực, đặc biệt là nước, có thể tồn tại theo tỷ lệ hợp thức hoặc tỷ lệ không hợp thức. Trong trường hợp solvat hợp thức, ví dụ hydrat, lần lượt các dạng hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, *v.v.*, solvat hoặc hydrat là khả dĩ. Sáng chế bao gồm tất cả các hydrat hoặc solvat như vậy.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tự do, ví dụ ở dạng bazơ tự do, hoặc axit tự do, hoặc ở dạng ion lưỡng tính, hoặc có thể tồn tại ở dạng muối. Muối này có thể là muối bất kỳ, muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ, đặc biệt là muối cộng hữu cơ hoặc vô cơ dược dụng, là muối được sử dụng thông thường trong lĩnh vực dược, hoặc được sử dụng để tách hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế chẳng hạn.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối cộng axit vô cơ hoặc hữu cơ của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, xem trong tài liệu S. M. Berge, *et al*. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Muối dược dụng thích hợp của hợp chất theo sáng chế có thể là, ví dụ, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế mang nguyên tử nitơ, trong mạch hoặc trong vòng, ví dụ, muối này có tính kiềm đầy đủ, như muối cộng axit với axit vô cơ, hoặc "axit

khoáng", như axit clohydric, bromhydric, hydroiodic, sulfuric, sulfamic, bisulfuric, phosphoric, hoặc axit nitric chẳng hạn, hoặc với axit hữu cơ, như axit formic, axetic, axetoaxetic, pyruvic, trifloaxetic, propionic, butyric, hexanoic, heptanoic, undecanoic, lauric, benzoic, salixylic, 2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoic, camphoric, xinamic, xyclopentanpropionic, digluconic, 3-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, pamoic, pectinic, 3-phenylpropionic, pivalic, 2-hydroxyetansulfonic, itaconic, triflometansulfonic, dodexylsulfuric, etansulfonic, benzensulfonic, para-toluensulfonic, metansulfonic, 2-naphtalensulfonic, naphtalindisulfonic, axit camphorsulfonic, axit xitric, tartric, stearic, lactic, oxalic, malonic, sucxinic, malic, adipic, alginic, maleic, fumaric, D-gluconic, mandelic, ascorbic, glucoheptanoic, glyxerophosphoric, aspartic, sulfosalixylic, hoặc axit thioxyanic chẳng hạn.

Ngoài ra, muối dược dụng thích hợp khác của hợp chất theo sáng chế có tính axit đầy đủ, là muối kim loại kiềm, ví dụ, muối natri hoặc kali, muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, muối canxi, magie hoặc stronti, hoặc muối nhôm hoặc kẽm, hoặc muối amoni thu được từ amoniac hoặc từ amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, như etylamin, dietylamin, trietylamin, etyldiisopropylamin, monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dixyclohexylamin, dimetylaminoetanol, dietylaminoetanol, tris(hydroxymetyl)aminometan, procain, dibenzylamin, *N*-metylmorpholin, arginin, lysin, 1,2-etylendiamin, *N*-metylpiperidin, *N*-metyl-glucamin, *N,N*-dimetyl-glucamin, *N*-etyl-glucamin, 1,6-hexandiamin, glucosamin, sarcosin, serinol, 2-amino-1,3-propandiol, 3-amino-1,2-propandiol, 4-amino-1,2,3-butantriol, hoặc muối với ion amoni bậc bốn có 1 đến 20 nguyên tử cacbon, như tetrametylamoni, tetraetylamoni, tetra(*n*-propyl)amoni, tetra(*n*-butyl)amoni, *N*-benzyl-*N,N,N*-trimetylamoni, cholin hoặc benzalkoni.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, các muối cộng axit của hợp chất yêu cầu bảo hộ có thể được điều chế bằng phản ứng giữa các hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết Theo cách khác, các muối của kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ của các hợp chất axit theo sáng chế được điều chế bằng phản ứng giữa hợp chất theo sáng chế với kiềm thích hợp thông qua nhiều phương pháp đã biết.

Sáng chế bao gồm tất cả các muối có thể có của hợp chất theo sáng chế ở dạng muối đơn, hoặc ở dạng hỗn hợp bất kỳ của các muối này, theo tỷ lệ bất kỳ.

Trong bản mô tả này, cụ thể là trong phần thực nghiệm, để tổng hợp các hợp chất trung gian và các hợp chất ví dụ theo sáng chế, khi hợp chất được nêu ở dạng muối với kiềm hoặc axit tương ứng, thành phần hợp thực chính xác của dạng muối này, khi thu được bằng quá trình điều chế và/hoặc tinh chế riêng biệt, trong mọi trường hợp đều là chưa biết.

Trừ khi có quy định khác, hậu tố của tên hóa học hoặc công thức cấu trúc liên quan đến muối, như "hydroclorua", "trifloaxetat", "muối natri", hoặc "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", cần được hiểu không phải là chỉ rõ hệ số tỷ lượng của dạng muối, mà chỉ là dạng muối.

Cách hiểu này được áp dụng tương tự cho các trường hợp, trong đó việc tổng hợp các hợp chất trung gian hoặc hợp chất ví dụ hoặc muối của chúng đã thu được, bằng các quy trình điều chế và/hoặc tinh chế được mô tả, ở dạng solvat, như hydrat, với thành phần theo hệ số tỷ lượng chưa biết (nếu được xác định).

Ngoài ra, sáng chế bao gồm tất cả các dạng kết tinh, hoặc dạng đa hình khả dĩ của hợp chất theo sáng chế, ở dạng đa hình đơn hoặc ở dạng hỗn hợp của nhiều hơn một dạng đa hình, theo tỷ lệ bất kỳ.

Ngoài ra, sáng chế còn bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế. Ở đây, thuật ngữ "các tiền dược chất" chỉ các hợp chất mà có thể có hoạt tính sinh học hoặc không có hoạt tính sinh học, nhưng được chuyển (ví dụ bằng cách chuyển hóa hoặc thủy phân) thành các hợp chất theo sáng chế trong thời gian chúng ở trong cơ thể.

Sáng chế còn gồm tất cả các dạng đa hình và kết tinh khả dĩ của các hợp chất theo sáng chế, trong đó các dạng đa hình là tồn tại dưới dạng đa hình đơn hoặc tồn tại dưới dạng hỗn hợp của một số dạng đa hình ở tất cả các nồng độ.

Theo phương án thứ hai của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc

C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ ba của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm này C_2-C_6-hydroxyalkyl tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc (C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ tư của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_5-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_5-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOCH_3$, -$CONH_2$, metoxy hoặc xyclopropyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng flo, hoặc
C_4-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng metyl và/hoặc một đến hai lần bằng flo, hoặc
C_3-C_4-xycloalkyl-metyl được thế một lần bằng hydroxy, hoặc
heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy, heteroxycloalkyl này chứa một nguyên tử oxy;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là metyl, diflometyl, metoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ năm của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

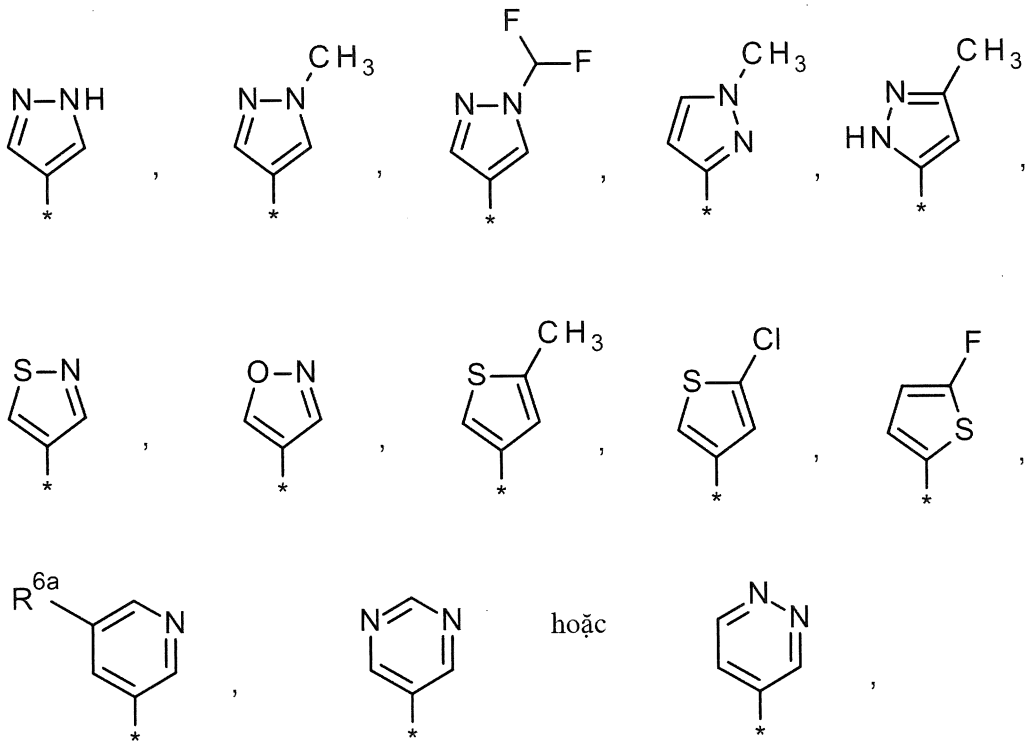
R^1 là C_2-C_5-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_5-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOCH_3$, -$CONH_2$, metoxy hoặc xyclopropyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng flo, hoặc
C_4-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng metyl và/hoặc một đến hai lần bằng flo, hoặc
C_3-C_4-xycloalkyl-metyl được thế một lần bằng hydroxy, hoặc
heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy, heteroxycloalkyl này chứa một nguyên tử oxy;

R^2 là clo, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là nhóm được chọn từ:



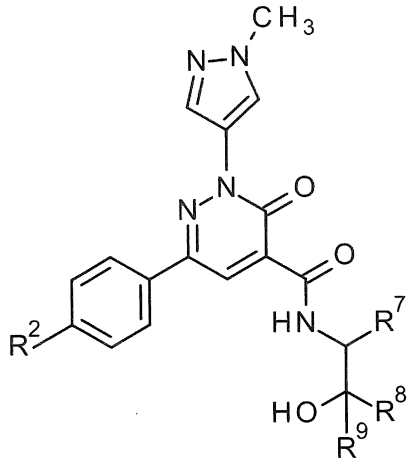
trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^{6a} là hydro, metyl, flo hoặc clo;

X là CH hoặc N;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ sáu của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ia):



(Ia)

trong đó

R^2 là clo, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^7 là hydro, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, etyl, isopropyl, xyclopropyl, xyano, $-COOCH_3$ hoặc $-CONH_2$;

R^8 là hydro, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl hoặc metoxymetyl,

trong đó một trong số các gốc R^7 và R^8 không phải là hydro, hoặc

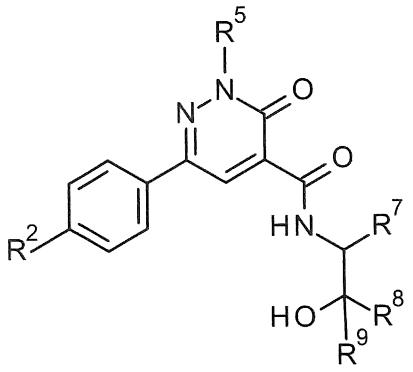
cùng với R^7 và R^8 tạo thành nhân xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mà tuỳ ý được thế một đến hai lần bằng flo, hoặc nhân heteroxycloalkyl, mà chứa một nguyên tử oxy;

R^9 là hydro hoặc metyl, hoặc

cùng với R^8 và R^9 tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thứ bảy của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (Ib):

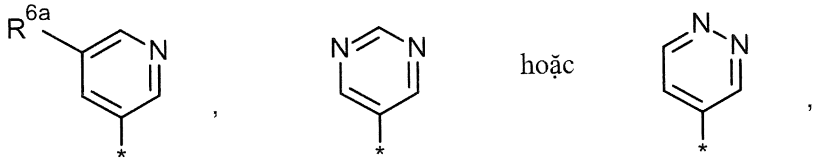


(Ib)

trong đó

R^2 là clo, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^5 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^{6a} là hydro, metyl, flo hoặc clo;

R^7 là hydro, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, etyl, isopropyl hoặc xyclopropyl;

R^8 là hydro, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, hydroxymetyl hoặc metoxymetyl,
trong đó một trong số các gốc R^7 và R^8 không phải là hydro, hoặc
cùng với R^7 và R^8 tạo thành nhân xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mà tuỳ ý được thế một đến hai lần bằng flo, hoặc nhân heteroxycloalkyl, mà chứa một nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh;

R^9 là hydro hoặc metyl, hoặc
cùng với R^8 và R^9 tạo thành nhân xyclopropyl hoặc xyclobutyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm này C_2-C_6-hydroxyalkyl tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc (C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_5-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_5-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOCH_3$, -$CONH_2$, metoxy hoặc xyclopropyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng flo, hoặc
C_4-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng metyl và/hoặc một đến hai lần bằng flo, hoặc
C_3-C_4-xycloalkyl-metyl được thế một lần bằng hydroxy, hoặc
heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy, heteroxycloalkyl này chứa một nguyên tử oxy;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng metyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng C_1-C_2-alkoxy hoặc xyclopropyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_4-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng metyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-metyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-metyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_5-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_5-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng metoxy hoặc xyclopropyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng flo, hoặc
C_4-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng metyl và/hoặc một đến hai lần bằng flo, hoặc
C_3-C_4-xycloalkyl-metyl được thế một lần bằng hydroxy, hoặc
heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy, heteroxycloalkyl này chứa một nguyên tử oxy;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^1 là C_2-C_5-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_5-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng metoxy hoặc xyclopropyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng flo, hoặc
C_4-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng metyl hoặc một đến hai lần bằng flo, hoặc
C_3-C_4-xycloalkyl-metyl được thế một lần bằng hydroxy, hoặc
heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy, heteroxycloalkyl này chứa một nguyên tử oxy;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp

nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^2 là clo, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^3 là hydro hoặc flo;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^3 là hydro;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^4 là hydro hoặc flo;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^4 là hydro;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

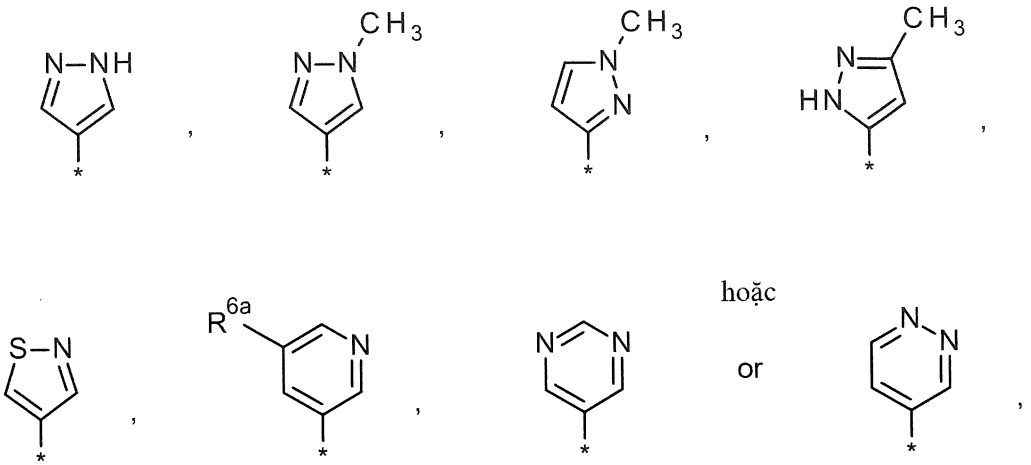
Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^5 là nhóm được chọn từ:

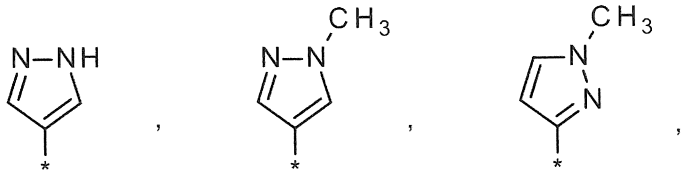


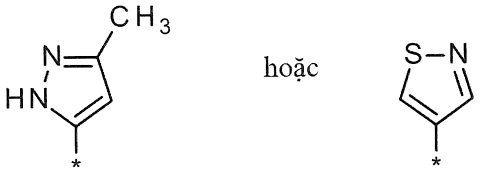
trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^5 là nhóm được chọn từ:



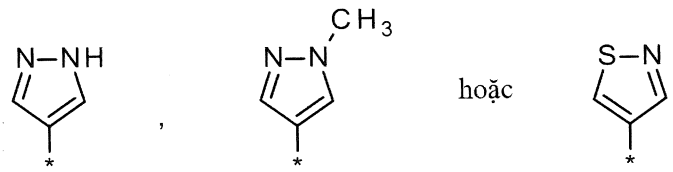


trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^5 là nhóm được chọn từ:

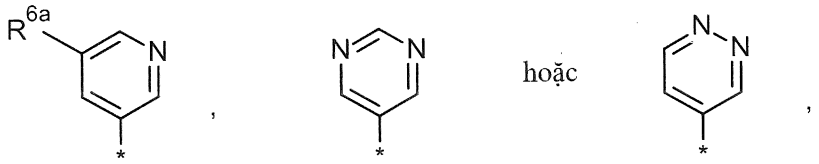


trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^5 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^6 là metyl, metoxy, halogen hoặc xyano;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^{6a} là hydro, metyl, flo hoặc clo;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^{10} là metyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc

cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc

cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^{11} và R^{12} giống nhau hoặc khác nhau và độc lập là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

R^{11} và R^{12} giống nhau hoặc khác nhau và độc lập là hydro hoặc metyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

X là CH hoặc N;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác nữa của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm hợp chất có công thức chung (I) nêu trên, trong đó:

X là CH;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Theo phương án cụ thể khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao hàm các kết hợp của hai hoặc nhiều phương án nêu trên dưới dạng "các phương án khác của khía cạnh thứ nhất của sáng chế".

Sáng chế bao hàm sự kết hợp bổ sung bất kỳ trong phương án hoặc khía cạnh bất kỳ theo sáng chế về hợp chất có công thức chung (I) nêu trên.

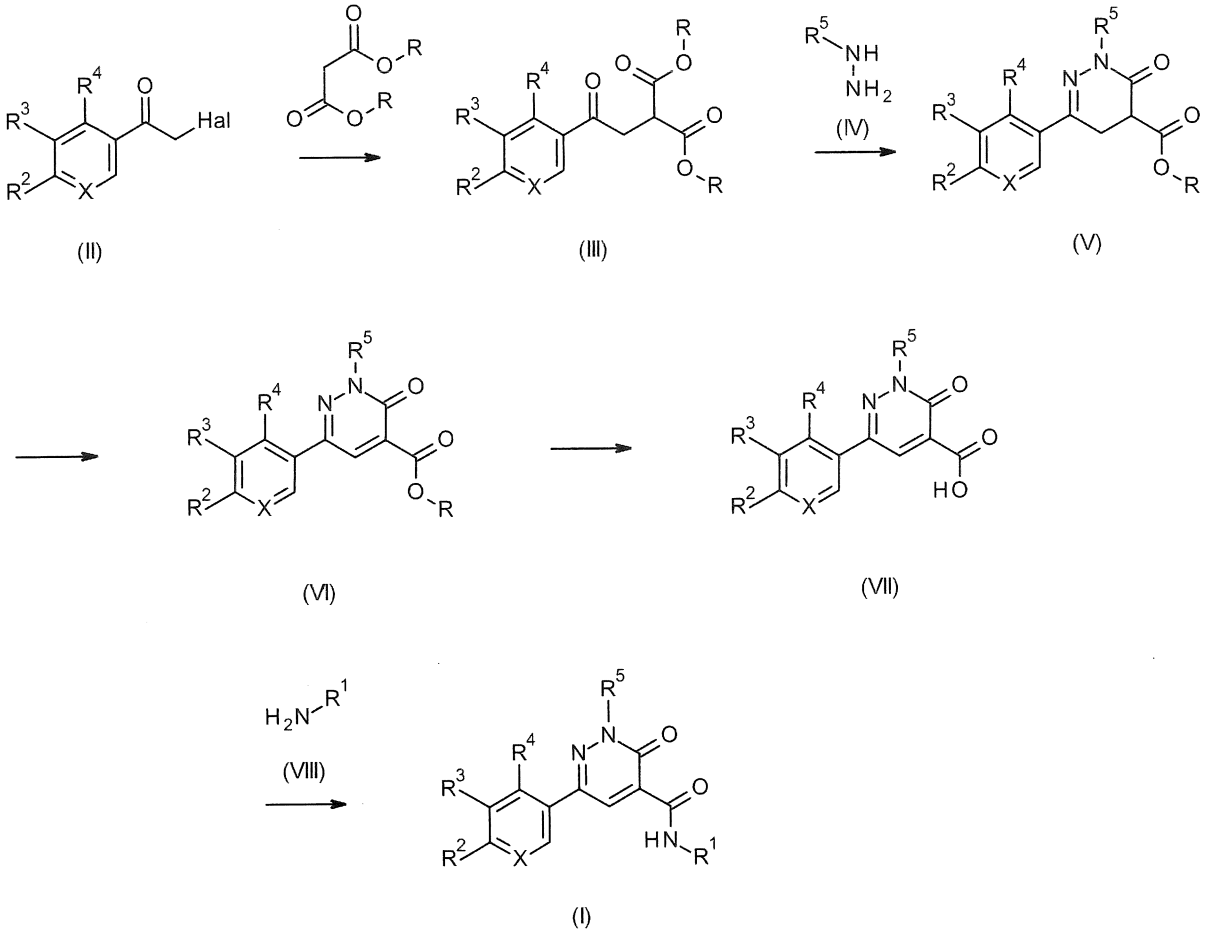
Sáng chế bao hàm kết hợp bổ sung bất kỳ nằm trong phương án hoặc khía cạnh bất kỳ của sáng chế về các hợp chất trung gian có công thức chung (VII). Sáng chế bao

hàm các hợp chất có công thức chung (I) mà được bộc lộ trong phần ví dụ thực hiện sáng chế nêu dưới đây.

Các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) có thể được điều chế theo sơ đồ 1 dưới đây. Sơ đồ và các phương thức mô tả dưới đây minh họa các quy trình tổng hợp cho hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và không dự định giới hạn sáng chế. Điều rõ ràng đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực là thứ tự chuyển đổi như được minh họa trên sơ đồ 1 có thể được cải biến theo nhiều cách khác nhau. Do đó, thứ tự biến đổi được minh họa trong sơ đồ này không dự định giới hạn bởi thứ tự này. Ngoài ra, sự hoán chuyển của nhóm thế bất kỳ trong số các nhóm thế R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 hoặc R^6 có thể đạt được trước và/hoặc sau các biến đổi minh họa. Các cải biến này có thể như đưa vào nhóm bảo vệ, tách nhóm bảo vệ, khử hoặc oxy hóa nhóm chức, halogen hóa, thế nguyên tử hydro bằng kim loại, phản ứng liên hợp - xúc tác bằng kim loại, phản ứng thế hoặc các phản ứng khác đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Các biến đổi này bao gồm các biến đổi để đưa vào nhóm chức mà nhóm chức này cho phép hoán chuyển thêm các nhóm thế. Nhóm bảo vệ thích hợp và việc đưa vào và tách các nhóm này là đã biết với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Các ví dụ cụ thể được mô tả trong các đoạn tiếp sau.

Sơ đồ 1 thể hiện con đường điều chế các hợp chất có công thức chung (I) trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 và R^6 có nghĩa như được nêu cho công thức (I) trên đây. Các ketomalonat được biểu thị là các chất trung gian có công thức (III) trong một số ví dụ là có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp từ các alpha-halo-axetophenon (II) theo các quy trình đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết đến. Các alpha-halo-axetophenon có liên quan thường là có bán trên thị trường. Sự chuyển hóa của các alpha-halo-axetophenon này với các este của axit malonic với sự có mặt của bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp sẽ dẫn đến sự tạo thành các ketomalonat phi thương mại có công thức (III). R trong công thức (III), (V) và (VI) là nhóm alkyl thích hợp như metyl, etyl, propyl hoặc các nhóm đồng đẳng khác. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetonitril, DMF, DMA, DMSO hoặc THF, hoặc thậm chí hỗn hợp của các dung môi này hoặc các dung môi khác. Bazơ thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali cacbonat, natri hydrua, xesi cacbonat hoặc kali hexametylendisilazan.

Việc tạo thành các dihydropyrazinon có công thức (V) từ các chất trung gian (III) và các aryl-hydrazin (IV) thích hợp, mà trong nhiều trường hợp là có bán trên thị trường, có thể được thực hiện bằng phản ứng của các thành phần này trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ cao. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol hoặc axit axetic.



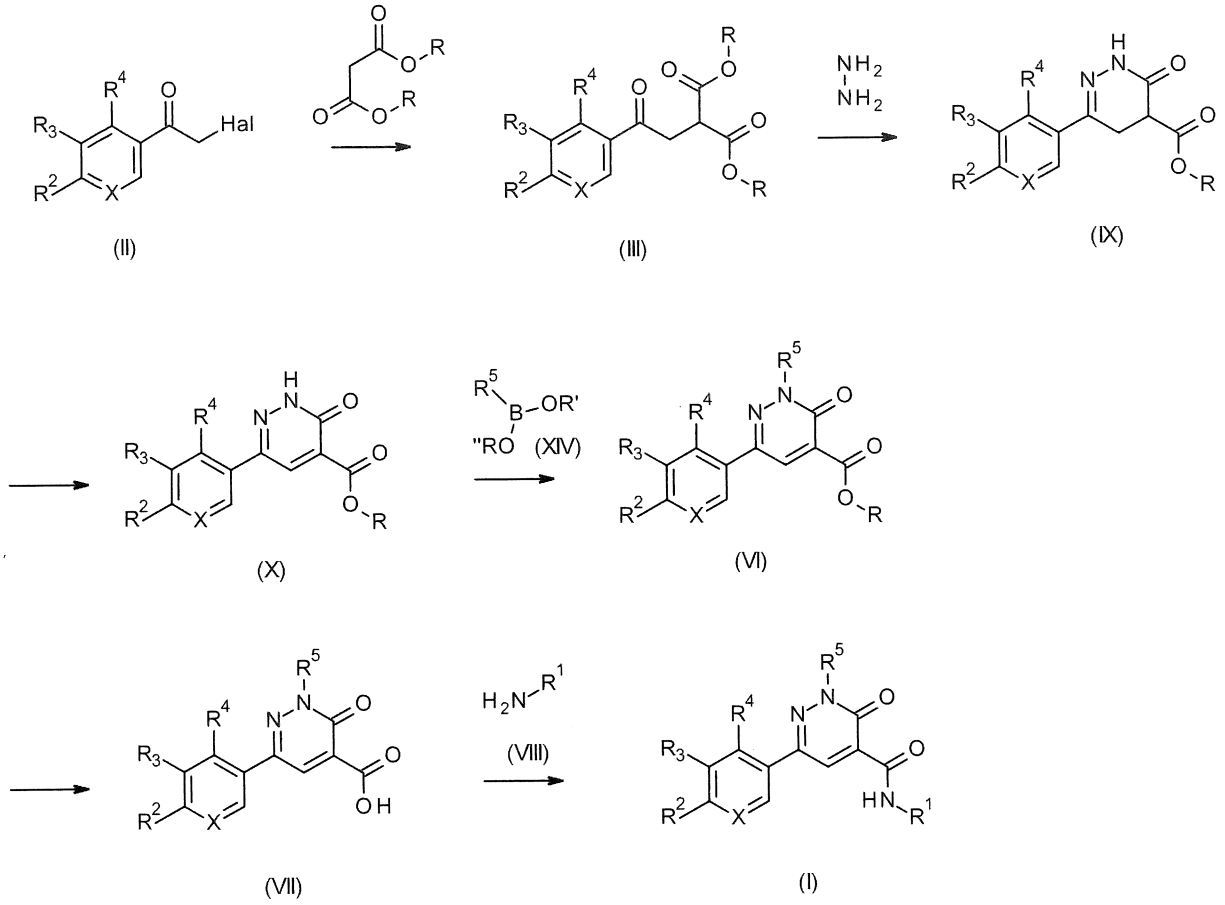
Sơ đồ 1: Quy trình điều chế các hợp chất có công thức chung (I) trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4, và R^5 có nghĩa như được nêu đối với công thức chung (I), *nêu trên* và Hal là halogen và R là C_1-C_4-alkyl.

Các dihydropyridazinon có công thức (V) có thể được chuyển hóa thành các pyridazinon có công thức (VI). Việc này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp như đồng diclorua ở nhiệt độ cao.

Các pyridazinon thu được có công thức (VI) với nhóm chức este có thể được chuyển hóa bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến, ví dụ bằng sự thủy phân nhờ kiềm với, ví dụ các dung dịch hydroxit của

kim loại kiềm, hoặc bằng cách thủy phân nhờ axit, sử dụng, ví dụ, hydro clorua trong dioxan hoặc axit trifloaxetic, thành các axit pyridazinon carboxylic (VII).

Các axit này có thể được chuyển hóa bằng cách kết hợp với amin có công thức (VIII) trong đó R^1 là như được định nghĩa đối với công thức chung (I). Các phương pháp và tác nhân kết hợp đối với các quy trình tổng hợp các carboxamit như vậy từ các axit carboxylic và các amin là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Các ví dụ mà có thể được nêu ở đây bao gồm việc sử dụng HATU, HBTU, PyBOB hoặc T3P với việc bổ sung bazơ thích hợp. Sự chuyển hóa các axit carboxylic thành các amit của chúng được mô tả chung trong các tài liệu tham khảo.



Sơ đồ 2: Quy trình điều chế các hợp chất có công thức chung (I) trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 có nghĩa như được nêu đối với công thức chung (I), *nêu trên* và Hal là halogen và R là C_1-C_4-alkyl và R' và R'' đồng thời là H hoặc C_1-C_4-alkyl hoặc cùng nhau tạo thành nhóm C_2-C_7-alkylen dưới dạng một phần của 1,2- hoặc 1,3-diol boronic este hoặc nhóm –CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-.

Các ketomalonat được biểu thị là các chất trung gian theo công thức (III) trong một số ví dụ là có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp từ các alpha-halo-

axetophenon (II) theo các thủ tục đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết đến. Các alpha-halo-axetophenon có liên quan thường là có bán trên thị trường. Sự chuyển hóa của các alpha-halo-axetophenon này với các este của axit malonic với sự có mặt của bazơ thích hợp trong dung môi thích hợp sẽ dẫn đến sự tạo thành các ketomalonat phi thương mại có công thức (III). R trong công thức (III), (IX), (X) và (VI) là nhóm alkyl thích hợp như metyl, etyl, propyl hoặc các nhóm đồng đẳng khác. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetonitril, DMF, DMA, DMSO hoặc THF, hoặc thậm chí hỗn hợp của các dung môi này hoặc các dung môi khác. Bazơ thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali cacbonat, natri hydrua, xesi cacbonat hoặc kali hexametylendisilazan.

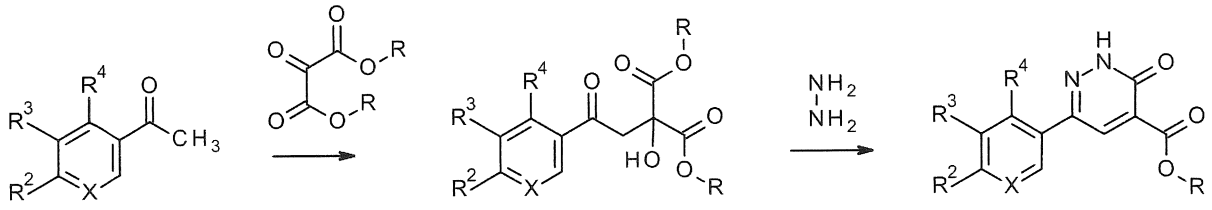
Việc tạo thành các dihydropyrazinon có công thức (IX) từ các chất trung gian (III) và các hydrazin có thể được thực hiện bằng phản ứng của các thành phần này trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ cao. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol hoặc axit axetic.

Các dihydropyridazinon có công thức (IX) có thể được chuyển hóa thành các pyridazinon có công thức (X). Việc này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp. Chất phản ứng thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, đồng diclorua ở nhiệt độ cao.

Pyridazinon được thế có công thức (VI) có thể được điều chế bằng phản ứng liên hợp Chan-Lam của pyridazinon có công thức (X) bằng cách sử dụng các dẫn xuất bo dưới dạng axit boronic, pinacolat của axit boronic và tetrafloborat với dung môi thích hợp ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetonitril, diclometan, pyridin hoặc DMF. Chất xúc tác thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở đồng (II) axetat. Chất phụ gia bazơ thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, trimetylamin, 2,2-bipyridin, natri cacbonat hoặc xeri cacbonat.

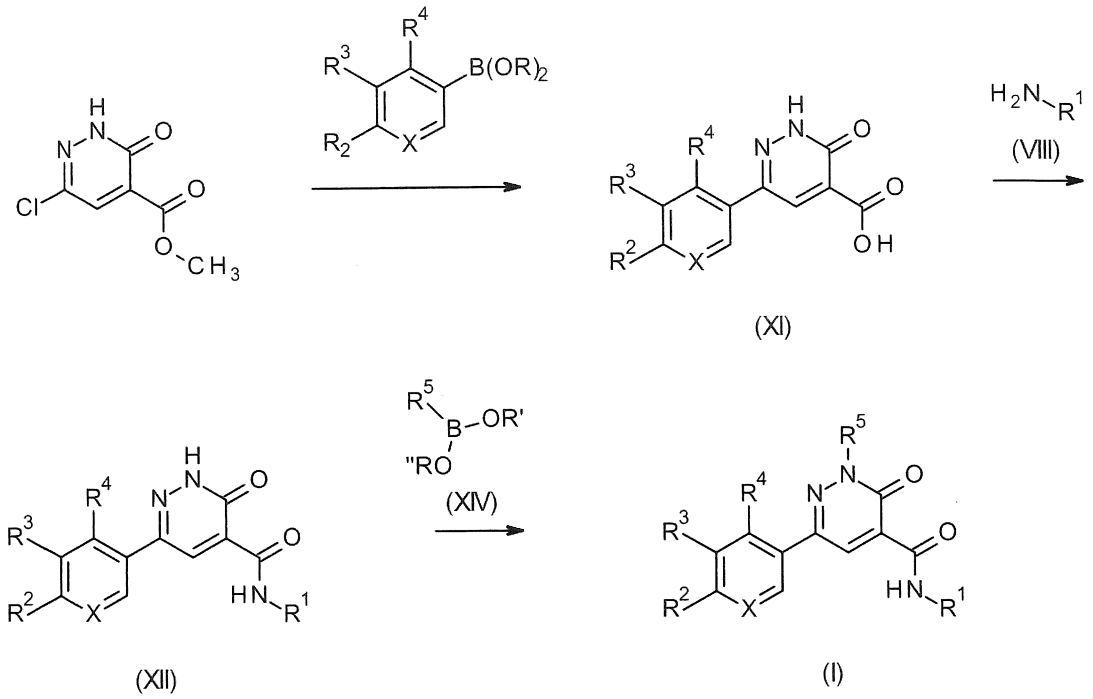
Các pyridazinon được thế thu được có công thức (VI) với nhóm chức este có thể được chuyển hóa bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến, ví dụ bằng sự thủy phân nhờ kiềm với, ví dụ các dung dịch hydroxit của kim loại kiềm, hoặc bằng cách thủy phân nhờ axit, sử dụng, ví dụ, hydro clorua trong dioxan hoặc axit trifloaxetic, thành các axit pyridazinon carboxylic (VII).

Các hợp chất này có thể được chuyển hóa bằng cách kết hợp với amin có công thức (VIII) trong đó R^1 là như được định nghĩa đối với công thức chung (I). Các phương pháp và tác nhân kết hợp đối với các quy trình tổng hợp các carboxamit như vậy từ các axit carboxylic và các amin là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Các ví dụ mà có thể được nêu ở đây bao gồm việc sử dụng HATU, HBTU, PyBOB hoặc T3P với việc bổ sung bazơ thích hợp. Sự chuyển hóa các axit carboxylic thành các amit của chúng được mô tả chung trong các tài liệu tham khảo.



Sơ đồ 2a: Quy trình điều chế các hợp chất trung gian có công thức chung (X) trong đó X, R^1, R^2, R^3 và R^4 có nghĩa như được nêu đối với công thức chung (I), *nêu trên* và R là C_1-C_4-alkyl.

Hợp chất có công thức chung (IIa) là có bán trên thị trường và có thể được cho phản ứng với dialkyl ketomalonat trong đó R là C_1-C_4-alkyl. Dietyl ketomalonat ở dạng chất phản ứng là có bán trên thị trường. Dialkyl ketomalonat có thể được điều chế từ tương ứng dialkyl malonat with tosylazit và dioxiran (xem ví dụ: Synth. Commun. **1994**, *24*, 695) hoặc brom và kali axetat (xem ví dụ: J. Org. Chem. **1981**, 46, 2598). Axetophenon có công thức chung (IIa) và dialkyl ketomalonat được đun nóng nguyên chất ở 95-100 °C hoặc với dung môi, ví dụ pyridin, ở nhiệt độ hồi lưu ở 120°C. Tiếp theo, các hợp chất trung gian có công thức (IIIa) được cho phản ứng với hydrazin hydrat trong axit axetic ở nhiệt độ hồi lưu hoặc hydrazini dihydroclorua trong etanol ở nhiệt độ hồi lưu để tạo ra các hợp chất trung gian (X).



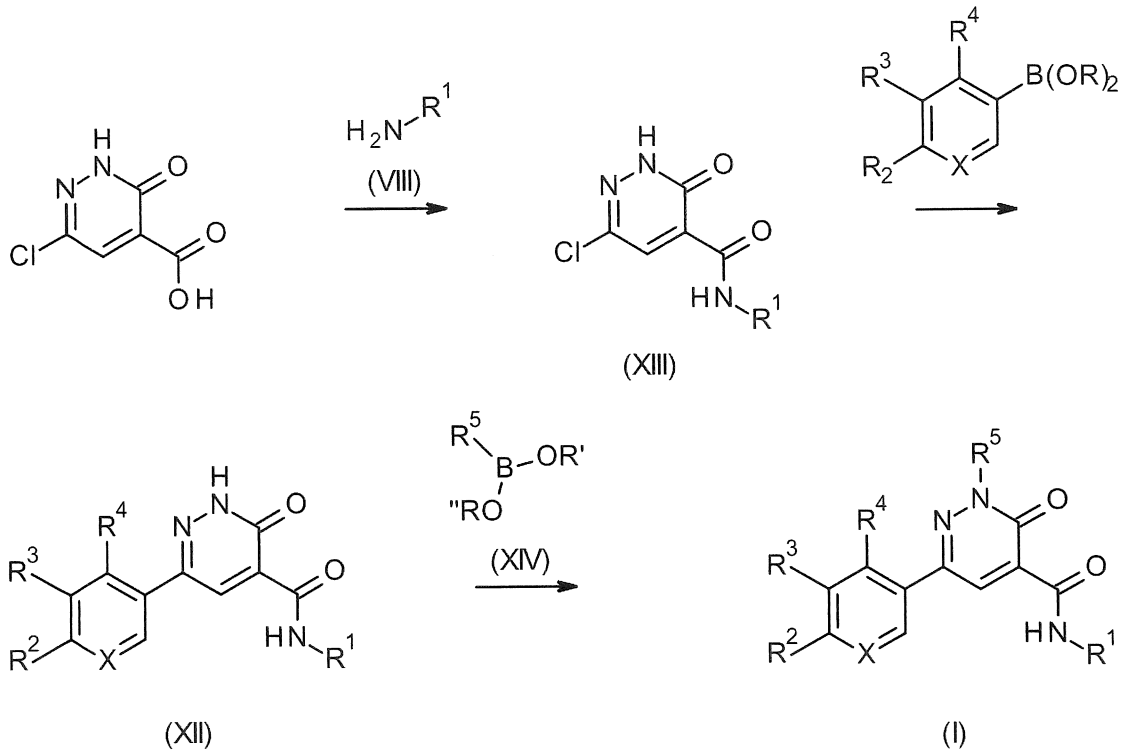
Sơ đồ 3: Quy trình khác để điều chế các hợp chất có công thức chung (I) trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 có nghĩa như được nêu đối với công thức chung (I), nêu trên và R là C1-C4-alkyl và R' và R'' đồng thời là H hoặc C_1-C_4-alkyl hoặc cùng nhau tạo thành nhóm C_2-C_7-alkylen dưới dạng một phần của 1,2- hoặc 1,3-diol boronic este hoặc nhóm –CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-.

Metyl 6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat [CAS 89581-64-6] là có bán trên thị trường. Việc chuyển hoá metyl 6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat bằng dẫn xuất bo hữu cơ (axit boronic, pinacolat của axit boronic, mida boronat, hữu cơ trifloborat muối) với sự có mặt của chất xúc tác paladi (0) thích hợp, bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao tạo thành axit 3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic được thế 6-aryl có công thức (XI). Dẫn xuất bo hữu cơ được sử dụng là có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp từ các halogenua hữu cơ. Các phương pháp tổng hợp này đã được chuyển gia trong lĩnh vực biết rõ. Chất xúc tác thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, phức paladi-phosphin như $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, hoặc chất xúc tác paladi mà có thể được điều chế tại chỗ từ các tiền chất như $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$, với lượng thích hợp của chất xúc tác phosphin hoặc hợp chất dị vòng chứa paladi như tiền chất xúc tác RuPhos thế hệ thứ 2, clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II), RuPhos-Pd-G2. Bazơ thích hợp có thể

là, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali phosphat, kali cacbonat, kali tert.-butylat, xesi cacbonat và trietylamin. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxan, toluen, THF và dimetylformamit hoặc thậm chí hỗn hợp của các dung môi này hoặc với dung môi khác.

Axit 3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (XI) có thể được chuyển hoá thành amit (XII) bằng cách liên hợp với amin có công thức (VIII). Các phương pháp và tác nhân kết hợp đối với các quy trình tổng hợp các carboxamit như vậy từ các axit carboxylic và các amin là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Các ví dụ mà có thể được nêu ở đây bao gồm việc sử dụng HATU, HBTU, PyBOB hoặc T3P với việc bổ sung bazơ thích hợp. Sự chuyển hóa các axit carboxylic thành các amit của chúng được mô tả chung trong các tài liệu tham khảo.

Pyridazinon được thế có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng liên hợp Chan-Lam bằng cách sử dụng các dẫn xuất của axit boronic (axit boronic, pinacolat của axit boronic, mida boronat và muối trifloborat hữu cơ) trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetonitril, diclometan, pyridin và DMF. Chất xúc tác thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở đồng (II) axetat. Chất phụ gia bazơ thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, trimetylamin, 2,2-bipyridin, natri cacbonat hoặc xeri cacbonat.



Sơ đồ 4: Quy trình khác để điều chế các hợp chất có công thức chung (I) trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 có nghĩa như được nêu đối với công thức chung (I), nêu trên và R là C1-C4-alkyl và R' và R'' đồng thời là H hoặc C_1-C_4-alkyl hoặc cùng nhau tạo thành nhóm C_2-C_7-alkylen dưới dạng một phần của 1,2- hoặc 1,3-diol boronic este hoặc nhóm –CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-.

Axit 6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic [CAS 50681-26-0] là có bán trên thị trường và có thể được chuyển hoá bằng cách liên hợp với amin có công thức (VIII) thành amit có công thức (XIII). Các phương pháp và tác nhân kết hợp đối với các quy trình tổng hợp các carboxamit như vậy từ các axit carboxylic và các amin là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Các ví dụ mà có thể được nêu ở đây bao gồm việc sử dụng HATU, HBTU, PyBOB hoặc T3P với việc bổ sung bazơ thích hợp.

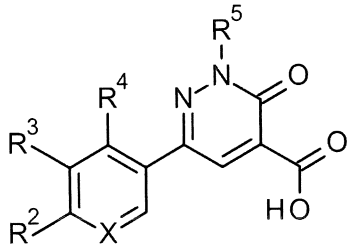
6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamits (XIII) có thể được biến đổi bằng dẫn xuất bo hữu cơ (axit boronic, pinacolat của axit boronic, mida boronat, hữu cơ trifloborat muối) với sự có mặt của chất xúc tác paladi (0) thích hợp, bazơ thích hợp và trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao thành 3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit được thế 6-aryl có công thức (XII). Dẫn xuất bo hữu cơ được sử dụng là có bán trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp từ các halogenua hữu

cơ. Các phương pháp tổng hợp này đã được chuyên gia trong lĩnh vực biết rõ. Chất xúc tác thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, phức paladi-phosphin như $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, hoặc chất xúc tác paladi mà có thể được điều chế tại chỗ từ các tiền chất như $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$, với lượng thích hợp của chất xúc tác phosphin hoặc hợp chất dị vòng chứa paladi như tiền chất xúc tác RuPhos thế hệ thứ 2, clo(2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxy-1,1′-biphenyl)[2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II), RuPhos-Pd-G2. Bazơ thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, kali phosphat, kali cacbonat, kali tert.-butylat, xesi cacbonat và trietylamin. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxan, toluen, THF và dimetylformamit hoặc thậm chí hỗn hợp của các dung môi này hoặc với dung môi khác.

Pyridazinon được thế có công thức (I) có thể được điều chế bằng phản ứng liên hợp Chan-Lam 3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamits được thế 6-aryl có công thức (XII) bằng cách sử dụng các dẫn xuất của axit boronic (axit boronic, pinacolat của axit boronic, mida boronat và muối trifloborat hữu cơ) với dung môi thích hợp ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao. Dung môi thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetonitril, diclometan, pyridin và DMF. Chất xúc tác thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở đồng (II) axetat. Chất phụ gia bazơ thích hợp có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, trimetylamin, 2,2-bipyridin, natri cacbonat hoặc xeri cacbonat.

Các hợp chất là có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các quy trình sẵn có trên trang thông tin công cộng, mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Các ví dụ cụ thể được mô tả trong phần thực nghiệm.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế bao hàm các phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được xác định trên đây, các phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung (VII):



(VII),

trong đó

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

phản ứng với hợp chất có công thức chung (VIII):

H_2N-R^1

(VIII),

trong đó

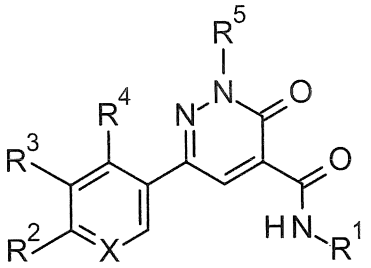
R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa

nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



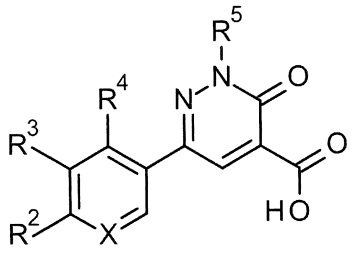
(I),

trong đó, X, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 như được xác định ở trên.

Sáng chế bao gồm các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), các phương pháp này bao gồm các bước như được mô tả trong phần thực nghiệm.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất có công thức chung (I) nêu trên.

Cụ thể là, sáng chế bao hàm các hợp chất trung gian có công thức chung (VII) :



(VII),

trong đó

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

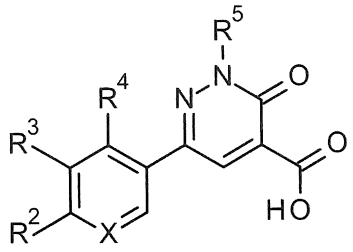
R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

Theo khía cạnh thứ tư, phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian đã nêu để điều chế hợp chất có công thức chung (I) như được xác định ở trên.

Cụ thể là, phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung (VII) :



(VII),

trong đó

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

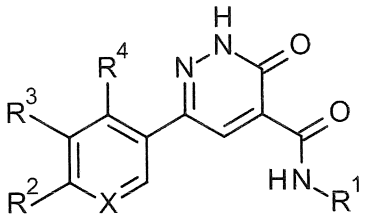
R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

để điều chế hợp chất có công thức chung (I) như được xác định ở trên.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế bao hàm các phương pháp điều chế các hợp chất có công thức chung (I) như được xác định trên đây, các phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung (XII):



(XII),

trong đó

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

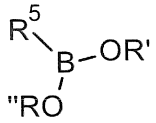
X là CH hoặc N;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc

cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

phản ứng với hợp chất có công thức chung (XIV):



(XIV),

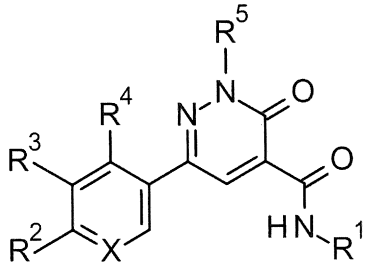
trong đó

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

R', R'' đồng thời là H hoặc C_1-C_4-alkyl hoặc cùng nhau tạo thành nhóm C_2-C_7-alkylen dưới dạng một phần của 1,2- hoặc 1,3-diol boronic este hoặc nhóm $–CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-$;

nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



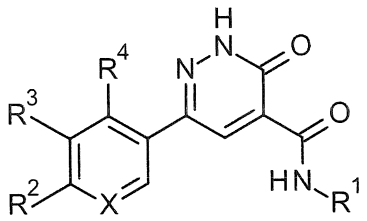
(I),

trong đó, X, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 như được xác định ở trên.

Sáng chế bao gồm các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), các phương pháp này bao gồm các bước như được mô tả trong phần thực nghiệm.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế bao hàm hợp chất trung gian hữu dụng để điều chế hợp chất có công thức chung (I) nêu trên.

Cụ thể là, sáng chế bao hàm các hợp chất trung gian có công thức chung (XII) :



(XII),

trong đó

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

X là CH hoặc N;

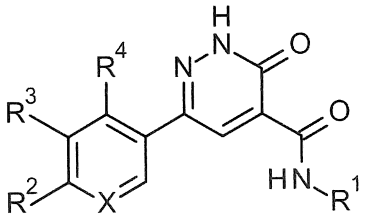
R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc

cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

Theo khía cạnh thứ bảy, phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian đã nêu để điều chế hợp chất có công thức chung (I) như được xác định ở trên.

Cụ thể là, phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất trung gian có công thức chung (XII) :



(XII),

trong đó

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

X là CH hoặc N;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

để điều chế hợp chất có công thức chung (I) như được xác định ở trên.

Sáng chế bao hàm các hợp chất trung gian được bộc lộ trong phần ví dụ dưới đây của bản mô tả này.

Sáng chế bao hàm sự kết hợp bổ sung bất kỳ trong phương án hoặc khía cạnh bất kỳ theo sáng chế về các hợp chất trung gian có công thức chung (VII) nêu trên.

Hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành muối bất kỳ, tốt hơn là muối dược dụng, như được mô tả ở đây, bằng phương pháp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tương tự, muối bất kỳ của hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành hợp chất tự do, bằng phương pháp bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế cho thấy phổ tác dụng dược lý có giá trị, phổ này đã không thể dự đoán được. Các hợp chất theo sáng chế đã bất ngờ được phát hiện là ức chế một cách hữu hiệu AHR và do đó các hợp chất này có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh, tốt hơn là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường, ở người và động vật.

Các rối loạn và các tình trạng đặc biệt thích hợp để điều trị bằng chất ức chế AHR theo sáng chế là các khối u rắn và lỏng, như các bệnh ung thư vú, đường hô hấp, não, các cơ quan sinh sản, đường tiêu hóa, đường tiết niệu, mắt, gan, da, đầu và cổ, tuyến giáp, tuyến cận giáp và các di căn xa của chúng. Các rối loạn này cũng bao gồm các u lymphô, sacom và bệnh bạch cầu.

Ví dụ về ung thư vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ung thư vú âm tính ba, ung thư biểu mô ống dẫn sữa xâm lấn, ung thư biểu mô thùy xâm lấn, ung thư biểu mô ống dẫn sữa tại chỗ, và ung thư biểu mô thùy tại chỗ.

Ví dụ về ung thư đường hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư phổi tế bào nhỏ và phi tế bào nhỏ, cũng như u tuyến phế quản và u nguyên bào phổi màng phổi.

Ví dụ về ung thư não bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u thần kinh đệm thân não và dưới đồi, u tế bào hình sao tiểu não và não, u nguyên bào đệm, u nguyên bào tủy, u màng não thất, cũng như khối u thần kinh ngoại bì và u tuyến tùng.

Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nam giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tiền liệt tuyến và ung thư tinh hoàn.

Các khối u thuộc cơ quan sinh sản nữ giới bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư nội mạc tử cung, cổ tử cung, buồng trứng, âm đạo và âm hộ, cũng như sacom tử cung.

Ví dụ về ung thư buồng trứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u huyết thanh, khối u nội mạc tử cung, caxinom u tuyến nhày, khối u tế bào hạt, khối u tế bào Sertoli-Leydig và u nam tính hóa.

Ví dụ về ung thư cổ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở caxinom tế bào vảy, ung thư tuyến, caxinom tuyến tế bào vảy, caxinom tế bào nhỏ, khối u thần kinh nội tiết, caxinom tế bào dạng thủy tinh và ung thư tuyến nhung mao.

Các khối u ở đường tiêu hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư hậu môn, đại tràng, đại - trực tràng, thực quản, túi mật, dạ dày, tụy, trực tràng, ruột non và ung thư tuyến nước bọt.

Ví dụ về ung thư thực quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các caxinom tế bào thực quản và các ung thư tuyến, cũng như các caxinom tế bào vảy, sacom cơ trơn, u hắc sắc tố ác tính, sacom cơ vân và u lympho.

Ví dụ về bệnh ung thư dạ dày bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tuyến dạ dày kiểu ruột non và kiểu lan tỏa.

Ví dụ về ung thư tuyến tụy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở caxinom tuyến ống tụy, caxinom tuyến tế bào vảy và các khối u nội tiết tuyến tụy.

Các khối u ở đường tiết niệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư , bàng quang, dương vật, thận, bể thận, niệu quản, niệu đạo và ung thư thận nhú ở người.

Các ví dụ về bệnh ung thư thận bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở caxinom tế bào thận, caxinom tế bào biểu mô niệu, khối u tế bào cận cầu thận (reninoma), u cơ mỡ mạch (angiomyolipoma), u tế bào lớn thận, caxinom ống dẫn Bellini, sacom tế bào sáng của thận, u nguyên trung bì thận và khối u Wilms.

Các ví dụ về bệnh ung thư bàng quang bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, caxinom tế bào chuyển tiếp, caxinom tế bào vảy, ung thư tuyến, sacom và caxinom tế bào nhỏ.

Các bệnh ung thư ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u hắc sắc tố trong mắt và u nguyên bào võng mạc.

Ví dụ về ung thư gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tế bào gan (ung thư tế bào gan có hoặc không thay đổi dạng xơ dẹt), ung thư đường mật (ung thư đường dẫn mật trong gan) và ung thư tế bào gan đường mật hỗn hợp.

Các bệnh ung thư ở da bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacom Kaposi, u hắc sắc tố ác tính, ung thư da tế bào Merkel và ung thư da phi hắc sắc tố.

Các bệnh ung thư vùng đầu và cổ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư tế bào vảy của đầu và cổ, ung thư thanh quản, hạ hầu, mũi hầu, miệng hầu, ung thư tuyến nước bọt, ung thư môi và khoang miệng và tế bào vảy.

Các u lympho bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u lympho liên quan đến AIDS, u lympho phi Hodgkin, u lympho tế bào T ở da, u lympho Burkitt, bệnh Hodgkin và u lympho thuộc hệ thần kinh trung ương.

Các sacom bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sacom mô mềm, sacom xương, u mô bào xơ ác tính, sacom lymphô, và sacom cơ vân.

Bệnh bạch cầu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng lympho, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy mạn tính và bệnh bạch cầu tế bào tóc.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" như nêu trong toàn bộ bản mô tả này được sử dụng theo cách thông thường, ví dụ, quản lý hoặc chăm sóc đối tượng nhằm

mục đích chiến thắng, làm thuyên giảm, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng của bệnh hoặc rối loạn, như cacxinom.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, đặc biệt trong điều trị và ngăn ngừa, tức là phòng ngừa, sự phát triển và di căn của khối u, đặc biệt nhất là đối với các khối u rắn thuộc mọi chỉ định và mọi giai đoạn có hoặc không có sự điều trị sơ bộ đối với sự phát triển khối u.

Thông thường, việc sử dụng các tác nhân hóa trị liệu và/hoặc các tác nhân chống ung thư kết hợp với hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế sẽ nhằm:

1. tạo ra hiệu quả cao hơn trong việc làm giảm sự phát triển của khối u hoặc thậm chí loại trừ khối u so với việc sử dụng duy nhất một tác nhân,
2. dẫn đến việc sử dụng các tác nhân hóa trị liệu với lượng ít hơn,
3. dẫn đến việc điều trị bằng hóa trị liệu được dung nạp tốt hơn ở bệnh nhân với các biến chứng dược lý gây hại ít hơn so với quan sát thấy trong các liệu pháp hóa trị liệu đơn tác nhân và một số liệu pháp kết hợp nhất định khác,
4. cung cấp việc điều trị trên một phạm vi rộng gồm nhiều kiểu bệnh ung thư khác nhau ở động vật có vú, đặc biệt là ở người,
5. đưa đến tỷ lệ đáp ứng cao hơn trong số các bệnh nhân được điều trị,
6. dẫn đến thời gian sống sót lâu hơn trong số các bệnh nhân được điều trị so với việc điều trị hóa trị liệu tiêu chuẩn,
7. dẫn đến thời gian tiến triển của khối u kéo dài hơn và/hoặc
8. tạo ra các kết quả về hiệu quả và khả năng dung nạp ít nhất là tốt như kết quả khi sử dụng một mình các tác nhân trị liệu, so với các tình huống đã biết trong đó các dạng phối hợp tác nhân trị liệu ung thư khác tạo ra được các tác dụng đối kháng.

Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với phương pháp xạ trị và/hoặc can thiệp phẫu thuật.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế có thể được sử dụng để làm tế bào nhạy với việc xạ trị, tức là, xử lý tế bào bằng hợp chất theo sáng chế trước khi xử lý xạ trị tế bào khiến cho tế bào dễ bị tổn thương ADN

hơn và tế bào dễ tử vong hơn so với tế bào không được xử lý bất kỳ bằng hợp chất theo sáng chế. Theo một khía cạnh, tế bào được điều trị bằng ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế.

Do đó, sáng chế cũng bộc lộ phương pháp tiêu dệt tế bào, trong đó tế bào được đưa vào bởi một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế kết hợp với liệu pháp điều trị xạ trị thông thường.

Sáng chế cũng bộc lộ phương pháp làm cho tế bào dễ bị tử vong hơn, trong đó tế bào được xử lý bằng một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế trước khi xử lý tế bào để gây ra hoặc cảm ứng kích thích sự tử vong tế bào. Theo một khía cạnh, sau khi tế bào được xử lý bằng một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, tế bào được xử lý bằng ít nhất một hợp chất hoặc ít nhất một phương pháp hoặc sự kết hợp giữa chúng, để gây ra sự tổn thương ADN nhằm mục đích ức chế chức năng của tế bào bình thường hoặc để tiêu diệt tế bào.

Theo các phương án khác của sáng chế, tế bào được tiêu diệt bằng cách xử lý tế bào với ít nhất một tác nhân làm tổn thương ADN, tức là, sau khi xử lý tế bào bằng một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế để khiến cho tế bào nhạy với quá trình chết tế bào, tế bào được xử lý với ít nhất một tác nhân làm tổn thương ADN để tiêu diệt tế bào. Tác nhân làm tổn thương ADN hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tác nhân hóa trị liệu (ví dụ, cis platin), chiếu xạ ion hóa (tia X, chiếu xạ tia cực tím), tác nhân gây ung thư và tác nhân gây đột biến.

Theo các phương án khác, tế bào bị tiêu diệt bằng cách xử lý tế bào bằng ít nhất một phương pháp để gây ra hoặc cảm ứng kích thích sự tổn thương ADN. Phương pháp như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích hoạt con đường truyền tín hiệu tế bào mà dẫn đến sự tổn thương ADN khi con đường này được kích hoạt, ức chế con đường truyền tín hiệu tế bào mà dẫn đến sự tổn thương ADN khi con đường này bị ức chế và cảm ứng kích thích sự biến đổi về sinh hóa trong tế bào, trong đó sự biến đổi này dẫn đến sự tổn thương ADN. Theo phương thức ví dụ không mang tính giới hạn, con đường sửa chữa ADN trong tế bào có thể được ức chế, bằng cách đó ngăn chặn sự sửa chữa tổn thương ADN và dẫn đến sự tích tụ bất thường về tổn thương ADN trong tế bào.

Theo một khía cạnh của sáng chế, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được đưa vào tế bào trước khi chiếu xạ hoặc cảm ứng kích thích khác làm tổn thương ADN trong tế bào. Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được đưa vào tế bào đồng thời với việc chiếu xạ hoặc cảm ứng kích thích khác làm tổn thương ADN trong tế bào. Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế được đưa vào tế bào ngay sau khi bắt đầu việc chiếu xạ hoặc cảm ứng kích thích khác làm tổn thương ADN trong tế bào.

Theo khía cạnh khác, tế bào là *in vitro*. Theo phương án khác, tế bào là *in vivo*.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược chất duy nhất hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần dược tính khác, trong đó việc kết hợp không gây ra các tác dụng phụ không mong muốn. Sáng chế cũng bao gồm những dược phẩm kết hợp như vậy. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với: 131I-chTNT, abarelix, abirateron, aclarubicin, adalimumab, ado-trastuzumab emtansin, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alectinib, alemtuzumab, axit alendronic, alitretinoin, altretamin, amifostin, aminoglutethimid, hexyl aminolevulinat, amrubicin, amsacrin, anastrozol, ancestim, anethol dithiolethion, anetumab ravtansin, angiotensin II, antithrombin III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, arsenic trioxid, asparaginas, atezolizumab, axitinib, azacitidin, basiliximab, belotecan, bendamustin, besilesomab, belinostat, bevacizumab, bexaroten, bicalutamid, bisantren, bleomycin, blinatumomab, bortezomib, buserelin, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, calcitonin, canxi folinat, canxi levofolinat, capecitabin, capromab, carbamazepin carboplatin, carboquon, carfilzomib, carmofur, carmustin, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, chlorambucil, chlormadinon, chlormethin, cidofovir, cinacalcet, cisplatin, cladribin, axit clodronic, clofarabin, cobimetinib, copanlisib , crisantaspase, crizotinib, cyclophosphamid, cyproteron, cytarabin, dacarbazin, dactinomycin, daratumumab, darbepoetin alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicin, decitabin, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreotid, deslorelin, dianhydrogalactitol, dexrazoxan, dibrospidium clorua, dianhydrogalactitol, diclofenac, dinutuximab, docetaxel, dolasetron, doxifluridin, doxorubicin, doxorubicin + estron, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, elliptinium axetat, elotuzumab, eltrombopag, endostatin, enocitabin, enzalutamid, epirubicin, epitiostanol, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin zeta, eptaplatin, eribulin,

erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustin, ethinylestradiol, etoposid, everolimus, exemestan, fadrozol, fentanyl, filgrastim, fluoxymesteron, floxuridin, fludarabin, flouracil, flutamid, axit folinic, formestan, fosaprepitant, fotemustin, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, gadoteric axit meglumin, gadoversetamid, gadoxetic acid, gallium nitrat, ganirelix, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab, Glucarpidase, glutoxim, GM-CSF, goserelin, granisetron, yếu tố kích thích tạo dòng bạch cầu hạt, histamin dihydrochlorid, histrelin, hydroxycarbamid, hạt I-125, lansoprazol, acid ibandronic, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicin, ifosfamid, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, axit incadronic, ingenol mebutat, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, iobitridol, iobenguan (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol, ixabepilon, ixazomib, lanreotid, lansoprazol, lapatinib, Iasocholin, lenalidomid, lenvatinib, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelin, levamisol, levonorgestrel, levothyroxin sodium, lisurid, lobaplatin, lomustin, lonidamin, masoprocol, medroxyprogesteron, megestrol, melarsoprol, melphalan, mepitiostan, mercaptopurin, mesna, methadon, methotrexat, methoxsalen, metylaminolevulinat, metylprednisolon, metyltestosteron, metirosin, mifamurtid, miltefosin, miriplatin, mitobronitol, mitoguazon, mitolactol, mitomycin, mitotan, mitoxantron, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, morphin hydroclorua, morphin sulfat, nabilon, nabiximols, nafarelin, naloxon + pentazocin, naltrexon, nartograstim, necitumumab, nedaplatin, nelarabine, acid neridronic, netupitant/palonosetron, nivolumab, pentetreotid, nilotinib, nilutamid, nimorazol, nimotuzumab, nimustin, nintedanib, nitracrin, nivolumab, obinutuzumab, octreotid, ofatumumab, olaparib, olaratumab, omacetaxin mepesuccinat, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgotein, orilotimod, osimertinib, oxaliplatin, oxycodon, oxymetholon, ozogamicin, liệu pháp gen p53, paclitaxel, palbociclib, palifermin, hạt palladi-103, palonosetron, axit pamidronic, panitumumab, panobinostat, pantoprazol, pazopanib, pegaspargase, PEG-epoetin beta (metoxy PEG-epoetin beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pembrolizumab, pemetrexed, pentazocin, pentostatin, peplomycin, Perflubutan, perfosfamid, Pertuzumab, picibanil, pilocarpin, pirarubicin, pixantron, plerixafor, plicamycin, poliglusam, polyestradiol phosphat, polyvinylpyrolidon + sodium hyaluronat, polysaccharide-K, pomalidomid, ponatinib, porfimer sodium, pralatrexat, prednimustin, prednison, procarbazin, procodazol, propranolol, quinagolid,

rabeprazol, racotumomab, radium-223 chloride, radotinib, raloxifen, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustin, rasburicase, razoxan, refametinib , regorafenib, acid risedronic, rhenium-186 etidronat, rituximab, rolapitant, romidepsin, romiplostim, romurtid, roniciclib , samarium (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretin, siltuximab, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxan, sodium glycididazol, sonidegib, sorafenib, stanozolol, streptozocin, sunitinib, talaporfin, talimogen laherparepvec, tamibaroten, tamoxifen, tapentadol, tasonermin, teceleukin, technetium (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotid, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfin, temozolomid, temsirolimus, teniposid, testosteron, tetrofosmin, thalidomid, thiotepa, thymalfasin, thyrotropin alfa, tioguanin, tocilizumab, topotecan, toremifen, tositumomab, trabectedin, trametinib, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansin, treosulfan, tretinoin, trifluridin + tipiracil, trilostan, triptorelin, trametinib, trofosfamid, thrombopoietin, tryptophan, ubenimex, valatinib, valrubicin, vandetanib, vapreotid, vemurafenib, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, vinorelbin, vismodegib, vorinostat, vorozol, vi cầu thủy tinh yttrium-90, zinostatin, zinostatin stimalamer, axit zoledronic, zorubicin.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được kết hợp với các tác nhân khác hướng đích hệ thống miễn dịch, như các chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch, ví dụ chất đối kháng trục aPD-1/-L1.

PD-1, cùng với các phối tử của nó PD-L1 và PD-L2, có tác dụng như là các chất điều hòa âm đối với sự hoạt hóa tế bào T. AHR ức chế chức năng tế bào miễn dịch trong khi làm gia tăng sự tăng sinh và di động của tế bào ung thư. PD-L1 được biểu hiện quá mức ở nhiều bệnh ung thư và sự biểu hiện quá mức của PD-1 thường xảy ra đồng thời ở các tế bào T thâm nhiễm khối u. Do đó dẫn đến suy giảm sự hoạt hóa tế bào T và sự trốn tránh giám sát miễn dịch, mà góp phần vào việc suy giảm các đáp ứng miễn dịch chống khối u. (Keir M E et al. (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677).

Sự hướng đích đồng thời cả trục PD-1/-L1 và AHR làm tăng cường các đáp ứng miễn dịch chống khối u nhiều hơn cách cộng thông thường, dẫn đến giảm sự phát triển khối u một cách bất ngờ.

Do đó, các chế phẩm chứa chất đối kháng trục PD-1/-L1 và chất đối kháng AHR có hiệu quả một cách bất ngờ trong việc làm tăng cường đáp ứng miễn dịch và trong việc điều trị bệnh ung thư.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị trong nhiều rối loạn khác trong đó AHR có liên quan như, bệnh tim mạch và bệnh phổi.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế là thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa cụ thể là các rối loạn tim mạch, viêm và xơ hóa và các rối loạn ở thận, cụ thể là chứng thiểu năng thận cấp và mạn tính, và suy thận cấp và mạn tính.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong các thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tim mạch, viêm và xơ hóa, các rối loạn ở thận, cụ thể là chứng thiểu năng thận cấp và mạn tính, và suy thận cấp và mạn tính.

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ thiểu năng thận bao gồm cả các triệu chứng cấp và mạn tính của thiểu năng thận, và cả các rối loạn ở thận sẵn có hoặc có liên quan như bệnh thận do đái tháo đường và không do đái tháo đường, bệnh thận do tăng huyết áp, các rối loạn thận thiếu máu cục bộ, chứng giảm tưới máu thận, chứng tụt huyết áp trong lọc máu, bệnh nghẽn đường niệu, chứng hẹp thận, bệnh tiểu cầu thận, bệnh viêm cầu thận (ví dụ như viêm cầu thận tiên phát; viêm cầu thận thay đổi tối thiểu (hư thận mở); bệnh viêm cầu thận màng; chứng xơ cứng tiểu cầu thận khu trú từng phần (focal segmental glomerulosclerosis - FSGS); bệnh viêm cầu thận tăng sinh màng; bệnh viêm cầu thận dạng liềm; bệnh viêm cầu thận tăng sinh trung mô (viêm thận IgA, bệnh Berger); viêm cầu thận hậu nhiễm trùng; viêm cầu thận thứ phát: bệnh đái tháo đường, bệnh lupus ban đỏ, chứng thoái hóa dạng tinh bột, hội chứng Goodpasture, bệnh u hạt Wegener, ban xuất huyết Schönlein-Henoch, viêm đa vi mạch, viêm cầu thận cấp, viêm thận-bể thận (ví dụ là kết quả của: sỏi thận, tầngn tuyến tiền liệt lành tính, đái tháo đường, dị tật, lạm dụng thuốc giảm đau, bệnh Crohn), xơ cứng tiểu cầu thận, hoại tử động mạch thận, các bệnh ống thận-kẽ thận, các rối loạn thận như các rối loạn thận bẩm sinh và tiên phát hoặc mắc phải, hội chứng Alport, viêm thận, các rối loạn thận miễn dịch như thải ghép thận và các rối loạn thận do phức hợp miễn dịch gây ra, bệnh thận do các chất độc hại gây ra, bệnh thận do các chất cản quang gây ra, bệnh thận do đái tháo đường và không do đái tháo đường, u nang thận, chứng xơ cứng thận, chứng xơ cứng thận tăng huyết áp và hội chứng hư thận mà có thể được đặc trưng qua chẩn đoán

bằng sự bài tiết creatinin và/hoặc nước giảm một cách bất thường, nồng độ ure, nitơ, kali và/hoặc creatinin trong máu cao bất thường, hoạt tính của các enzym thận thay đổi như, ví dụ, glutamyl synthetaza, nồng độ mol của nước tiểu hoặc thể tích nước tiểu thay đổi, lượng albumin vi niệu tăng, mất protein nhiều theo đường tiểu, các tổn thương ở cầu thận và tiểu động mạch, giãn tiểu quản, tăng phophat huyết và/hoặc cần lọc máu. Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất của sáng chế để điều trị hoặc phòng ngừa di chứng của thiểu năng thận, ví dụ chứng phù phổi, chứng suy tim, chứng tăng ure huyết, chứng thiếu máu, rối loạn điện giải (ví dụ chứng tăng kali huyết, chứng giảm natri huyết) và rối loạn về xương và chuyển hóa hydratcacbon.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa di chứng của thiểu năng thận, ví dụ phù phổi, chứng suy tim, chứng tăng ure huyết, chứng thiếu máu, rối loạn điện giải (ví dụ chứng tăng kali huyết, chứng giảm natri huyết) và rối loạn về xương và chuyển hóa hydratcacbon.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh thận đa nang (polycystic kidney disease - PCKD) và hội chứng bài tiết ADH không thích hợp (syndrome of inappropriate ADH secretion - SIADH).

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế còn thích hợp để điều trị hoặc phòng ngừa hội chứng chuyển hóa, chứng cao huyết áp, chứng cao huyết áp kháng trị, chứng suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh tim mạch vành, chứng đau thắt ngực thường xuyên và không thường xuyên, các rối loạn mạch tim và ngoại vi, chứng loạn nhịp tim, chứng loạn nhịp tim thất và hang và chứng suy giảm dẫn truyền, ví dụ, blốc nhĩ thất độ I đến III (atrioventricular blocks degrees I-III - AB block I-III), chứng loạn nhịp nhanh trên thất, chứng rung cơ hang, chứng cuồng động nhĩ, chứng rung cơ thất, chứng cuồng động thất, chứng loạn nhịp nhanh thất, chứng tim nhịp nhanh xoắn đỉnh, chứng ngoại tâm thu thất và hang, chứng ngoại tâm thu chỗ nối AV, hội chứng nút xoang bệnh, chứng ngất, chứng nhịp nhanh vòng vào lại tại nút nhĩ thất, hội chứng Wolff-Parkinson-White, hội chứng vành cấp (acute coronary syndrome - ACS), các rối loạn tim tự miễn (chứng viêm màng ngoài tim, chứng viêm màng trong tim, chứng viêm van tim, chứng viêm áo động mạch, bệnh cơ tim), sốc như sốc do tim, sốc nhiễm khuẩn và sốc phản vệ, chứng phình mạch, bệnh cơ tim boxer (ngoại tâm thu thất - premature ventricular contraction - PVC)), để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn huyết khối tắc mạch và chứng thiếu

máu cục bộ như chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, chứng nhồi máu cơ tim, chứng đột quỵ, chứng phì đại tim, cơn thiếu máu não cục bộ và thoáng qua, chứng tiền sản giật, các rối loạn tim mạch viêm, chứng co thắt động mạch vành và động mạch ngoại vi, các chứng phù như, ví dụ, chứng phù phổi, chứng phù não, chứng phù thận hoặc chứng phù do suy tim, các rối loạn tuần hoàn ngoại vi, tổn thương ngập lại, chứng huyết khối động mạch và tĩnh mạch, thiểu năng cơ tim, loạn chức năng nội mô, ngăn ngừa chứng tái phát hẹp, ví dụ sau các liệu pháp làm tan huyết khối, tạo hình mạch máu bằng thủ thuật nong động mạch qua da (percutaneous transluminal angioplasty - PTA), tạo hình mạch vành trong lòng mạch (transluminal coronary angioplasty - PTCA), cấy ghép tim và mổ nối tắt, và cả tổn thương mạch lớn và mạch nhỏ (chứng viêm mạch), mức fibrinogen và lipoprotein tỷ trọng thấp (low-density lipoprotein - LDL) cao và nồng độ chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen 1 (plasminogen activator inhibitor 1 - PAI-1) cao, và cả để điều trị hoặc phòng ngừa chứng rối loạn cương dương và chứng rối loạn chức năng tình dục nữ.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế còn thích hợp để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn hen, chứng cao huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial hypertension - PAH) và các dạng khác của chứng cao huyết áp động mạch phổi (pulmonary hypertension - PH) gồm cả bệnh tim trái, HIV, chứng thiếu tế bào hồng cầu liềm, bệnh huyết khối tắc mạch (thromboembolisms - CTEPH), bệnh sarcoit, COPD hoặc chứng cao huyết áp động mạch phổi đi kèm với xơ hóa phổi, bệnh nghẽn phổi mạn tính (chronic-obstructive pulmonary disease - COPD), hội chứng suy hô hấp cấp (acute respiratory distress syndrome - ARDS), tổn thương phổi cấp (acute lung injury - ALI), chứng thiếu hụt alpha-1-antitrypsin (alpha-1-antitrypsin deficiency - AATD), chứng xơ hóa phổi, chứng tràn khí phổi (ví dụ chứng tràn khí phổi do hút thuốc lá) và chứng xơ hóa nang (cystic fibrosis - CF).

Các hợp chất của sáng chế còn là các hợp chất hoạt tính trong kiểm soát các rối loạn hệ thần kinh trung ương có đặc trưng là các rối loạn về hệ NO/cGMP. Chúng đặc biệt thích hợp cho việc cải thiện nhận thức, sự tập trung, khả năng học tập hoặc ghi nhớ sau khi mắc chứng suy giảm nhận thức như những tình trạng bệnh lý xuất hiện, đặc biệt là, kèm theo các tình trạng bệnh lý/bệnh/hội chứng như chứng suy giảm nhận thức nhẹ, chứng suy giảm khả năng học tập và ghi nhớ do tuổi tác, chứng mất trí nhớ do tuổi tác, chứng sa sút trí tuệ liên quan đến mạch, chấn thương sọ não, chứng đột quỵ, chứng sa sút trí tuệ xuất hiện sau khi bị chứng đột quỵ (chứng sa sút trí tuệ sau đột quỵ), chấn

thương sọ não sau chấn thương, chứng suy giảm sự tập trung, chứng suy giảm sự tập trung ở trẻ em có vấn đề về học tập và ghi nhớ, bệnh Alzheimer, chứng sa sút trí tuệ thể Lewy, chứng sa sút trí tuệ có thoái hóa các thùy trán gồm cả hội chứng Pick, hội chứng Parkinson, chứng sa sút trí tuệ tiến triển có thoái hóa hạch nền - vỏ não, chứng xơ cứng cột bên teo cơ (amyolateral sclerosis - ALS), bệnh Huntington, chứng mất myelin, bệnh xơ cứng rải rác, chứng thoái hóa đồi thị, chứng sa sút trí tuệ Creutzfeld-Jacob, chứng sa sút trí tuệ do HIV, bệnh tâm thần phân liệt có sa sút trí tuệ hoặc loạn tâm thần Korsakoff. Chúng cũng thích hợp cho việc điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn hệ thần kinh trung ương như các tình trạng bệnh lý lo lắng, căng thẳng và trầm cảm, chứng rối loạn chức năng tình dục liên quan đến CNS và các rối loạn giấc ngủ, và cho kiểm soát các rối loạn bệnh lý về tiêu hóa thực phẩm, chất kích thích và chất gây nghiện.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế còn thích hợp để kiểm soát lưu lượng máu não và do đó, là tác nhân hữu hiệu để kiểm soát chứng đau nửa đầu. Chúng cũng thích hợp cho phòng ngừa và kiểm soát di chứng của nhồi máu não (ngập máu não) như chứng đột quỵ, chứng thiếu máu cục bộ não và chấn thương sọ não. Tương tự, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát các tình trạng đau và ù tai.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống viêm và do đó có thể được sử dụng làm các tác nhân chống viêm để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm khuẩn (sepsis - SIRS), suy đa tạng (multiple organ failure - MODS, MOF), các rối loạn viêm thận, viêm ruột mạn tính (IBD, bệnh Crohn, UC), viêm tụy, viêm màng bụng, các rối loạn thấp khớp, các rối loạn viêm da và các rối loạn viêm mắt.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh tự miễn.

Các hợp chất theo sáng chế còn thích hợp trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn xơ hóa ở nội tạng như, ví dụ, phổi, tim, thận, xương và đặc biệt là gan, và cả chứng xơ hóa da và các rối loạn xơ hóa mắt. Theo sáng chế, thuật ngữ các rối loạn xơ hóa gồm, đặc biệt là, các thuật ngữ sau: xơ gan, xơ hóa gan, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa màng trong tim, bệnh thận, bệnh viêm thận-tiểu-cầu, chứng xơ hóa kẽ thận, tổn thương xơ hóa do đái tháo đường, xơ hóa xương và các rối loạn xơ hóa tương tự, bệnh cứng bì, bệnh cứng bì khu trú, u sùi, sẹo lồi (cũng xuất hiện sau phẫu thuật), nơvi, bệnh

võng mạc do đái tháo đường, chứng tăng sinh dịch kính - võng mạc và các rối loạn mô liên kết (ví dụ bệnh sarcoid).

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để kiểm soát sẹo sau phẫu thuật, ví dụ như do phẫu thuật tăng nhãn áp.

Về mặt thẩm mỹ, các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng cho da bị lão hóa hoặc keratin hóa.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh viêm gan, khối u, loãng xương, tăng nhãn áp và liệt nhẹ dạ dày.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc điều trị dự phòng các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thận mạn tính, thiểu năng thận cấp và mạn tính, bânhj thận do đái tháo đường, viêm hoặc cao huyết áp, các rối loạn xơ hóa, thiểu năng tim, chứng đau thắt ngực, tăng huyết áp, tăng huyết áp động mạch phổi, chứng thiếu máu cục bộ, các rối loạn mạch, các rối loạn huyết khối tắc mạch, xơ cứng động mạch, thiếu máu tế bào hình liềm, loạn năng cương dương, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bí tiểu kết hợp với tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, Huntington, sa sút trí tuệ, Alzheimer và Creutzfeld-Jakob.

Ngoài ra, phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được đề cập trên đây, bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu ít nhất một trong số các hợp chất của sáng chế.

Phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thận mạn tính, thiểu năng thận cấp và mạn tính, bânhj thận do đái tháo đường, viêm hoặc cao huyết áp, các rối loạn xơ hóa, thiểu năng tim, chứng đau thắt ngực, tăng huyết áp, tăng huyết áp động mạch phổi, chứng thiếu máu cục bộ, các rối loạn mạch, các rối loạn huyết khối tắc mạch, xơ cứng động mạch, thiếu máu tế bào hình liềm, loạn năng cương dương, tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bí tiểu kết hợp với tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, Huntington, sa sút trí tuệ, Alzheimer và Creutzfeld-Jakob.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa u xơ tử cung (u cơ trơn tử cung hoặc u cơ tử cung) ở phụ nữ.

U xơ tử cung là các khối u lành tính của cơ tử cung, lớp cơ trơn của tử cung. U xơ tử cung phát triển từ từ trong cuộc đời người phụ nữ, và sự phát triển của chúng phụ thuộc vào các hormon sinh dục nữ estradiol và progesteron [Kawaguchi K et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1991;419(4):309-15.], do đó, mức độ phổ biến nhất của bệnh u xơ tử cung với khoảng 70% và >80% lần lượt ở phụ nữ da trắng và phụ nữ Mỹ gốc Phi được phát hiện ở lứa tuổi từ 35 tuổi đến khi mãn kinh, khi đó chúng co lại do mức hormon giảm [Baird DD et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence Am J Obstet Gynecol. 2003 Jan;188(1):100-7.]. Lần lượt khoảng 30% và 45% số phụ nữ da trắng và phụ nữ Mỹ gốc phi đã thể hiện các triệu chứng liên quan trên lâm sàng do u xơ của họ, các triệu chứng này là đau và chảy máu kinh nguyệt nhiều, các triệu chứng này có liên quan đến chu kỳ kinh nguyệt [David M et al. Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Apr;199:137-40]. Chảy máu kinh nguyệt nhiều trong trường hợp này được xác định là mất lượng máu nhiều hơn 80 mL trong thời kỳ kinh nguyệt [Fraser IS et al. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding, Semin Reprod Med 2011; 29(5): 383-390]. Vị trí dưới niêm mạc của u xơ tử cung, ví dụ, các u xơ được định vị trực tiếp dưới niêm mạc tử cung, dường như là có tác động nặng hơn đối với sự chảy máu tử cung, điều này có thể dẫn đến sự thiếu máu ở phụ nữ bị bệnh [Yang JH et al. Impact of submucous myoma on the severity of anemia. Fertil Steril. 2011 Apr;95(5):1769-72]. Hơn nữa, u xơ tử cung, do các triệu chứng của chúng, không tác động mạnh đến chất lượng cuộc sống của phụ nữ bị bệnh [Downes E et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Sep;152(1):96-102].

Cho đến nay, chưa hiểu tại sao u xơ tử cung gây ra sự chảy máu kinh nguyệt nhiều. Các gen mất điều hòa trong u xơ tử cung, so với cơ tử cung bình thường, có thể đem lại gợi ý để hiểu cơ chế sẵn có. Trong các nghiên cứu nội bộ và đã được công bố, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra TDO2, Tryptophan 2,3-dioxygenaza, được điều hòa tăng cao [Tsibris JC et al. Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 2002 Jul;78(1):114-21.]. TDO2 chuyển

hóa cơ chất L-Tryptophan thành L-Kynurenin, mà có thể đwọc chuyển hóa tiếp thành axit kynurenic. Cả L-Kynurenin và axit Kynurenic đều là các phối tử sinh lý và các chất hoạt hóa đối với thụ thể arylhydrocarbon AHR [Opitz CA et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor Nature. 2011 Oct 5;478(7368):197-203].

L-Kynurenin kiểm soát ít nhất hai quy trình sinh lý mà bị mất điều hòa trong bệnh u xơ tử cung. L-Kynurenin, được tổng hợp bằng sự điều hòa tăng IDO (Indolamin-2,3-dyoxygenaza) hoặc TDO2, và tác dụng thông qua thụ thể AHR, ức chế hệ miễn dịch và do đó ngăn cản không cho các tế bào miễn dịch nhận diện và làm thanh thải các tế bào khối u [Munn DH Blocking IDO activity to enhance anti-tumor immunity. Front Biosci (Elite Ed). 2012 Jan 1;4:734-45]. Hơn nữa, sự điều hòa tăng L-Kynurenin dẫn đến sự giãn mạch máu, và do đó có thể trực tiếp gia tăng sự mất và chảy máu [Wang Y et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation Nature Medicine 16, 279–285 (2010)].

Tóm lại, sự điều hòa tăng của L-Kynurenin thông qua sự hoạt hóa thụ thể sinh lý của nó AHR dường như là hỗ trợ sự phát triển u xơ tử cung bằng sự ức chế cục bộ hệ miễn dịch, và có thể gây ra sự chảy máu kinh nguyệt nhiều do sự giãn các mạch máu niêm mạc tử cung ở gần khối u.

Do đó, sự sử dụng toàn thân hoặc tại chỗ các hợp chất theo sáng chế ức chế sự hoạt hóa AHR và do đó việc phong bế tác động của u xơ tử cung nhờ L-Kynurenin thể hiện là lựa chọn điều trị mới và có hiệu quả đối với bệnh u xơ tử cung.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế, phong bế, khử hoặc giảm sự hoạt hóa AHR bằng các phối tử ngoại sinh và/hoặc nội sinh để giảm sự phát triển khối u và điều biến các đáp ứng miễn dịch mất điều hòa ví dụ, để phong bế sự ức chế miễn dịch và gia tăng sự hoạt hóa và sự thâm nhiễm tế bào miễn dịch trong trường hợp ung thư và liệu pháp miễn dịch chống ung thư; phương pháp này bao gồm việc cho động vật có cần điều trị, bao gồm người, dùng lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối, chất đồng phân, chất đa hình, chất chuyển hóa, hydrat, solvat hoặc este dược dụng của chúng; các chất này là hữu hiệu trong điều trị rối loạn.

Sáng chế còn đề xuất các phương phương pháp điều trị nhiều loại rối loạn khác trong đó AHR có liên quan như, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm, chủng ngừa bệnh

nhiễm và ung thư, bệnh nhiễm virut, bệnh béo phì và bệnh béo phì do chế độ ăn uống, tình trạng phát phì, các rối loạn chuyển hóa, chứng gan nhiễm mỡ và u xơ tử cung.

Các rối loạn này đã được mô tả đặc trưng ở người, nhưng cũng tồn tại với bệnh căn tương tự ở các động vật có vú khác và có thể được điều trị bằng cách sử dụng dược phẩm theo sáng chế.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này được sử dụng theo cách thông thường, ví dụ, quản lý hoặc chăm sóc đối tượng nhằm mục đích chiến thắng, làm thuyên giảm, làm giảm, làm dịu, cải thiện tình trạng của bệnh hoặc rối loạn, như các khối u lỏng và rắn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức chung (I), như nêu trên, hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của nó, đặc biệt là các muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường.

Hoạt tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế có thể được giải thích bằng hoạt tính của chúng như là các chất ức chế AHR.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I), như nêu trên, hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của nó, các muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường, đặc biệt là các khối u lỏng và rắn.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) nêu trên, hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của nó, các muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh, cụ thể là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường, đặc biệt là các khối u lỏng và rắn.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả còn mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức chung (I), như nêu trên, hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của nó, các muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, trong phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường, đặc biệt là các khối u lỏng và rắn.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (I), như nêu trên, hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của nó, đặc biệt là các muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, để bào chế dược phẩm, tốt hơn là thuốc, để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh, cụ thể là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường, đặc biệt là các khối u lỏng và rắn.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp vưới sự truyền tín hiệu AHR bất thường, đặc biệt là các khối u lỏng và rắn, sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức chung (I), như nêu trên, hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, N-oxit, hydrat, solvat, và muối của nó, đặc biệt là các muối dược dụng của nó, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao hàm các dược phẩm, cụ thể là thuốc, chứa hợp chất có công thức chung (I), như nêu trên, hoặc chất đồng phân lập thể, tautome, N-oxit, hydrat, solvat, muối của nó, đặc biệt là muối dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và một hoặc nhiều tá dược), cụ thể là một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Các phương thức thông thường để bào chế dược phẩm như vậy ở dạng liều lượng thích hợp có thể được sử dụng.

Sáng chế còn bao hàm dược phẩm, cụ thể là thuốc, chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính trên toàn thân và/hoặc tại chỗ. Đối với mục đích này, các dược phẩm có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ như theo đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường miệng má, đường trực tràng, đường âm đạo, đường da, đường qua da, đường kết mạc, đường tai hoặc đường cấy implant hoặc stent.

Đối với các đường dùng này, có thể dùng các hợp chất theo sáng chế dưới các dạng dùng thích hợp.

Để dùng theo đường uống, có thể phối chế các hợp chất theo sáng chế thành các dạng liều bào chế đã biết trong lĩnh vực để phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến, ví dụ như viên nén (viên nén không bọc hoặc có bọc, ví dụ với nguyên liệu bọc tan trong ruột hoặc để giải phóng có kiểm soát mà các nguyên liệu phủ này hòa tan chậm hoặc không hòa tan), viên nén phân hủy theo đường uống, dạng bao màng/viên nhện, bao màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, hạt nhỏ, bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch. Có thể kết hợp các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan vào trong các dạng liều bào chế.

Việc dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được thực hiện để tránh bước hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường trong động mạch, đường trong tim, đường trong ống sống hoặc ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm bước hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, đường dưới da, đường trong da, đường qua da hoặc đường trong phúc mạc). Các dạng dùng mà thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa là, ngoài những dạng khác, các chế phẩm để tiêm và để truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, đông khô hoặc bột vô khuẩn.

Các ví dụ thích hợp để dùng theo các đường dùng khác là các dạng dược phẩm để dùng theo đường xông hít [ngoài những dạng khác, dạng bột xông hít, khí dung], nhỏ giọt ở mũi, dung dịch nhỏ mũi, phun xịt mũi; viên nén/bao màng/viên nhện/viên nang để dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc miệng má; dạng đạn đặt; nhỏ mắt, mỡ bôi mắt, rửa mắt, đặt trong ổ mắt, nhỏ tai, phun xịt ở tai, bột dùng ở tai, rửa tai, tăm bông ngoáy tai; viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xức, hỗn hợp lắc khi dùng), huyền phù ưa béo, nhũ tương, mỡ bôi, kem bôi, các hệ trị liệu qua da (ví dụ như tấm dán), sữa, bột nhão, bọt, bột tạo bụi, implant hoặc stent.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào các dạng dùng vừa nêu. Việc đưa vào này có thể được thực hiện theo cách đã biết bằng cách trộn với các tá dược dược dụng. Các tá dược dược dụng bao gồm, ngoài những tá dược khác,

- chất độn và chất mang (ví dụ, xenluloza, xenluloza vi tinh thể (ví dụ như Avicel®), lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat (ví dụ như Di-Cafos®)),

- nền mỡ (ví dụ mỡ bôi trơn, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, rượu từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- nền cho dạng thuốc đặt (ví dụ polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo ở dạng rắn),
- dung môi (ví dụ nước, etanol, isopropanol, glyxerol, propylen glycol, dầu béo triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, polyetylen glycol ở dạng lỏng, parafin),
- các chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ, natri dodexyl sulfat), lecithin, phospholipit, rượu béo (ví dụ như Lanette®), các este của axit béo với sorbitan (ví dụ như Span®), các este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan (ví dụ như Tween®), các glyxerit của axit béo với polyoxyetylen (ví dụ như Cremophor®), các este của axit béo với polyoxetylen, các ete của rượu béo với polyoxyetylen, các este của axit béo với glyxerol, các poloxamer (ví dụ như Pluronic®),
- các chất đệm, axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, dung dịch natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin),
- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua),
- các chất hấp phụ (ví dụ, silic oxit có độ phân tán cao),
- chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất làm đặc và/hoặc chất kết dính (ví dụ, polyvinylpyrolidon, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột, carbomer, axit polyacrylic, ví dụ như Carbopol®, alginat, gelatin),
- chất gây rã (ví dụ, tinh bột biến tính, carboxymetylxenluloza-natri, tinh bột natri glycolat (ví dụ như Explotab®), polyvinylpyrolidon liên kết chéo, croscarmeloza-natri (ví dụ như AcDiSol®)),
- chất điều chỉnh tốc độ chảy, chất làm trơn, chất làm trượt và chất tách khuôn (ví dụ, magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit có độ phân tán cao (ví dụ như Aerosil®)),
- nguyên liệu bọc (ví dụ, đường, selac) và các chất tạo màng dùng cho các các màng hoặc màng khuếch tán mà chúng hòa tan nhanh chóng hoặc theo cách được cải biến (ví dụ, polyvinylpyrolidon (ví dụ như Kollidon®), rượu polyvinyl,

hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, polyacrylat, polymetacrylat, ví dụ như Eudragit®)),

- nguyên liệu bao nang (ví dụ gelatin, hydroxypropylmetylxenluloza),
- các polyme tổng hợp (ví dụ, polylactit, polyglycolit, polyacrylat, polymethacrylat (ví dụ như Eudragit®), polyvinylpyrolidon (ví dụ như Kollidon®), rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và các copolyme và copolyme khối của chúng),
- các chất dẻo hóa (ví dụ polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triaxetin, triaxetyl xitrat, dibutyl phtalat),
- các chất tăng cường tính thấm,
- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),
- các chất bảo quản (ví dụ paraben, axit sorbic, thiomersal, benzalkoni clorua, clohexidin axetat, natri benzoat),
- các chất tạo màu (ví dụ các chất màu vô cơ như, ví dụ, các oxit sắt, titan dioxit),
- chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất che giấu mùi và/hoặc vị.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thông thường cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao hàm các dược phẩm kết hợp, đặc biệt là các thuốc, chứa ít nhất một hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế và ít nhất một hoặc nhiều hoạt chất khác, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ung thư hoặc các tình trạng bệnh lý với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường, các rối loạn có tên chung, đặc biệt là các khối u lỏng và rắn.

Thuật ngữ "tổ hợp" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực này, tổ hợp này có thể là ở dạng tổ hợp cố định, tổ hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần.

"Tổ hợp cố định" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực và được xác định là sự kết hợp, trong đó, chẳng hạn, hoạt chất thứ nhất, như một hoặc nhiều hợp chất có công thức chung (I) theo sáng chế, và hoạt chất khác cùng có mặt trong một dạng liều đơn vị hoặc trong một thực thể duy nhất. Một ví dụ về "tổ hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong hỗn hợp để dùng đồng thời, như trong chế phẩm phối chế. Một ví dụ khác về "tổ hợp cố định" là dược phẩm, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong một đơn vị mà không ở dạng hỗn hợp.

Tổ hợp không cố định hoặc "kit gồm nhiều phần" theo sáng chế được sử dụng như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này và được xác định là kết hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác có mặt trong nhiều hơn một đơn vị. Một ví dụ về tổ hợp không cố định hoặc kit nhiều phần là tổ hợp, trong đó hoạt chất thứ nhất và hoạt chất khác tồn tại riêng biệt. Các thành phần của tổ hợp không cố định hoặc kit gồm nhiều phần có thể được dùng theo cách riêng biệt, tuần tự, cùng lúc, đồng thời hoặc được bố trí theo thứ tự thời gian.

Dựa vào các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư và các tình trạng bệnh với các đáp ứng miễn dịch rối loạn hoặc các rối loạn khác kết hợp với sự truyền tín hiệu AHR bất thường, bằng các xét nghiệm độc tính chuẩn và bằng các thử nghiệm phân tích dược lý chuẩn để quyết định việc điều trị tình trạng bệnh xác định ở trên ở động vật có vú, và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thành phần hoạt tính hoặc thuốc đã biết được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh này, liều lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định một cách dễ dàng để điều trị cho mỗi một chỉ định mong muốn. Lượng hoạt chất cần sử dụng trong điều trị cho một trong số các tình trạng bệnh này có thể thay đổi nhiều theo các đánh giá như hợp chất cụ thể và đơn vị liều lượng sử dụng, phương thức dùng, thời gian điều trị, tuổi và giới tính của bệnh nhân được điều trị và bản chất và mức độ tình trạng bệnh lý cần điều trị.

Tổng lượng hoạt chất cần được sử dụng thông thường nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg đến 200mg/kg thể trọng mỗi ngày và tốt hơn từ 0,01mg/kg đến 20mg/kg thể trọng mỗi ngày. Phác đồ liều lượng hữu dụng trên lâm sàng nằm trong khoảng từ một đến ba lần một ngày đến một lần mỗi 4 tuần. Ngoài ra, có thể có "những ngày nghỉ

thuốc" trong đó, bệnh nhân không được dùng thuốc trong một thời gian nhất định, có thể có lợi đối với sự cân bằng chung giữa tác dụng dược lý và khả năng dung nạp. Liều lượng đơn vị có thể chứa từ 0,5mg đến 1500mg hoạt chất, và có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần mỗi ngày hoặc dưới một lần mỗi ngày. Liều lượng trung bình hàng ngày để dùng theo đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, trong bắp, dưới da và ngoài đường tiêu hóa, và sử dụng các kỹ thuật truyền tốt hơn nằm trong khoảng từ 0.01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hàng ngày theo đường trực tràng tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác đồ liều lượng trung bình hàng ngày theo đường âm đạo tốt hơn từ 0,01 đến 200mg/kg tổng thể trọng. Phác độ liều lượng trung bình hàng ngày theo đường tại chỗ tốt hơn từ 0,1 đến 200mg được dùng từ một đến bốn lần mỗi ngày. Nồng độ qua da tốt hơn là nồng độ cần thiết để duy trì liều lượng hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200mg/kg. Phác đồ liều lượng trung bình hàng ngày theo đường xông hít tốt hơn từ 0,01 đến 100mg/kg tổng thể trọng.

Đương nhiên, phác đồ liều lượng ban đầu và tiếp tục cụ thể cho mỗi một bệnh nhân sẽ thay đổi tùy theo bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi và tình trạng toàn thân của bệnh nhân, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết thuốc, sự kết hợp thuốc và yếu tố tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc este dược dụng hoặc chế phẩm của chúng có thể được xác định bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực bằng cách sử dụng các xét nghiệm điều trị thông thường.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các dạng đỉnh NMR được thông báo khi chúng xuất hiện trong phổ, các hiệu ứng thứ bậc cao hơn khả dĩ đã không được xem xét. Độ bội được thông báo theo dạng tín hiệu mà xuất hiện trong phổ, các hiệu ứng quang phổ-NMR có thứ bậc cao hơn không được tính đến. Độ bội của các tín hiệu NMR: s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, quin = vạch năm, br = tín hiệu rộng, m = đa vạch. Các tín hiệu NMR: độ chuyển dịch theo [ppm]. Các kết hợp của độ bội có thể là, ví dụ, dd = bộ đôi từ vạch đôi.

Các tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm ACD/Name của ACD/Labs. Trong một số trường hợp, tên gọi được chấp nhận thông thường của các

chất phản ứng sẵn có trên thị trường được sử dụng thay cho tên gọi được tạo ra bởi ACD/Name.

Bảng 1 liệt kê các chữ viết tắt được sử dụng trong phần này và trong phần Ví dụ nếu như chúng không được giải thích trong bản mô tả. Các chữ viết tắt khác có nghĩa thông thường của chúng mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Bảng 1: Các chữ viết tắt

ACN	axetonitril
AcOH	axit axetic
$CDCl_3$	cloroform đơteri hoá
DAD	Bộ dò mảng điot (Diode Array Detector)
DEA	dietylamin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO-d6	dimetyl sulfoxit được đơteri hóa
DMSO	dimetyl sulphoxit
ELSD	đầu dò tán xạ bay hơi (evaporating light scattering detector)
ESIpos positive)	phương pháp ion hóa phun điện tử tích cực (electrospray ionization
Expl.	ví dụ
HATU	(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat
HBTU	O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
KA	axit kynurenic
LCMS	sắc ký lỏng kết hợp với phổ khối
LPS	lipopolysacarit
mL	mililit
min.	phút

MTBE	metyl *tert*-butyl ete
PBMC	các tế bào đơn nhân máu ngoại biên
PyBOB	(benzotriazol-1-yl)oxytripyrolidinophosphoni hexaflophosphat
RP-HPLC	sắc ký lỏng cao áp pha đảo
Rt	thời gian lưu
rt	nhiệt độ trong phòng
sat.	bão hòa
T3P	2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan 2,4,6-trioxit
THF	tetrahydrofuran
TFA	axit trifloaxetic
TLC	sắc kí lớp mỏng
TNFα	yếu tố alpha hoại tử khối u
μM	nồng độ micromol
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Các khía cạnh của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này được minh họa bằng các ví dụ sau, là các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Các thử nghiệm kiểm tra ví dụ mô tả ở đây dùng để minh họa sáng chế và sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ xác định này.

Phần thử nghiệm-Phần chung

Toàn bộ các chất phản ứng, mà việc tổng hợp chúng không được mô tả trong phần thử nghiệm, là sẵn có trên thị trường, hoặc là hợp chất đã biết hoặc có thể được tạo thành từ hợp chất đã biết bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

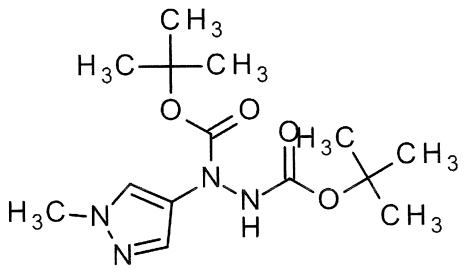
Hợp chất và hợp chất trung gian được tạo ra bằng phương pháp theo sáng chế có thể cần phải tinh chế. Phương pháp tinh chế các hợp chất hữu cơ là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể có nhiều cách tinh chế hợp chất này. Trong một số trường hợp, có thể không cần thiết phải tinh chế. Trong một số

trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp kết tinh. Trong một số trường hợp, tạp chất có thể được khuấy lên nhờ sử dụng dung môi thích hợp. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký, đặc biệt là sắc ký cột nhanh, ví dụ bằng cách sử dụng ống silicagel đã nhồi trước, ví dụ, ống Biotage SNAP KP-Sil® hoặc KP-NH® kết hợp với hệ tự động tinh chế Biotage (SP4® hoặc Isolera Four®) và chất rửa giải như gradien gồm hexan/etyl axetat hoặc DCM/metanol. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế nhờ sử dụng, ví dụ, hệ tinh chế tự động Waters được trang bị đầu dò mảng điot và/hoặc khối phổ kế ion hóa phun điện tử trực tuyến kết hợp với cột pha đảo nạp sẵn thích hợp và dung môi rửa giải, ví dụ như gradien gồm nước và axetonitril mà hỗn hợp này có thể chứa các chất phụ gia như axit trifloaxetic, axit formic hoặc dung dịch amoniac.

Trong một số trường hợp, các phương pháp tinh chế như được mô tả trên đây có thể cung cấp cho hợp chất theo sáng chế có đủ nhóm chức bazơ hoặc axit ở dạng muối, như trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức bazơ, ví dụ là muối trifloaxetat hoặc format, hoặc trong trường hợp hợp chất theo sáng chế đủ nhóm chức axit, ví dụ là muối amoni. Muối thuộc loại này có thể được biến đổi lần lượt thành dạng bazơ tự do hoặc axit tự do của nó, bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, hoặc được sử dụng dưới dạng muối trong các thử nghiệm sinh học tiếp theo. Cần phải hiểu rằng dạng cụ thể (ví dụ, muối, bazơ tự do v.v.) của hợp chất theo sáng chế như được tách và như được mô tả trong bản mô tả này là không nhất thiết chỉ ở dạng trong đó hợp chất này có thể áp dụng cho thử nghiệm sinh học để định lượng hoạt tính sinh học đặc hiệu.

<u>Hợp chất trung gian 1</u>

Di-*tert*-butyl 1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat



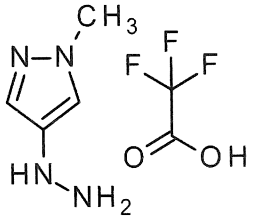
Bổ sung 1,7 ml n-butyllithi (2M trong THF) vào dung dịch chứa 1,5 g 4-bromo-1-metyl-1H-pyrazol trong 30 ml tetrahydrofuran (30 ml) được làm lạnh xuống -78°C.

Sau khi khuấy ở - 78°C trong 30 phút, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 2,1 g di-*tert*-butyl azodicarboxylat trong 10 ml tetrahydrofuran. Sau 1 h, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến -20°C và tôi bằng đá. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp này được lọc và rửa bằng tetrahydrofuran. Chất rắn thu được được cho hấp thụ trong hỗn hợp gồm diclometan và nước, và hỗn hợp này được tách pha. Sau khi làm bay hơi trong chân không, cặn được cho qua sắc ký cột (xăng / etyl axetat 2:1) để tạo ra 800 mg di-*tert*-butyl 1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat.

^{1}H-NMR: (300 MHz, 25°C, Metanol-d_4): δ [ppm] = 1,44 (s, 18H); 3,77 (s, 3H); 7,17-7,28 (m, 1H); 7,61-7,67 (m, 1H); 9,60 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 2

4-Hydrazinyl-1-metyl-1H-pyrazol trifloaxetat (1:1)

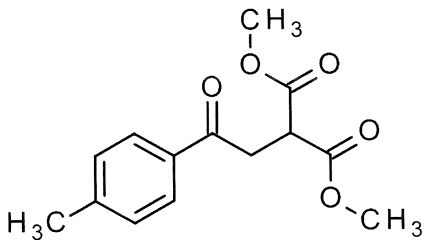


Hỗn hợp gồm 800 mg Hợp chất trung gian 1 trong 15 ml diclometan và 1 ml axit trifloaxetic được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô để tạo ra 750 mg (thô) sản phẩm mà có thể được sử dụng trong bước tiếp theo một cách trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H-NMR: (300 MHz, 25°C, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,79 (s, 3H); 7,33 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 9,49 (br s, 3H).

Hợp chất trung gian 3

Dimetyl [2-(4-metylphenyl)-2-oxoetyl]propandioat

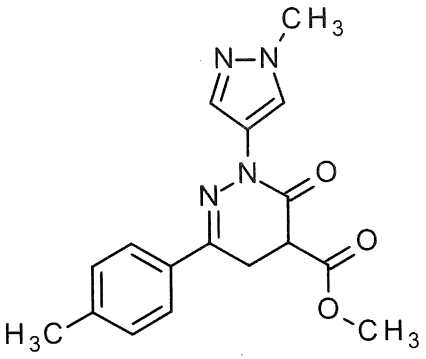


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 49,6 g 2-bromo-1-(4-metylphenyl)etanon trong 300 ml axeton ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 10 g dimetyl malonat trong 120 ml axeton. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tiếp theo, dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (xăng / etyl axetat 10 : 1) để tạo ra 10,3 g dimetyl [2-(4-metylphenyl)-2-oxoetyl]propandioat.

^{1}H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d_6): δ]ppm] = 2,38 (s, 3H); 3,60 (d, 2H); 3,68 (s, 6H); 3,97 (t, 1H); 7,34 (d, 2H); 7,89 (d, 2H).

Hợp chất trung gian 4

metyl 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

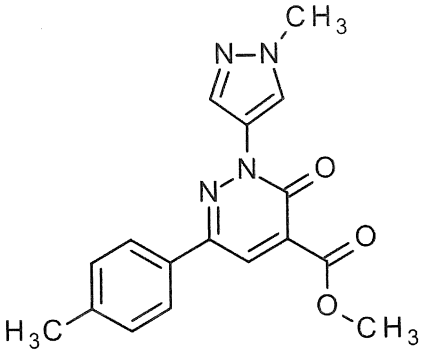


Hỗn hợp gồm 818 mg Hợp chất trung gian 3 và 700 mg Hợp chất trung gian 2 trong 20 ml etanol được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Tiếp theo, dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (xăng / etyl axetat 3:2) để tạo ra 500 mg metyl 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H-NMR: (400 MHz, 25°C, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,41 (s, 3H); 3,14 (dd, 1H); 3,51 (dd, 1H); 3,76 (dd, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 7,27 (d, 2H, tín hiệu một phần ở dưới tín hiệu $CDCl_3$); 7,74 (d, 2H); 7,87 (s, 1H); 8,00 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 5

Metyl 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

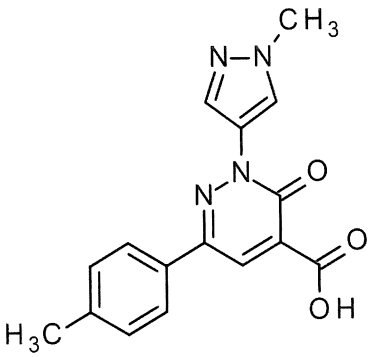


Hỗn hợp gồm 450 mg Hợp chất trung gian 4 và 371 mg đồng(II) clorua trong 20 ml axetonitril được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi trong chân không, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (diclometan / metanol 20:1) để tạo ra 380 mg metyl 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,37 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 7,34 (d, 2H); 7,93 (d, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,49 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 6

Axit 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

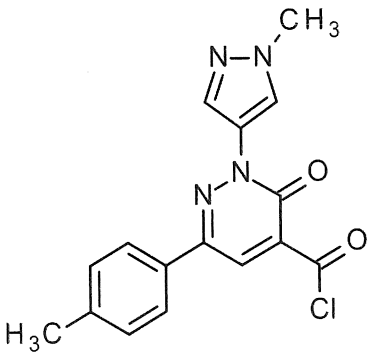


Hỗn hợp gồm 380 mg Hợp chất trung gian 5 trong 30 ml axetonitril được xử lý bằng 147 mg lithi hydroxit, hoà tan trong 2 ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiếp theo, độ pH được điều chỉnh đến 5-6 bằng axit clohydric (10%). Chất rắn được gom bằng cách lọc, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong lò sấy để tạo ra 310 mg axit 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic.

^{1}H-NMR: (400 MHz, 25°C, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,37 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 7,32 (d, 2H); 7,89 (d, 2H); 7,95 (s, 1H); 8 4 (s, 1H); 8,40 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 7

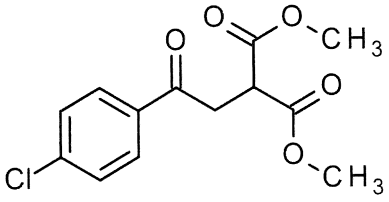
6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-cacbonyl clorua



110 mg oxalylclorua được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa 180 mg Hợp chất trung gian 6 trong 10 ml diclometan và 0,1 ml *N,N*-dimetylformamit. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô để tạo ra 260 mg 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-pyridazin-4-cacbonyl clorua thô mà nó được sử dụng ở bước tiếp theo một cách trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 8

Dimetyl [2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]malonat



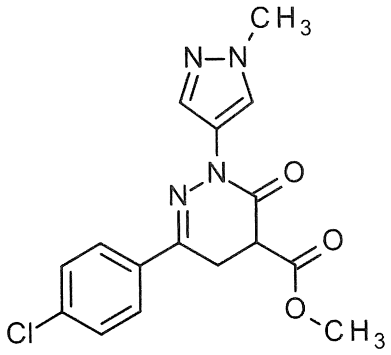
2-clo-1-(4-clophenyl)etanon (25 g, 107,1 mmol) được hoà tan trong axeton (500 ml). Tiếp theo, dimetyl malonat (31,1 g, 235,4 mmol) và kali cacbonat (22,2 g, 160,6 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được khử trong chân không đến còn một nửa thể tích của nó. Tiếp theo, cặn được rót vào nước. Tách các lớp và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua đậm đặc, làm khô trên natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc

ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat, gradient) tạo ra 12,21 g (36%) sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,63 (d, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,97 (t, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 7,99 - 8,03 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 9

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

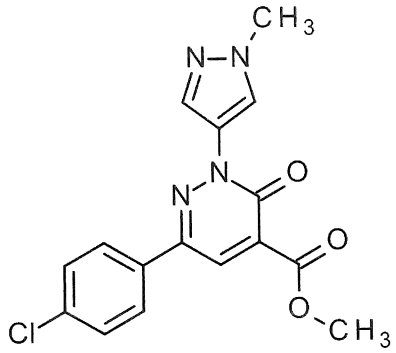


Dimetyl [2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]malonat (1360 mg, 4,78 mmol) và natri axetat (1037 mg, 12,65 mmol) được hoà tan trong axit axetic (40 ml). Tiếp theo, bổ sung từng phần 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua (780 mg, 4,22 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và 20 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm. Etyl axetat và nước được bổ sung để hoà tan cặn. Dung dịch nước natri hydro cacbonat đậm đặc được bổ sung, tách các pha, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (bốn lần bằng 80 ml). Gom các lớp hữu cơ, rửa hai lần bằng nước, làm khô trên magie sulfat, và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat, gradient) để tạo ra 530 mg (36%) sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,35 - 3,46 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,92 - 7,96 (m, 2H), 8,08 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 10

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

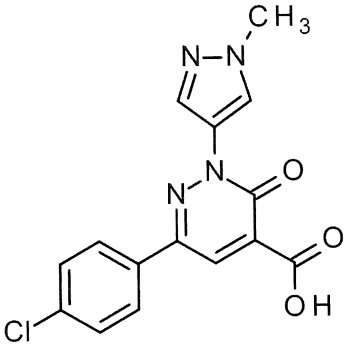


Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-pyridazin-4-carboxylat (600 mg, 1,730 mmol) được hoà tan trong axetonitril (40 ml). Đồng diclorua (698 mg, 5,191 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở 90°C. Hỗn hợp này được làm nguội và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Nước được bổ sung, chất rắn còn lại được lọc bằng cách hút, rửa năm lần bằng nước, và sấy khô trong chân không ở 50°C để tạo ra 741 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,88 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 7,59 (d, 2H), 8,05 - 8,13 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,52 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 11

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



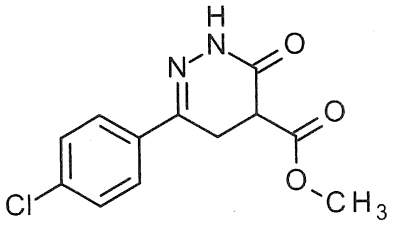
Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-pyridazin-4-carboxylat (600 mg, 1,74 mmol) được hoà tan trong axetonitril (60 ml). Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (125 mg, 5,221 mmol) trong nước (1,90 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 giờ ở 40°C. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút,

rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C thu được 520 mg (90%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,91 (s, 3H), 7,54 (br d, 2H), 7,78 (s, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 3H), 8,41 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 12

Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

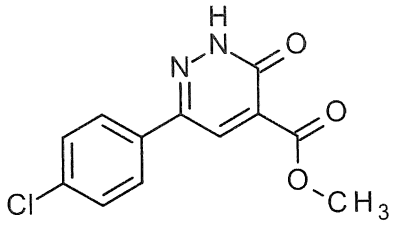


Dimetyl [2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]malonat (16,30 g, 57,25 mmol) được hoà tan trong axit axetic (203 ml). Bổ sung dung dịch chứa hydrazin trong THF (80 ml, 1,0M, 80 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 5,5 giờ ở 75°C và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở 75°C. Sau 2,5 h, bổ sung dung dịch chứa hydrazin trong THF (24 ml, 1,0M, 24 mmol) và việc khuấy ở 75°C được tiếp tục trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và nước (1 L) được bổ sung. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C thu được 12,14 g (80%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,16 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 7,75 - 7,79 (m, 2H), 11,31 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 13

Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

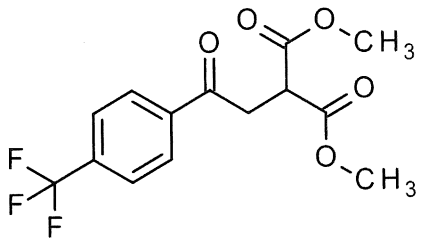


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (4,97 g, 18,64 mmol) được hoà tan trong axetonitril (350 ml). Bổ sung đồng diclorua (6,26 g, 46,59 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 5,5 giờ ở 70°C. Tiếp theo, bổ sung một lượng đồng diclorua nữa (0,626 g, 4,66 mmol) và việc khuấy ở 70°C được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay đến còn một nửa thể tích của nó. Bổ sung nước (300 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Chất kết tủa được lọc bằng cách hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 4,793 g (97%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,85 (s, 3H), 7,53 - 7,58 (m, 2H), 7,89 - 7,93 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 13,70 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 14

Dimetyl {2-oxo-2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}malonat

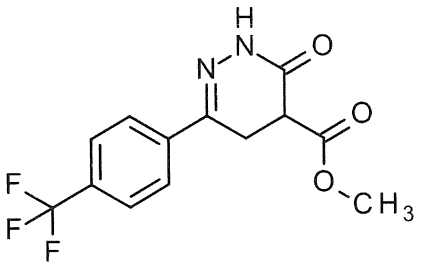


Dimetyl malonat (9,894 g, 74,89 mmol) và kali cacbonat (7,763 g, 56,17 mmol) được bổ sung vào axeton (140 ml). Trong khi làm lạnh (0-5°C), bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 2-bromo-1-[4-(triflometyl)phenyl]etanon (10 g, 37,4 mmol) trong axeton (60 ml). Hỗn hợp này được khuấy 2 giờ ở 0-5°C và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các hợp chất dễ bay hơi được loại bỏ trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Nước và etyl axetat được bổ sung, tách lớp được và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch nước natri clorua đậm đặc, làm khô trên magie sulfat và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat, gradient) tạo ra 8,03 g (67%) sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d_3): δ [ppm] = 3,65 (d, 2H), 3,79 (s, 6H), 4,10 (t, 1H), 7,73 - 7,77 (m, 2H), 8,07 - 8,11 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 15

Metyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

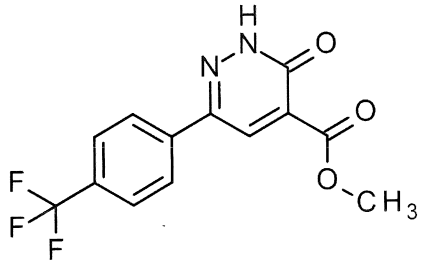


Dimetyl {2-oxo-2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}malonat (5,68 g, 17,55 mmol) được hoà tan trong axit axetic (64 ml). Bổ sung dung dịch chứa hydrazin trong THF (35 ml, 1,0M, 35 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 3,5 giờ ở 75°C. Tiếp theo, bổ sung dung dịch chứa hydrazin trong THF (3,5 ml, 1,0M, 3,5 mmol) và việc khuấy ở 75°C được tiếp tục trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và nước (0,6 L) được bổ sung. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 4,06 g (76%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,23 (dd, 1H), 3,28 - 3,36 (m, 1H và tín hiệu nước), 3,68 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 11,43 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 16

Metyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



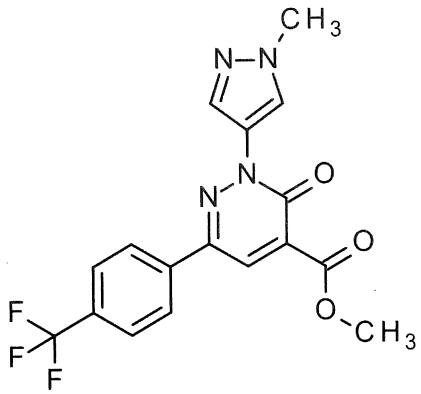
Metyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (4,06 g, 13,52 mmol) được hoà tan trong axetonitril (180 ml). Đồng diclorua (4,55 g,

33,81 mmol) Bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay đến còn một nửa thể tích của nó. Bổ sung nước (350 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Chất kết tủa được lọc bằng cách hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 3,67 g (91%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,86 (s, 3H), 7,86 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 13,83 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 17

Metyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

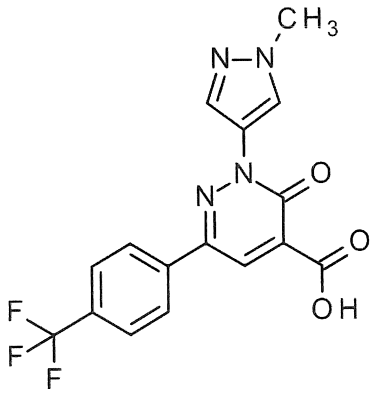


Metyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,5 g, 1,68 mmol) được hoà tan trong DMF (26,6 ml). 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (698 mg, 3,53 mmol), 2,2'-bipyridin (655 mg, 4,19 mmol), xesi hydro cacbonat (390 mg, 2,01 mmol), và đồng diaxetat khan (380,7 mg, 2,10 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 21 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (349 mg, 1,68 mmol) và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (5 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N (3,5 ml). Chất kết tủa được lọc, rửa ba lần bằng nước, và sấy khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 594 mg (63%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,88 (br d, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,28 (br d, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 18

Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

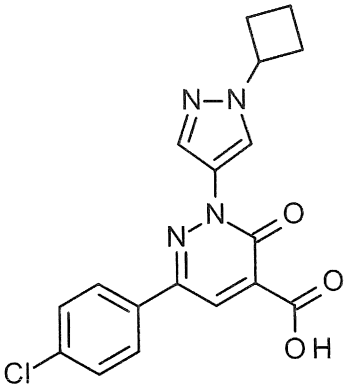


Metyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (590 mg, 1,56 mmol) được hoà tan trong axetonitril (54 ml). Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (112 mg, 4,70 mmol) trong nước (1,7 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (100 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 345 mg (45%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,93 (br s, 3H), 7,47 - 8,39 (m, 7H).

Hợp chất trung gian 19

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



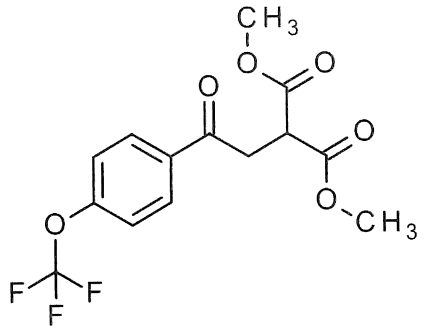
Bước 1: metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,5 g, 1,89 mmol) được hoà tan trong DMF (15 ml). 1-xyclobutyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1406 mg, 5,67 mmol), 2,2'-bipyridin (737,7 mg, 4,72 mmol), natri hydro cacbonat (318 mg, 3,78 mmol), và đồng diaxetat khan (429 mg, 3,79 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 96 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc, rửa ba lần bằng nước, và sấy khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 370 mg (36%) metyl este mà nó được sử dụng trong bước liên tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Este (293 mg, 0,76 mmol) được hoà tan trong axetonitril (16,7 ml). Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (55 mg, 2,28 mmol) trong nước (0,65 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 93 mg (33%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,64 phút; MS (ESIpos): m/z = 371,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 20

Dimetyl {2-oxo-2-[4-(triflometoxy)phenyl]etyl}malonat



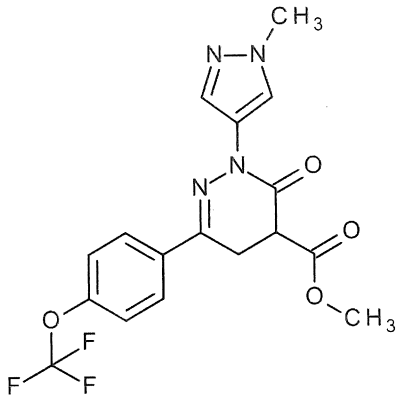
4,1 g dimetyl malonat và 3,2 g kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 4,4 g 2-bromo-1-[4-(triflometoxy)phenyl]etan-1-on trong 110 ml axeton. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và tiếp theo, tôi bằng nước. Axeton được làm bay hơi và pha nước còn lại được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient hexan / etyl axetat với lên đến 30% etyl axetat) để tạo ra 4,9 g dimetyl {2-oxo-2-[4-(triflometoxy)phenyl]etyl}malonat.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: Nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,33 (s, 6 H), 3,62 - 3,67 (m, 2 H), 3,99 (t, 1 H), 7,52 (dd, 2 H), 8,11 - 8,16 (m, 2 H).

Hợp chất trung gian 21

Metyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

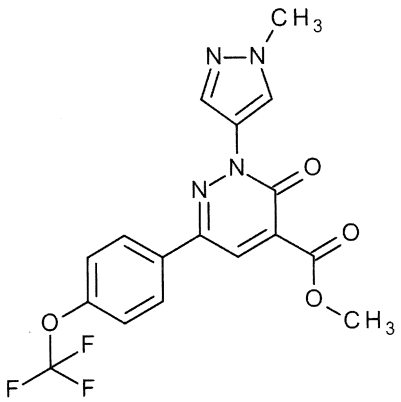


Hỗn hợp gồm 954 mg dimetyl {2-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-oxoetyl}malonat, 1111 mg 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua và 1053 mg natri axetat trong 27 ml AcOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 h và 50°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được cho hấp thụ trong nước và etyl axetat, tiếp theo là, bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà. Tách các pha và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient hexan / etyl axetat với lên đến 80% etyl axetat) để tạo ra 559 mg metyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,40 - 3,43 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,04 (t, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 8,04 (d, 2 H), 8,08 (s, 1 H).

<u>Hợp chất trung gian 22</u>

Metyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

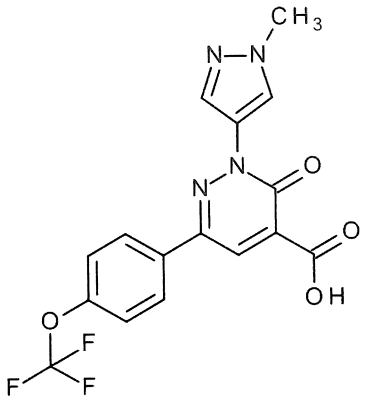


Hỗn hợp gồm 686 mg metyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat và 698 mg đồng(II) clorua trong 23 ml axetonitril được khuấy ở 50°C trong 2 giờ và 90°C trong 3 giờ. Sau khi làm bay hơi trong chân không, cặn được tạo huyền phù trong nước và chất kết tủa được lọc ra để tạo ra 528 mg metyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,89 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,52 (d, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 8,15 - 8,20 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 23

Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

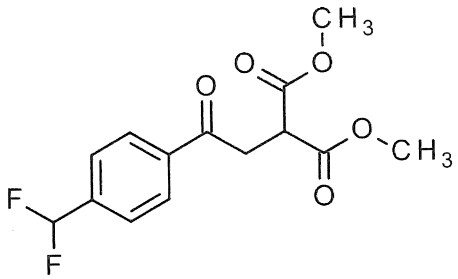


Hỗn hợp gồm 528 mg metyl 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat và 1,7 ml dung dịch nước natri hydroxit 2N trong 7 ml tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch axit clohydric 1M và chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 458 mg axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,92 (s, 3 H), 7,51 (d, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,17 - 8,24 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 24

Dimetyl {2-[4-(diflometyl)phenyl]-2-oxoetyl}propandioat

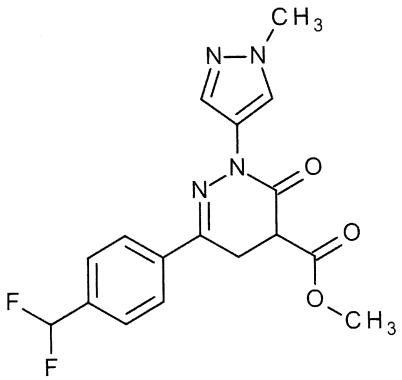


Hỗn hợp gồm 2,5 g 2-bromo-1-[4-(diflometyl)phenyl]etanon (CAS 1227004-73-0), 4,6 ml dimetyl malonat và 2,1 g kali cacbonat trong 70 ml axeton được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Sau khi chuyển hoá hoàn toàn (TLC) hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và axeton được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat ba lần, gom các pha hữu cơ rửa bằng nước và nước muối và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient hexan / etyl axetat đến 40% etyl axetat) để tạo ra 1,45 g dimetyl {2-[4-(diflometyl)phenyl]-2-oxoetyl}propandioat.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 3,64-3,70 (m, 8H); 4,00 (t, 1H); 7,15 (t, 1H); 7,74 (d, 2H); 8,12 (d, 2H).

Hợp chất trung gian 25

Metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetra-hydropyridazin-4-carboxylat



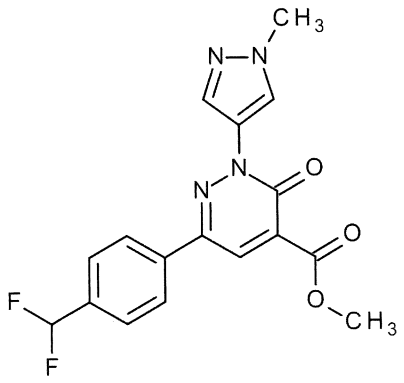
Hỗn hợp gồm 75 mg dimetyl {2-[4-(diflometyl)phenyl]-2-oxoetyl}propandioat, 44 mg 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua và 53 mg natri axetat trong 2,5 ml AcOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h và 50°C trong 24 giờ. 88 mg 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua nữa được bổ sung và hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được cho hấp thụ trong nước và etyl axetat, tiếp theo là, bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà. Tách các pha và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 24 mg metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetra-hydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,43 (dd, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,02 - 4,08 (m, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 8,06 (d, 2 H), 8,09 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 26

Metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

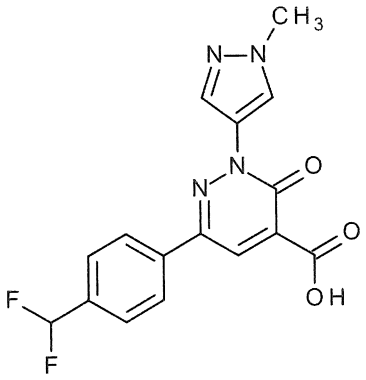


Hỗn hợp gồm 495 mg metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetra-hydropyridazin-4-carboxylat và 551 mg đồng(II) clorua trong 15 ml axetonitril được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi trong chân không, cặn được tạo huyền phù trong nước và chất kết tủa được lọc ra để tạo ra 451 mg metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,89 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,13 (t, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,20 (d, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 27

Axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

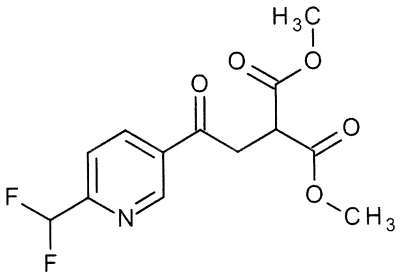


Hỗn hợp gồm 451 mg metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat và 6 ml 1N dung dịch nước natri hydroxit trong 19 ml tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tiếp theo, độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch axit clohydric 1M và chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 190 mg axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,93 (s, 3 H), 7,13 (t, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,23 (d, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 28

Dimetyl {2-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-oxoetyl}malonat

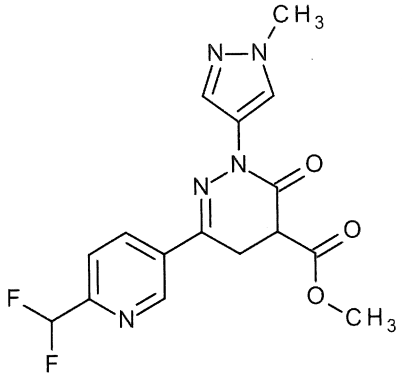


Hỗn hợp gồm 5 g 2-bromo-1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etanon, 4,5 ml dimetyl malonat và 4,1 g kali cacbonat trong 140 ml axeton được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Sau khi chuyển hoá hoàn toàn (TLC) hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và axeton được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat ba lần, gom các pha hữu cơ rửa bằng nước và nước muối và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient diclometan / metanol đến 20% metanol) để tạo ra 1,1 g dimetyl {2-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-oxoetyl}malonat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,69 (s, 6 H), 3,74 (d, 2 H), 4,01 (t, 1 H), 7,07 (t, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 8,53 (dd, 1 H), 9,24 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 29

Metyl 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

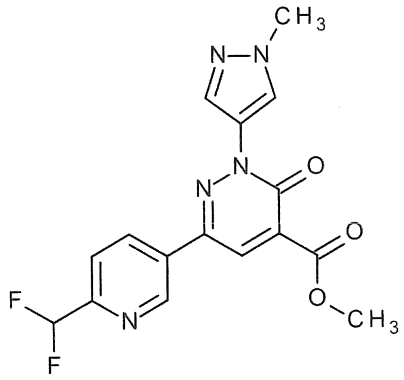


Hỗn hợp gồm 424 mg dimetyl {2-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-oxoetyl}malonat, 549 mg 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua và 520 mg natri axetat trong 13 ml AcOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được cho hấp thụ trong nước và etyl axetat, tiếp theo là, bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà. Tách các pha và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient diclometan / metanol đến 8% metanol) để tạo ra 240 mg metyl 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,39 - 3,56 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,05 - 4,12 (m, 1 H), 7,04 (t, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,49 (dd, 1 H), 9,19 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 30

Metyl 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

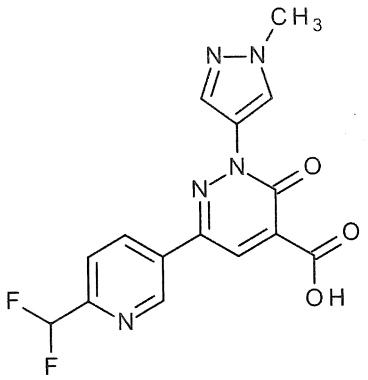


Hỗn hợp gồm 240 mg metyl 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat và 266 mg đồng(II) clorua trong 9 ml axetonitril được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Sau khi làm bay hơi trong chân không, cặn được tạo huyền phù trong nước và chất kết tủa được lọc ra và sấy khô để tạo ra 184 mg metyl 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,89 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,05 (t, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,54 (d, 2 H), 8,63 (dd, 1 H), 9,33 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 31

Axit 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

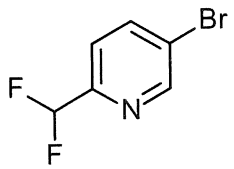


Hỗn hợp gồm 133 mg metyl 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat và 0,46 ml dung dịch nước natri hydroxit 2N trong 2 ml tetrahydrofuran được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch axit clohydric 1M và chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 103 mg axit 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,93 (s, 3 H), 6,91 - 7,21 (m, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,55 (d, 2 H), 8,66 (dd, 1 H), 9,36 (d, 1 H).

Hợp chất trung gian 32

5-Bromo-2-(diflometyl)pyridin

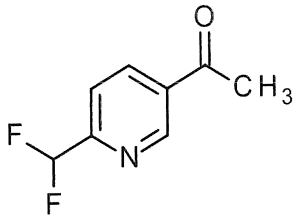


Cho dung dịch chứa 5-bromopyridin-2-carbaldehyt (30 g, 161,29 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (800 ml) vào bình phản ứng đáy tròn 4 cổ dung tích 2000 ml. Tiếp theo là, bổ sung DAST (dietylamino lưu huỳnh triflorua) (40 g, 1,08 mol, 6,69 đương lượng) nhỏ giọt trong khi khuấy ở 0°C vào hỗn hợp này. Dung dịch thu được được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri cacbonat (2 mol/L). Dung dịch thu được được chiết bằng 3x500 ml diclometan và gom các lớp hữu cơ. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x300 ml H_2O. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x300 ml nước muối. Hỗn hợp này được làm khô trên natri sulfat khan

và cô trong chân không. Cặn được đưa vào cột silicagel với etyl axetat/xăng (1:10). Quy trình này tạo ra 18 g (54%) 5-bromo-2-(diflometyl)pyridin dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 33

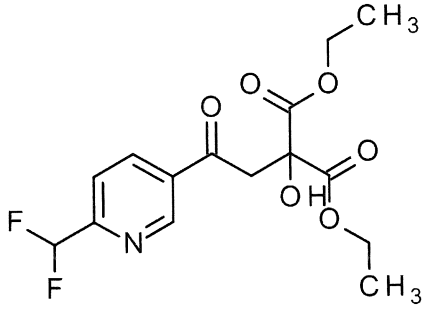
1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etanon



Cho dung dịch chứa 5-bromo-2-(diflometyl)pyridin (18 g, 86,54 mmol, 1,00 đương lượng) trong dioxan (180 ml), tributyl(1-etoxyetenyl)stanan (35 g, 96,91 mmol, 1,12 đương lượng), tetrakis(triphenylphosphan) paladi (3 g, 2,60 mmol, 0,03 đương lượng) vào bình phản ứng đáy tròn 4 cổ dung tích 500 ml. Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng bể nước. Tiếp theo, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 250 ml HCl (2N). Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch natri cacbonat (2 mol/L). Dung dịch thu được được chiết bằng 3x500 ml etyl axetat và gom các lớp hữu cơ. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x200 ml H_2O. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x200 ml nước muối. Hỗn hợp này được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được đưa vào cột silicagel với etyl axetat/xăng (1:10). Quy trình này tạo ra 10 g (68%) 1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etan-1-on dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 34

Dietyl {2-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-oxoetyl}(hydroxy)malonat

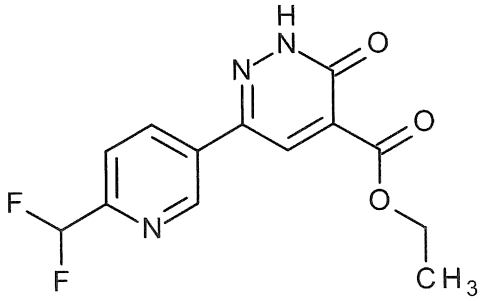


Cho 1-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]etan-1-on (10 g, 58,43 mmol, 1,00 đương lượng) và 1,3-dietyl 2-oxopropandioat (15 g, 86,13 mmol, 1,47 đương lượng) vào bình

phản ứng đáy tròn dung tích 100 ml. Dung dịch thu được được khuấy trong 24 giờ ở 130°C. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Quy trình này tạo ra 24 g (thô) 1,3-dietyl 2-[2-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-oxoetyl]-2-hydroxypropandioat dưới dạng dầu màu đỏ mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 35

Etyl 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

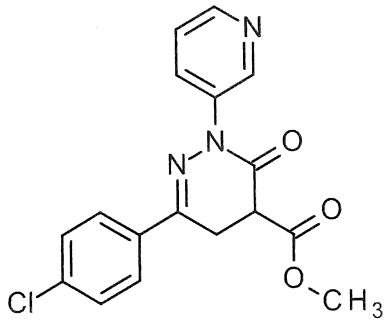


Cho dung dịch chứa 1,3-dietyl 2-[2-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-oxoetyl]-2-hydroxypropandioat (24 g, 69,51 mmol, 1,00 đương lượng) trong etanol (200 ml) và hydrazin (15 ml) vào bình phản ứng đáy tròn dung tích 500 ml. Dung dịch thu được được khuấy trong 12 giờ ở 80°C. Tiếp theo, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Dung dịch thu được được chiết bằng 3x300 ml etyl axetat và gom các lớp hữu cơ. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x100 ml nước. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x100 ml nước muối. Hỗn hợp này được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được đưa vào cột silicagel với etyl axetat/xăng (2:1). Quy trình này tạo ra 2,8 g (14%) etyl 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 13,84 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,35 (m, 2H), 1,33 (t, 3H).

Hợp chất trung gian 36

Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

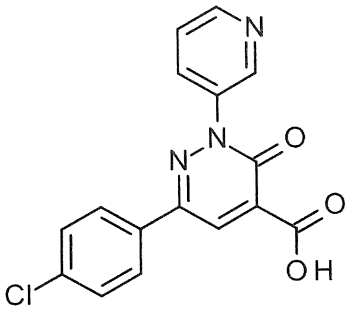


Dimetyl [2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]malonat (1,88 g, 6,60 mmol) và natri axetat (3,25 g, 39,62 mmol) được hoà tan trong axit axetic (50 ml). Tiếp theo, bổ sung từng phần 3-hydrazinopyridin hydroclorua (1:1) (0,961 g, 6,60 mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung thêm 3-hydrazinopyridin hydroclorua (1:1) (0,961 g, 6,60 mmol) và việc khuấy được tiếp tục trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, bổ sung tiếp 3-hydrazinopyridin hydroclorua (1:1) (0,961 g, 6,60 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cuối cùng, hỗn hợp này được khuấy trong 7 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm. Etyl axetat và nước được bổ sung để hoà tan cặn. Dung dịch nước natri hydro cacbonat đậm đặc được bổ sung, tách các pha, và lớp nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các lớp hữu cơ, rửa ba lần bằng nước, làm khô trên magie sulfat, và cô. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: YMC-Triart C18 5µm 100x50mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 398 mg (18%) sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,43 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,11 (dd, 1H), 7,51 (ddd, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,86 - 7,90 (m, 2H), 7,97 (ddd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,77 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 37

Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



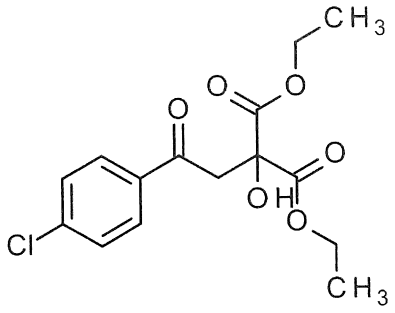
Bước 1: metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (1,0 g, 2,909 mmol) được hoà tan trong axetonitril (60 ml). Đồng diclorua (1,173 g, 8,727 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở 90°C. Hỗn hợp này được làm nguội và cô trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Nước được bổ sung, chất rắn còn lại được lọc bằng cách hút, rửa năm lần bằng nước, và sấy khô trong chân không ở 50°C trong 24 h tạo ra 1,262 g metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2: metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (1,00 g, 2,93 mmol) được hoà tan trong axetonitril (100 ml). Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (210 mg, 8,778 mmol) trong nước (3,2 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 giờ ở 40°C. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 6-7 bằng HCl 0,5N. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 910 mg (95%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,54 (br d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,90 - 7,99 (m, 3H), 8,11 (br d, 1H), 8,63 (br d, 1H), 8,88 (br d, 1H).

Hợp chất trung gian 38

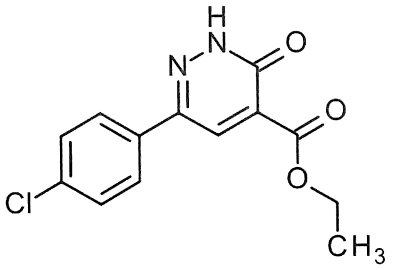
Dietyl 2-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)-2-hydroxymalonat



Hỗn hợp gồm 4-clo axetophenon (30 g, 194,8 mmol) và dietyl ketomalonat (45 ml, 292,2 mmol) được đun nóng ở 130°C trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC và khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội và nghiền với pentan để tạo ra dietyl 2-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)-2-hydroxymalonat (50 g, 79%, LC-MS 98%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhợt.

Hợp chất trung gian 39

Etyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

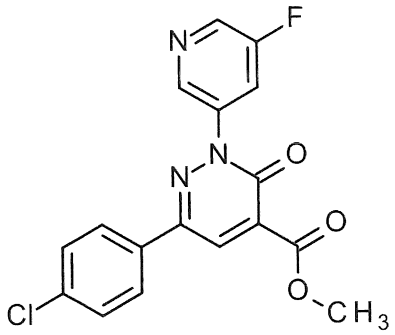


Hỗn hợp gồm dietyl 2-(2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl)-2-hydroxymalonat (50 g, 152,43 mmol) và hydrazin dihydroclorua (19,2 g, 182,9 mmol) trong etanol (500 ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hoà (500 ml) và chiết bằng etyl axetat (3 x 600 ml). Com các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, dung môi rửa giải EtOAc/ hexan 30:70) để tạo ra etyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (21 g, 42%, LC-MS 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,31 (t, 3 H), 4,31 (q, 2 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,87 - 7,95 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 13,68 (br s, 1 H).

Hợp chất trung gian 40

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

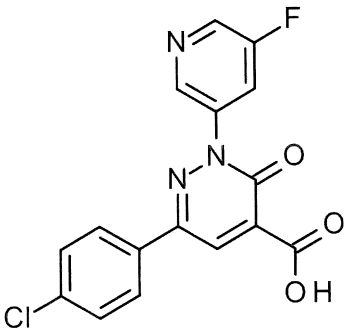


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (682,3 mg, 2,578 mmol) được hoà tan trong DMF (27 ml). 3-flo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1150 mg, 5,156 mmol), 2,2'-bipyridin (1007 mg, 6,445 mmol), natri cacbonat (328 mg, 3,093 mmol), và đồng diaxetat khan (585 mg, 3,222 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ ở 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và sấy khô ở 50°C trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat, gradient) để tạo ra 174 mg (13%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,23 (ddd, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,86 (br t, 1H).

Hợp chất trung gian 41

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

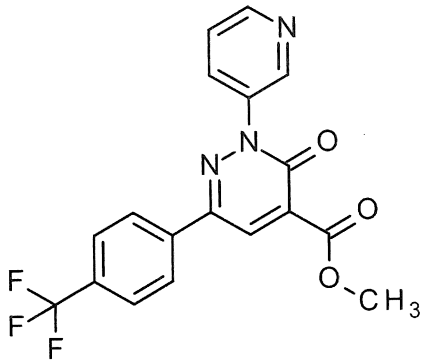


Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (170 mg, 0,473 mmol) được hoà tan trong THF (8 ml). Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (34 mg, 1,418 mmol) trong nước (0,40 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 157 mg (96%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,56 - 7,60 (m, 2H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 8,24 (dt, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,87 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 42

Metyl 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

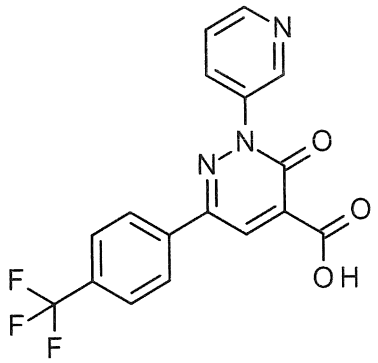


Metyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (2 g, 6,71 mmol) được hoà tan trong DMF (90 ml). 3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (2,75 g, 13,41 mmol), 2,2'-bipyridin (2,62 g, 16,77 mmol), natri cacbonat (0,85 g, 8,02 mmol), và đồng diaxetat khan (1,52 g, 8,37 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội bằng bể nước đá, bổ sung nước (240 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N (20 ml). Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và sấy khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 1,8 g (72%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 7,62 (dd, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,15 - 8,21 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,68 (br d, 1H), 8,93 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 43

Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

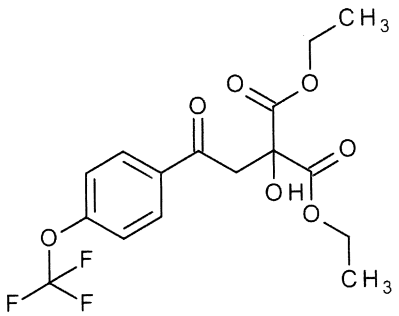


Metyl 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (1,80 g, 4,80 mmol) được hoà tan trong THF (28 ml). Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (345 mg, 23,95 mmol) trong nước (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (100 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 6 bằng dung dịch HCl 2N (4,5 ml). Bổ sung metylen clorua (50 ml) và cloroform (50 ml) vào hỗn hợp phản ứng. Tách lớp hữu cơ và bỏ đi. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 1036 mg (60%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,60 (dd, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,10 - 8,18 (m, 3H), 8,64 (d, 1H), 8,89 (d, 1H).

Hợp chất trung gian 44

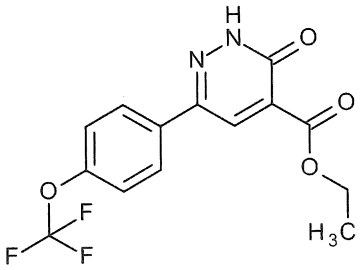
Dietyl hydroxy{2-oxo-2-[4-(triflometoxy)phenyl]etyl}malonat



Hỗn hợp gồm 1-(4-(triflometoxy)phenyl)etanon (20 g, 98,03 mmol) và dietyl ketomalonat (23 ml, 147,02 mmol) được đun nóng ở 130°C trong 48 h và phản ứng được theo dõi bằng TLC. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0-5°C và nghiền với xăng để tạo ra dietyl 2-hydroxy-2-(2-oxo-2-(4-(triflometoxy) phenyl) etyl) malonat 3 (35 g, 94%, LC-MS 98%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhợt.

Hợp chất trung gian 45

Etyl 3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

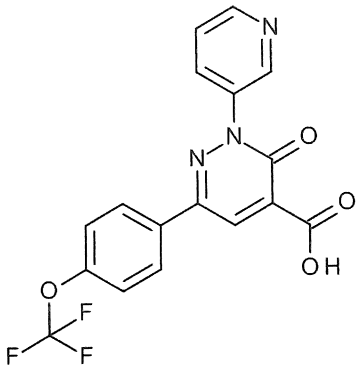


Hỗn hợp gồm dietyl 2-hydroxy-2-(2-oxo-2-(4-(triflometoxy) phenyl) etyl) malonat (35 g, 92,5 mmol) và hydrazin dihydroclorua (10,6 g, 101,31 mmol) trong etanol (350 ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 h và phản ứng được theo dõi bằng TLC. Sau khi kết thúc hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm, độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà (150 ml) và chiết vào etyl axetat (3 x 350 ml). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, dung môi rửa giải EtOAc/ hexan 30:70) để tạo ra etyl 3-oxo-6-(4-(triflometoxy) phenyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (12 g, 40%, LC-MS 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,31 (t, 3 H), 4,31 (q, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 7,97 - 8,04 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 13,70 (br s, 1 H).

Hợp chất trung gian 46

Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

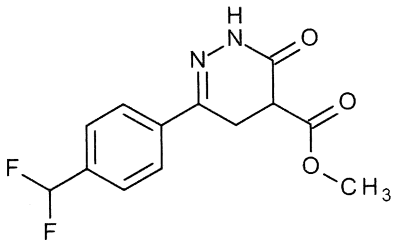


Etyl 3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (2 g, 6,1 mmol) được hoà tan trong DMF (80 ml). Axit pyridin-3-yl boronic (1,5 g, 12,2 mmol), 2,2'-bipyridin (4,76 g, 30,46 mmol), natri cacbonat (0,775 g, 7,3 mmol), và đồng diaxetat khan (2,76 g, 15,23 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở 80°C, làm nguội tiếp theo là, bổ sung 6 ml dung dịch nước natri hydroxit 2N. Bổ sung nước và chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 2,5 g hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,14 phút; MS (ESIpos): m/z = 378,4 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 47

Metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

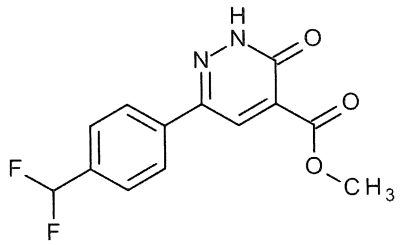


Hỗn hợp gồm 2,9 g dimetyl {2-[4-(diflometyl)phenyl]-2-oxoetyl}propandioat và 13,5 ml hydrazin trong THF (1M) trong axit axetic được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Bổ sung thêm 10 ml hydrazin trong THF (1M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Bổ sung nước và chất kết tủa tạo thành được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 2,1 g hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,15 - 3,32 (m, 2 H), 3,65 - 3,69 (m, 3 H), 3,77 (dd, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 7,89 (d, 2 H), 11,36 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 48

Metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

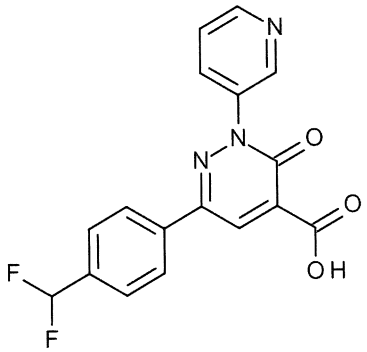


Hỗn hợp gồm 2089 mg metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat và 2487 mg đồng(II) clorua trong 215 ml axetonitril được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi làm bay hơi trong chân không, cặn được tạo huyền phù trong nước và chất kết tủa được lọc ra để tạo ra 1420 mg metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,85 (s, 3 H), 7,12 (t, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 8,03 (d, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 13,76 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 49

Axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



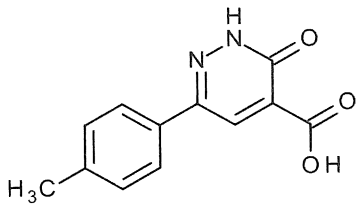
Metyl 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (700 mg, 2,5 mmol) được hoà tan trong DMF (32 ml). Axit pyridin-3-yl boronic (614 mg, 5

mmol), 2,2'-bipyridin (1,95 g, 12,5 mmol), natri cacbonat (318 mg, 3 mmol), và đồng diaxetat khan (1,13 g, 6,24 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở 80°C, làm nguội tiếp theo là, bổ sung nước. Độ pH được điều chỉnh đến 9 bằng cách bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M và chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 481 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 7,10 (t, 1 H), 7,59 (br s, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 8,06 (d, 2 H), 8,13 (br d, 1 H), 8,63 (br s, 1 H), 8,91 (br s, 1 H).

Hợp chất trung gian 50

Axit 6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

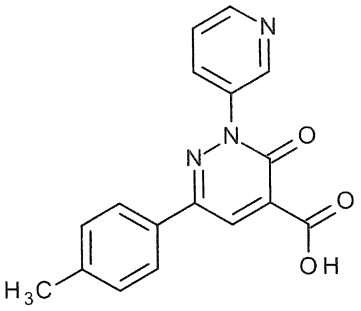


Dung dịch chứa 500 mg etyl 6-clo-3-hydroxypyridazin-4-carboxylat và 436 mg axit 4-tolylboronic trong 20 ml dioxan được xử lý bằng trikali phosphat (15 ml dung dịch nước 0,5M) và chất tiền xúc tác RuPhos Pd thế hệ thứ 2 (CAS No. [1375325-68-0]; 383 mg), đun nóng đến 100°C và khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng 1,4-dioxan (2 ml) và sấy khô. Các chất thu được được hấp thụ bằng nước và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (406 mg) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 2,35 (s, 3 H), 7,29 (d, 2 H), 7,89 (d, 2 H), 8,06 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 51

Axit 6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

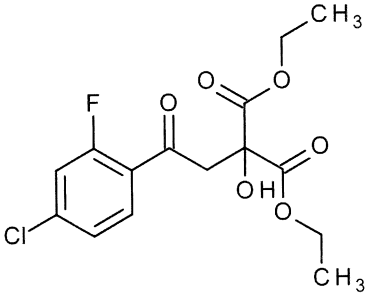


Axit 6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg) được hoà tan trong DMF (3 ml). 3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (89 mg), 2,2'-bipyridin (170 mg), natri cacbonat (28 mg), và đồng diaxetat khan (99 mg) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và tinh chế bằng RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 17 mg axit 6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,58 phút; MS (ESIpos): m/z = 308,5 $[M+H]^+$

<u>Hợp chất trung gian 52</u>

Dietyl [2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl](hydroxy)malonat

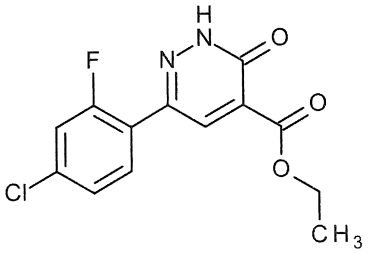


Cho 1-(4-clo-2-flophenyl)etan-1-on (10 g, 57,94 mmol, 1,00 đương lượng) và 1,3-dietyl 2-oxopropandioat (15 ml) vào bình phản ứng đáy tròn dung tích 100 ml. Dung

dịch thu được được khuấy trong 24 giờ ở 130°C. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Quy trình này tạo ra 24 g (thô) 1,3-dietyl 2-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl]-2-hydroxypropandioat dưới dạng dầu màu đen mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 53

Etyl 6-(4-clo-2-flophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

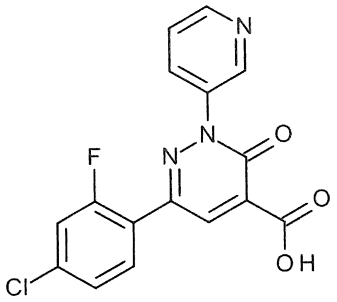


Cho dung dịch chứa 1,3-dietyl 2-[2-(4-clo-2-flophenyl)-2-oxoetyl]-2-hydroxypropandioat (24 g, 69,22 mmol, 1,00 đương lượng) trong etanol (250 ml) và hydrazin (15 ml) vào bình phản ứng đáy tròn dung tích 500 ml. Dung dịch thu được được khuấy trong 12 giờ ở 80°C. Tiếp theo, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 200 ml nước. Dung dịch thu được được chiết bằng 2x200 ml etyl axetat và gom các lớp hữu cơ. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x100 ml nước. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x100 ml nước muối. Hỗn hợp này được làm khô trên khan natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Cặn được đưa vào cột silicagel với etyl axetat/xăng (2:1). Quy trình này tạo ra 2,9 g (14%) etyl 6-(4-clo-2-flophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu hồng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,29 (t, 3 H), 4,30 (q, 2 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 13,84 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 54

Axit 6-(4-clo-2-flophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

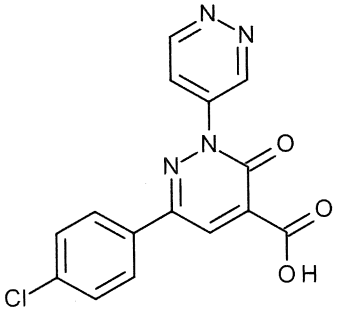


Etyl 6-(4-clo-2-flophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (500 mg) được hoà tan trong DMF (22 ml). 3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (691 mg), 2,2'-bipyridin (1,31 g), natri cacbonat (214 mg), và đồng diaxetat khan (765 mg) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ ở 80°C. Sau khi làm nguội, bổ sung NaOH 1M (1,7 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1M cho đến khi sản phẩm kết tủa. Chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 418 mg axit 6-(4-clo-2-flophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: Nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 346,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 55

Axit 3-(4-clophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxylic



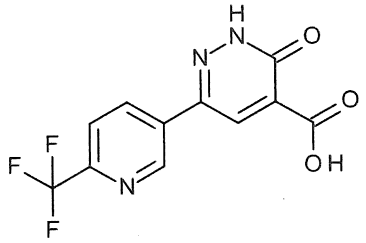
Etyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (500 mg) được hoà tan trong DMF (23 ml). 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridazin (739 mg), 2,2'-bipyridin (1,12 g), natri cacbonat (228 mg), và đồng diaxetat khan (815

mg) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ, tiếp theo là, bổ sung 1,8 ml dung dịch nước natri hydroxit 2N. Bổ sung nước và chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 438 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,90 phút; MS (ESIpos): m/z = 329,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 56

Axit 3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

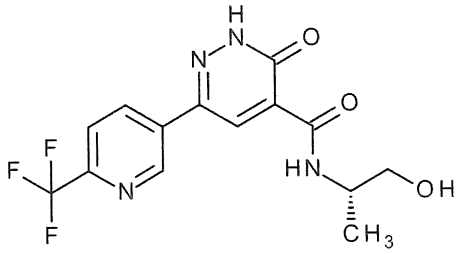


Dung dịch chứa etyl 6-clo-3-hydroxypyridazin-4-carboxylat (CAS No. [61404-41-9]; 450 mg, 2,22 mmol) và axit [6-(triflometyl)pyridin-3-yl]boronic (CAS No. [868662-36-6]; 1,30 đương lượng, 551 mg, 2,89 mmol) trong 1,4-dioxan (17 ml) được xử lý bằng trikali phosphat (3,00 đương lượng, 6,7 mmol, 13,3 ml dung dịch nước 0,5M) và chất tiền xúc tác RuPhos Pd thế hệ thứ 2 (CAS No. [1375325-68-0]; 0,20 đương lượng, 345 mg, 444 µmol), đun nóng đến 100°C và khuấy trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng 1,4-dioxan (2 ml) và sấy khô. Các chất thu được được hấp thụ bằng nước và làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (555 mg) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 7,98 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,68 (br d, 1 H), 9,39 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 57

N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

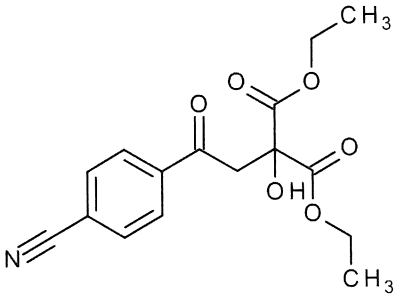


Huyền phù chứa axit 3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic thô (486 mg, 0,852 mmol) trong DMF (6 ml) được xử lý bằng dung dịch chứa (2S)-2-aminopropan-1-ol (CAS No. [2749-11-3]; 2,00 đương lượng, 128 mg, 1,70 mmol) trong DMF (6 ml), *N*,*N*-diisopropyl etylamin (4,50 đương lượng, 670 µL, 3,80 mmol) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (CAS No. [68957-94-8]; 1,50 đương lượng, 1,28 mmol, 750 µL dung dịch 50% khối lượng trong DMF) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một tuần. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế, tiếp theo là, làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (150 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,41 – 3,49 (m, 2H), 3,98 – 4,08 (m, 1H), 4,94 (br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,59 (dd, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 9,62 (br d, 1H), 13,82 (br s, 1H).

<u>Hợp chất trung gian 58</u>

Dietyl [2-(4-xyanophenyl)-2-oxoetyl](hydroxy)malonat

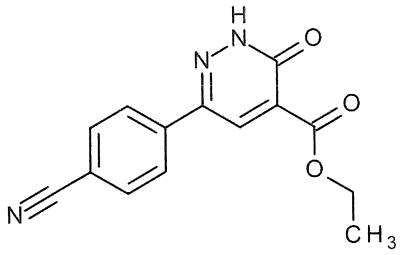


Cho 4-axetylbenzonitril (10 g, 68,89 mmol, 1,00 đương lượng) và 1,3-dietyl 2-oxopropandioat (15 g, 86,13 mmol, 1,25 đương lượng) vào bình phản ứng đáy tròn dung tích 100 ml. Dung dịch thu được được khuấy trong 24 giờ ở 130°C. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không. Quy trình này tạo ra 25 g (114%) 1,3-dietyl 2-[2-(4-

xyanophenyl)-2-oxoetyl]-2-hydroxypropandioat dưới dạng dầu màu đen mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 59

Etyl 6-(4-xyanophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

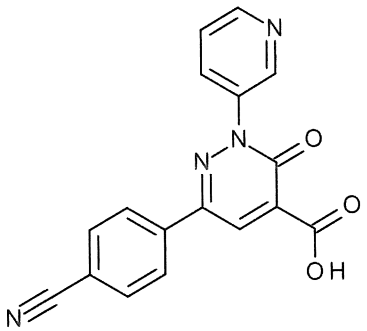


Cho dung dịch chứa 1,3-dietyl 2-[2-(4-xyanophenyl)-2-oxoetyl]-2-hydroxypropandioat (25 g, 78,29 mmol, 1,00 đương lượng) trong etanol (200 ml) và hydrazin (15 ml) vào bình phản ứng đáy tròn dung tích 500 ml. Dung dịch thu được được khuấy trong 12 giờ ở 80°C. Tiếp theo, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung 200 ml nước. Dung dịch thu được được chiết bằng 2x200 ml etyl axetat và gom các lớp hữu cơ. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x100 ml nước. Hỗn hợp thu được được rửa bằng 1x100 ml nước muối. Hỗn hợp này được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không. Cặn được đưa vào cột silicagel với etyl axetat/xăng (2:1). Quy trình này tạo ra 6 g (28%) etyl 6-(4-xyanophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,31 (t, 3 H), 4,31 (q, 2 H), 7,92 - 8,00 (m, 2 H), 8,08 (d, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 13,84 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 60

Axit 6-(4-xyanophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

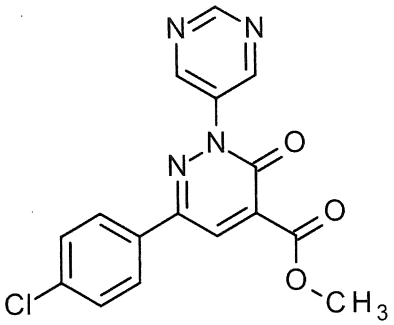


Etyl 6-(4-xyanophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (500 mg) được hoà tan trong DMF (24 ml). 3-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (762 mg), 2,2'-bipyridin (1,45 g), natri cacbonat (236 mg), và đồng diaxetat khan (843 mg) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 5 h, tiếp theo là, bổ sung 1,8 ml dung dịch nước natri hydroxit 2N. Bổ sung nước và chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 632 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,81 phút; MS (ESIpos): m/z = 319,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 61

Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

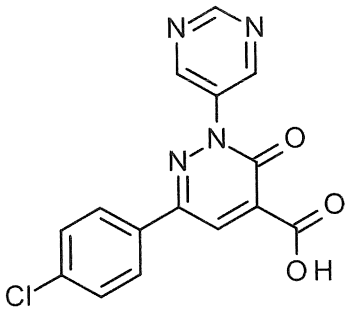


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (50 mg, 0,189 mmol) được hoà tan trong DMF (3 ml). 5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (77,9 mg, 0,378 mmol), 2,2'-bipyridin (73,8 mg, 0,472 mmol), natri hydro cacbonat (31,7 mg, 0,378 mmol), và đồng diaxetat khan (42,9 mg, 0,236 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và sấy khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 39,7 mg (61%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 7,59 (br d, 2H), 8,04 (br d, 2H), 8,57 (s, 1H), 9,20 - 9,33 (m, 3H).

Hợp chất trung gian 62

Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

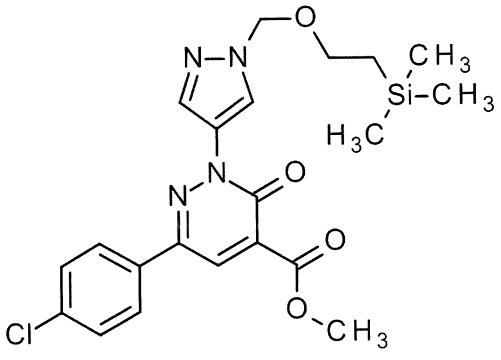


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (275 mg, 0,802 mmol) được hoà tan trong axetonitril (13,6 ml). Dung dịch chứa lithi hydroxit (57,6 mg, 2,41 mmol) trong nước (0,45 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở 40°C. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 6 - 7 bằng HCl 0,5N. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C để tạo ra 251 mg (95%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,54 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 9,23 (s, 2H), 9,29 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 63

Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



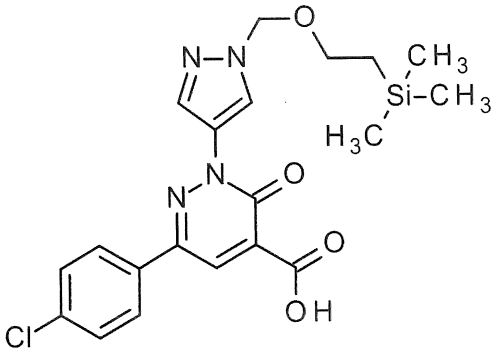
Batch 1: metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (200 mg) được hoà tan trong DMF (12 ml). 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol (490 mg), 2,2'-bipyridin (295 mg), xesi cacbonat (295 mg), và đồng diaxetat khan (172 mg) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Bổ sung nước và pha nước được chiết ba lần bằng cloroform. Gom các lớp hữu cơ, làm khô trên magie sulfat và cô tạo ra 265 mg sản phẩm thô mà nó được tinh chế cùng với mẻ thứ hai.

Batch 2: metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (544 mg) được hoà tan trong axetonitril (5,4 ml). 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol (1 g), pyridin (333 µL), N,N-dietyletanamin (573 µL), đồng diaxetat khan (747 mg), và rây phân tử (544 mg, 0,4 nm, cỡ hạt: <50 µm) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong một ngày ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol (320 mg) và việc khuấy được tiếp tục trong một ngày nữa ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung Kieselgel và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp này được tinh chế sơ bộ bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat, gradient) để tạo ra 427 mg sản phẩm mà nó được kết hợp với mẻ thé nhất và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat 7:3) tạo ra 220 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0,04 (s, 9H), 0,83 - 0,88 (m, 2H), 3,55 - 3,61 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,49 (s, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 8,07 - 8,12 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 64

Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

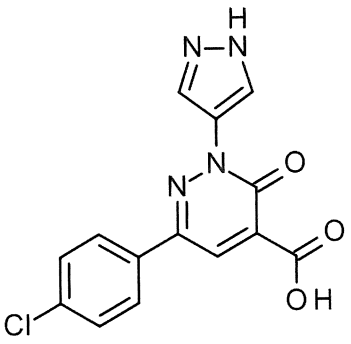


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (50 mg) được hoà tan trong axetonitril (1 ml) và THF (1 ml). Lithi hydroxit (7,8 mg) và nước (0,118 ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến nửa thể tích của nó và bổ sung nước (150 ml). Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N (7,5 ml). Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 36 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0,04 (s, 9H), 0,83 - 0,89 (m, 2H), 3,56 - 3,61 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 8,10 - 8,15 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 13,86 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 65

Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



Quy trình 1, bước 1: metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (220 mg) được hoà tan trong etanol (1,85 ml). Bổ sung axit clohydric trong dioxan (1,85 ml,

4M trong dioxan) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và cô đến khô để thu được 169 mg metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat. Chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

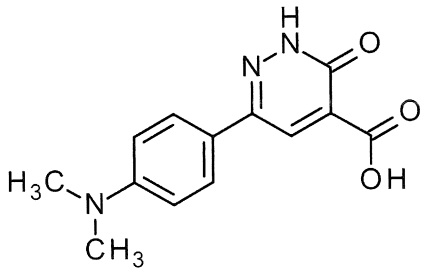
Quy trình 2, bước 1: Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (34 mg) được hoà tan trong etanol (0,29 ml). Bổ sung axit clohydric trong dioxan (0,29 ml, 4M trong dioxan) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng này được để cho đạt đến nhiệt độ trong phòng và việc khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô để tạo ra 27 mg hỗn hợp gồm etyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat và axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic. Chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2: Chất thô từ quy trình 1 và quy trình 2 được kết hợp trong axetonitril (5 ml). Lithi hydroxit (80 mg) và nước (0,6 ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước (5 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N (1,2 ml). Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 186 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,56 - 7,61 (m, 2H), 8,09 - 8,14 (m, 2H), 8,34 (br s, 2H), 8,44 (s, 1H), 13,45 (br s, 2H).

<u>Hợp chất trung gian 66</u>

Axit 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

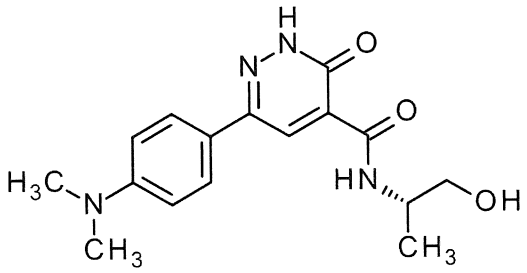


Dung dịch chứa etyl 6-clo-3-hydroxypyridazin-4-carboxylat (200 mg) và axit 4-(dimetylamino)-benzolboronic (212 mg) trong 1,4-dioxan (8 ml) được xử lý bằng trikali phosphat (6 ml dung dịch nước 0,5M) và chất tiền xúc tác RuPhos Pd thế hệ thứ 2 (153 mg), đun nóng đến 75°C và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, xử lý bằng nước và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1M. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước. Chất kết tủa được hoà tan trong etyl axetat và dịch lọc được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, tách, làm khô trên natri sulfat, lọc và etyl axetat được làm bay hơi. Cặn được cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 59 mg axit 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 2,98 (s, 6 H), 6,79 (d, 2 H), 7,77 (d, 2 H), 8,44 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 67

6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



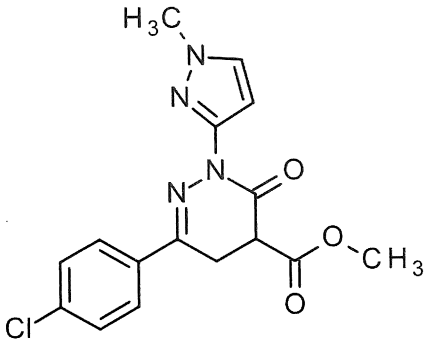
Dung dịch chứa 59 mg Hợp chất trung gian axit 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 34 mg (2S)-2-amino-1-propanol, 174 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient:

A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 11 mg 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: Nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,84 phút; MS (ESIpos): m/z = 317,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 68

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

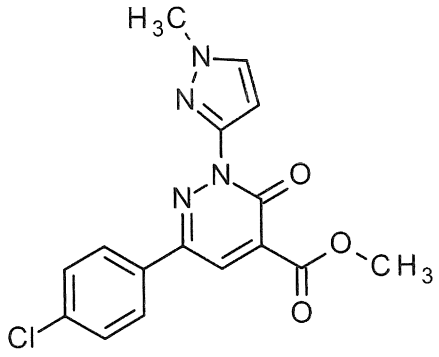


Dimetyl [2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]malonat (200 mg) và natri axetat (259 mg) được hoà tan trong axit axetic (7 ml). Tiếp theo, bổ sung từng phần 3-hydrazinyl-1-metyl-1H-pyrazol trihydroclorua (327 mg). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và trong 1 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, xử lý bằng nước và làm đông khô nhanh. Cặn được cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 119 mg metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 - 4,06 (m, 1 H), 6,30 (d, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 2 H).

Hợp chất trung gian 69

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

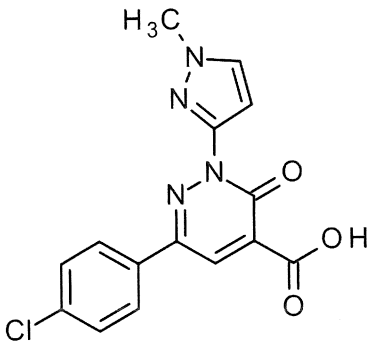


Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (119 mg) được hoà tan trong axetonitril (5 ml). Đồng diclorua (138 mg) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, hấp thụ trong nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi đến khô để tạo ra 112 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,87 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,56 (d, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,83 (d, 1 H), 7,92 - 7,96 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H)

Hợp chất trung gian 70

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



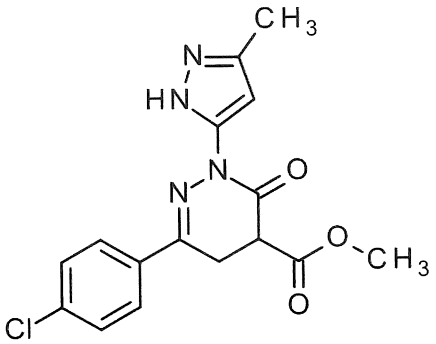
Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (112 mg) được hoà tan trong tetrahydrofuran (5 ml). Bổ sung dung dịch chứa natri hydroxit (65 mg) trong nước (0,8 ml) và hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong điều kiện làm đông khô nhanh thu được 94 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,91 (s, 3 H), 6,57 (d, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,84 (d, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 8,48 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 71

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat



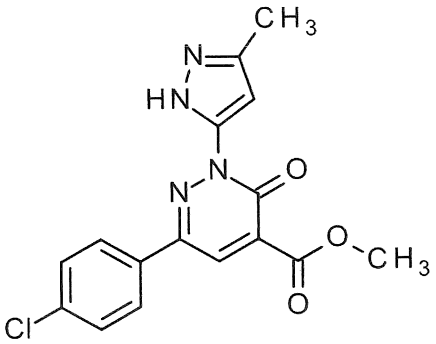
Dimetyl [2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]malonat (200 mg) và natri axetat (259 mg) được hoà tan trong axit axetic (7 ml). Tiếp theo, bổ sung từng phần 5-hydrazinyl-3-metyl-1H-pyrazol hydroclorua (220 mg). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và trong 1 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, xử lý bằng nước và làm đông khô nhanh. Cặn được cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 126 mg metyl 6-(4-clophenyl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8

ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 347,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 72

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

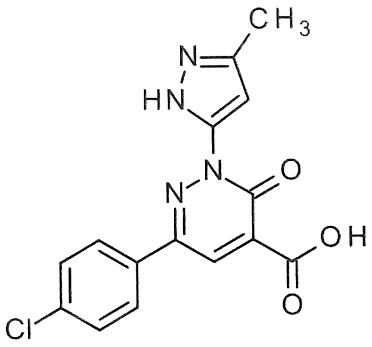


Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (126 mg) được hoà tan trong axetonitril (5 ml). Đồng diclorua (146 mg) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, xử lý bằng nước và chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô bằng cách làm đông khô nhanh để tạo ra 132 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,08 phút; MS (ESIpos): m/z = 345,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 73

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

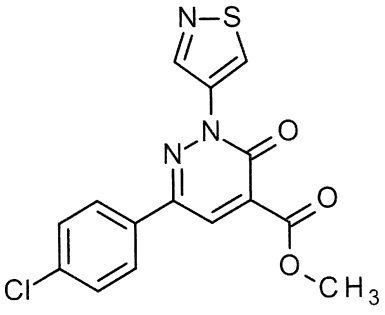


Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (132 mg) được hoà tan trong tetrahydrofuran (6 ml). Bổ sung dung dịch chứa natri hydroxit (76 mg) trong nước (0,96 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong điều kiện làm đông khô nhanh thu được 80 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 2,30 (s, 3 H), 6,35 (br s, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,97 (br d, 2 H), 8,48 (br s, 1 H)

Hợp chất trung gian 74

Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



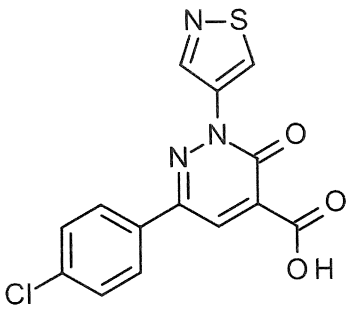
Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (500 mg) được provided trong axetonitril (5 ml). Bột rây phân tử (500 mg, 4 A, 50 µm), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-thiazol (483 mg), pyridin (153 µL), trietylamin (263 µL), và đồng diaxetat khan (343 mg) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-

thiazol (211,1 mg), pyridin (104 µL), trietylamin (179 µL), và đồng diaxetat khan (343 mg) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung silica gel và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat, gradient) để tạo ra 317 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,05 - 8,10 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,58 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 75

Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

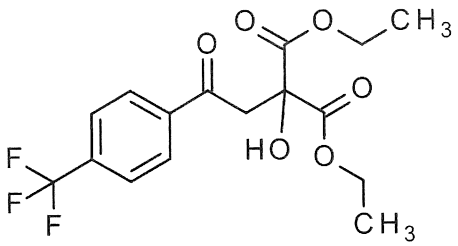


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (423 mg) được tạo huyền phù trong axetonitril (11 ml). Lithi hydroxit (87 mg) hoà tan trong nước (1,31 ml) được bổ sung. Độ pH được xác định (pH = 4) và lithi hydroxit (87 mg) lại được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (5 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N (1,2 ml). Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 340 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,58 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 8,41 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H), 9,59 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 76

Dietyl hydroxy{2-oxo-2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}malonat

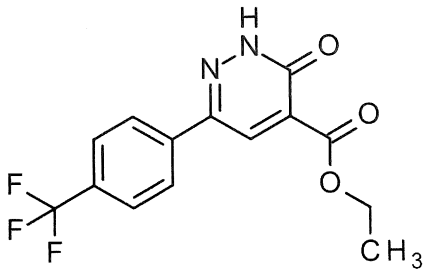


1-[4-(Triflometyl)phenyl]etanon (50 g, 0,266 mol) và dietyl oxomalonat (66,0 g, 0,379 mol) được khuấy ở 120°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và chất rắn được lọc và rửa bằng xăng (300 ml) tạo ra 70 g (73%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (t, 6H), 3,76 (s, 2H), 4,18 (q, 4H), 6,47 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,15 (d, 2H).

Hợp chất trung gian 77

Etyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

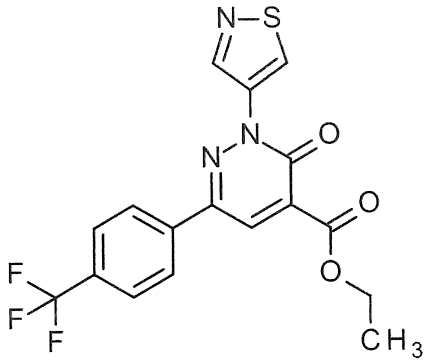


Dietyl hydroxy{2-oxo-2-[4-(triflometyl)phenyl]etyl}malonat (70 g, 0,193 mol) và hydrazin dihydroclorua (22,3 g, 0,212 mol) trong etanol (600 ml) được đun nóng ở 70°C trong 24 giờ. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, hexan / etyl axetat 50%) để tạo ra 35,0 g (58%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 13,81 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 78

Etyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

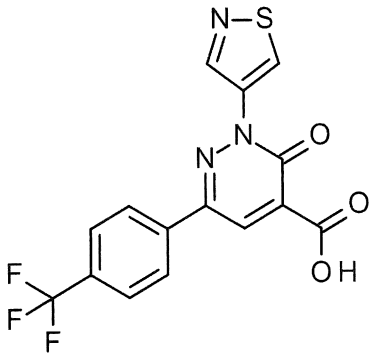


Etyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (1,20 g, 3,84 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (24 ml). 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-thiazol (1,05 g, 5,00 mmol), pyridin (622 µL, 7,69 mmol), N,N-dietyletanamin (1,07 ml, 7,69 mmol), và đồng diaxetat khan (907 mg, 5,00 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 28 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 2N. Chất kết tủa được lọc, rửa ba lần bằng nước, và sấy khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 1,915 g hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,34 (t, 3H), 4,37 (q, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,27 (d, 2H), 8,56 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

<u>Hợp chất trung gian 79</u>

Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



Bổ sung lithi hydroxit (278 mg, 11,63 mmol) trong nước (4,2 ml) vào etyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (1,91 g, 3,88 mmol) trong axetonitril (35 ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (5 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit

clohydric (3 ml, 2N). Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 1,3 g hợp chất nêu ở đề mục này và nguyên liệu ban đầu.

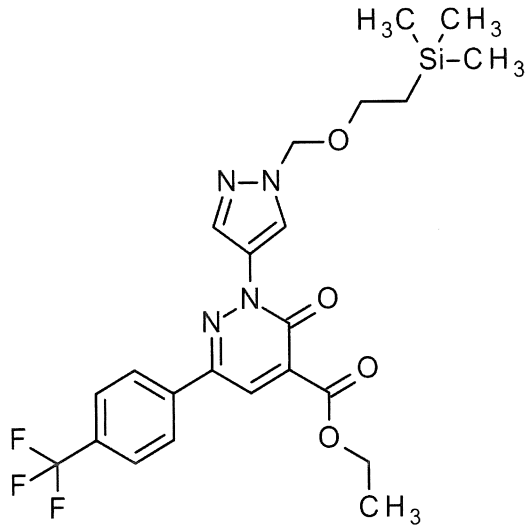
Chất kết tủa (465 mg) được khuấy ở 60°C trong dung dịch nước natri hydroxit. Chất rắn được lọc ẩm và rửa bằng nước. Cặn được sấy khô, tạo huyền phù trong nước (20 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch axit clohydric 2M. Chất rắn được gom, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 195 mg (11%) hợp chất nêu ở đề mục này. Dịch lọc thứ nhất được axit hoá bằng dung dịch axit clohydric 2M đến độ pH=4, chất kết tủa được gom, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C để thu được 180 mg (10%) hợp chất nêu ở đề mục này.

Các chất không tinh khiết còn lại (720 mg) được khuấy trong dung dịch nước natri hydroxit trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric (2 ml, 2M) và hỗn hợp này được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc, rửa ba lần bằng nước, sấy khô trong chân không ở 50°C để tạo ra 660 mg (37%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,88 (br d, 2H), 8,28 (br d, 2H), 8,59 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H), 9,62 (br s, 1H), 13,94 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 80

Etyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



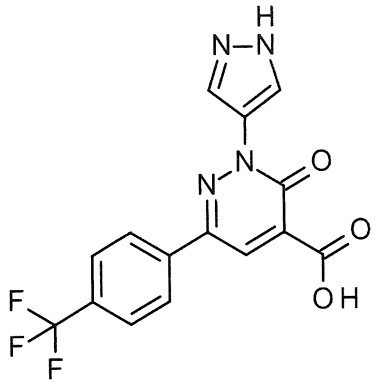
Etyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (1,00 g, 3,20 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (10 ml). 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-

dioxaborolan-2-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol (1,35 g, 4,16 mmol), pyridin (0,52 ml, 6,41 mmol), N,N-dietyletanamin (0,893 ml, 6,41 mmol), và đồng diaxetat khan (756 mg, 4,16 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ trong phòng. 1 đương lượng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 ngày ở nhiệt độ trong phòng, 1 ngày ở 50°C, 8 giờ ở 60°C và qua đêm ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, hexan / etyl axetat 75:25) để tạo ra 1,44 g (88%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0,04 (s, 9H), 0,83 - 0,89 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 3,55 - 3,63 (m, 2H), 4,36 (q, 2H), 5,50 (s, 2H), 7,89 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,72 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 81

Axit 3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



Bước 1: Etyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2-(1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (1,38 g, 3,20 mmol) được tạo huyền phù trong etanol (11,3 ml). Bổ sung hydroclorua trong dioxan (11,3 ml, 4M) và khuấy trong 5 giờ ở 70°C. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng và tiếp theo, trong 5 giờ ở 70°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và cô đến khô tạo ra 1,01 g mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

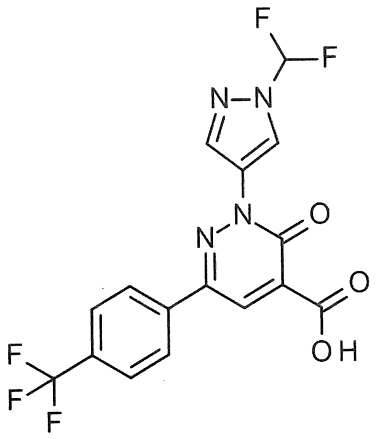
Bước 2: Hợp chất trung gian (1,01 g) từ bước 1 được tạo huyền phù trong axetonitril (24 ml). Bổ sung lithi hydroxit (192 mg, 8,01 mmol) trong nước (6 ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (5 ml) và độ pH được

điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric (1,2 ml, 2N). Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 695 mg (73%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,87 (d, 2H), 8,27 - 8,43 (m, 5H), 13,38 (br s, 2H).

Hợp chất trung gian 82

Axit 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



Bước 1: metyl 3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,40 g, 1,34 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (7 ml). Rây phân tử (400 mg, 0,4 nm, cỡ hạt: <50 µm), 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (491 mg, 2,01 mmol), pyridin (0,217 ml, 2,68 mmol), N,N-dietyletanamin (0,374 ml, 2,68 mmol), và đồng diaxetat khan (487 mg, 2,68 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (300 mg, 1,23 mmol) và khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và axit hoá bằng axit clohydric (2N). Chất rắn được lọc ra và sấy khô trong chân không ở 50°C thu được 1,21 g Hợp chất trung gian 1 với rây phân tử mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

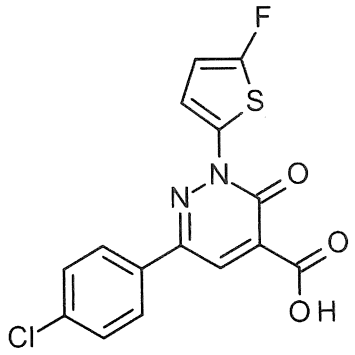
Bước 2: Hợp chất trung gian (1,01 g) từ bước 1 được tạo huyền phù trong axetonitril (30 ml). Bổ sung lithi hydroxit (96,2 mg, 4,02 mmol) trong nước (2 ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 20 giờ ở 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30

ml) và được lọc qua đất tảo diatomit. Dịch lọc được điều chỉnh đến pH=4 bằng axit clohydric (2N). Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước ba lần và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 380 mg (71%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,89 (d, 2H), 7,93 (t, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,48 - 8,57 (m, 2H), 9,01 (s, 1H), 13,88 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 83

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flo-2-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



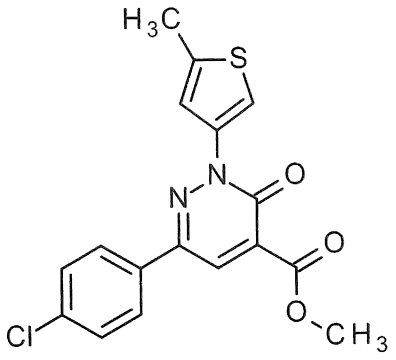
Bước 1: metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,20 g, 0,756 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (8 ml). 2-(5-flo-2-thienyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (569 mg, 2,49 mmol), pyridin (0,122 ml, 1,51 mmol), N,N-dietyletanamin (0,211 ml, 1,51 mmol), và đồng diaxetat khan (275 mg, 1,51 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong 120 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng dung dịch đệm (15 ml, pH 7), khuấy và chất kết tủa được lọc, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C để thu được 446 mg chất thô mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2: Hợp chất trung gian (446 mg) từ bước 1 được tạo huyền phù trong axetonitril (13 ml). Bổ sung lithi hydroxit (146 mg, 6,11 mmol) trong nước (2,5 ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 ml), độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric (2N), và chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước ba lần và sấy khô trong chân không ở 50°C thu được 335 mg mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,73 phút; MS (ESIpos): m/z = 351,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 84

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

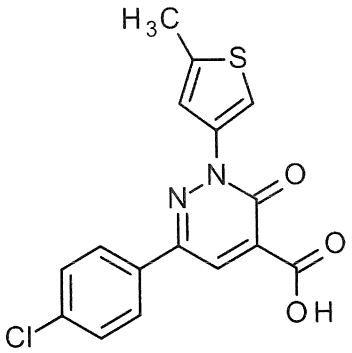


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,10 g, 0,378 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (2 ml). 4,4,5,5-Tetrametyl-2-(5-metyl-3-thienyl)-1,3,2-dioxaborolan (127 mg, 0,567 mmol), pyridin (0,061 ml, 0,756 mmol), N,N-dietyletanamin (0,105 ml, 0,756 mmol), và đồng diaxetat khan (137 mg, 0,756 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng và 23 giờ ở 50°C. Mẻ thứ hai được tổng hợp trong điều kiện tương tự – nhưng khuấy trong 24 giờ ở 50°C - được kết hợp với mẻ này và tiếp theo, rót vào dung dịch đệm có độ pH=7. Hỗn hợp này được khuấy trong trong thời gian ngắn, chất kết tủa được lọc, rửa hai lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 460 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,88 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,45 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 85

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

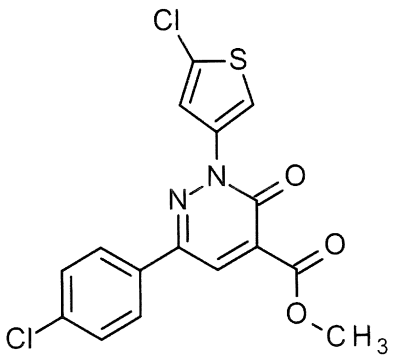


Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (272 mg, 0,754 mmol) được hoà tan trong axetonitril (6,8 ml). Bổ sung lithi hydroxit (54,2 mg, 2,262 mmol) trong nước (1,36 ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng nước (15 ml), độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric (2N), và chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước hai lần và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 225 mg (86%) mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,78 phút; MS (ESIpos): m/z = 347,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 86

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

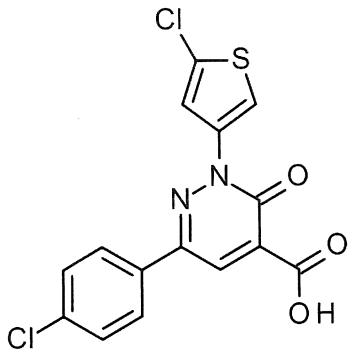


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,20 g, 0,756 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (6 ml). 2-(5-clo-3-thienyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (277 mg, 1,133 mmol), pyridin (0,122 ml, 1,511 mmol), N,N-dietyletanamin (0,211 ml, 1,511 mmol), và đồng diaxetat khan (275 mg, 1,511 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và dung dịch đệm có độ pH=7 (10 ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong trong thời gian ngắn, chất kết tủa được lọc, rửa hai lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 520 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo. 70 mg mẻ này được tinh chế bằng HPLC để thu được 25 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,88 (s, 3H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,03 - 8,07 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 87

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



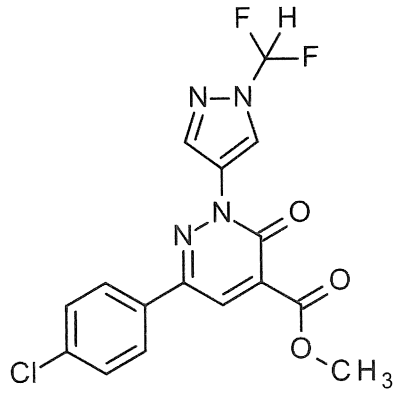
Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (288 mg, 0,755 mmol) được hoà tan trong axetonitril (8,3 ml). Bổ sung lithi hydroxit (54,3 mg, 2,266 mmol) trong nước (1,60 ml) và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng nước (15 ml), độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric (2N), và chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước hai lần và sấy khô trong chân không ở 45°C tạo ra 300 mg mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung

môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,75 phút; MS (ESIpos): m/z = 367,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 88

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

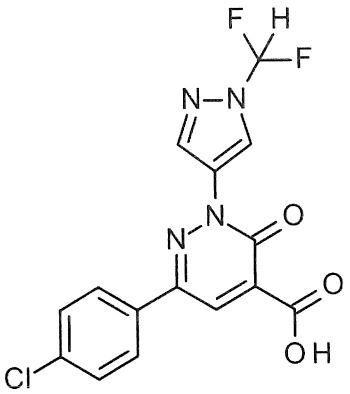


Metyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,10 g, 0,378 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (1 ml). Rây phân tử (100 mg, 0,4 nm, cỡ hạt: <50 µm), 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (138 mg, 0,567 mmol), pyridin (0,061 ml, 0,756 mmol), N,N-dietyletanamin (0,105 ml, 0,756 mmol), và đồng diaxetat khan (137 mg, 0,756 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng, 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (100 mg, 0,410 mmol) được bổ sung, và khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và axit hoá nhẹ. Chất kết tủa được lọc và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 315 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,91 (t, 1H), 8,11 - 8,15 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 89

Axit 6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

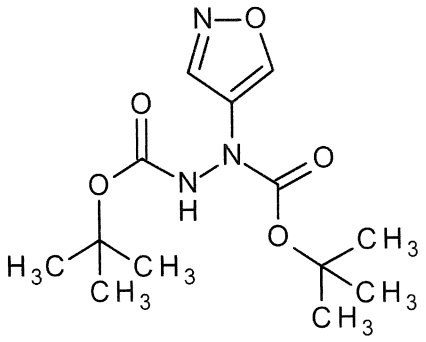


Metyl 6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (646 mg, 1,697 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (35 ml). Bổ sung lithi hydroxit (122 mg, 5,09 mmol) trong nước (2 ml) và khuấy nó trong 20 giờ ở 40°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội, pha loãng bằng nước (30 ml), và được lọc qua đất tảo diatomit. Dịch lọc được điều chỉnh đến pH=4 bằng axit clohydric (2N), và chất kết tủa được lọc, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C để tạo ra 360 mg mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 13,86 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 90

Di-tert-butyl 1-(1,2-oxazol-4-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat



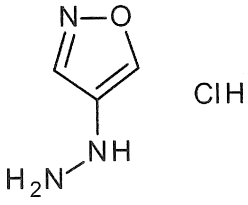
Bổ sung *n*-butyllithi (2,5 M trong hexan, 21,6 ml, 54 mmol), nhỏ giọt vào dung dịch chứa dietyl ete (30 ml) ở −78°C. Bổ sung 4-bromo-1,2-oxazol (4,00 g, 27,0 mmol) và hỗn hợp này khuấy trong 30 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa di-*tert*-butyl (*E*)-diazen-1,2-dicarboxylat, (9,33 g, 40,6 mmol), trong dietyl ete (30 ml) và hỗn hợp này khuấy trong 1 giờ ở −78°C. Bổ sung hỗn hợp phản ứng vào nước (200 ml) và chiết bằng

diclometan (hai lần 200 ml). Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô. Cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan / etyl axetat 4:1 to 11:9) để tạo ra 1,99 g (16%) sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,40-1,60 (m, 18H), 6,68 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 91

4-Hydrazino-1,2-oxazol hydroclorua

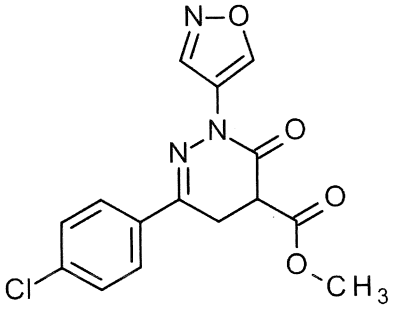


Bổ sung axit clohydric (4 M trong 1,4-dioxan, 10,0 ml, 40,0 mmol) vào dung dịch chứa di-*tert*-butyl 1-(1,2-oxazol-4-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat (2,64 g, 8,82 mmol), trong 1,4-dioxan (10 ml) và hỗn hợp này được đun nóng ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra 863 mg (76%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_3): δ [ppm] = 8,42 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 92

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat



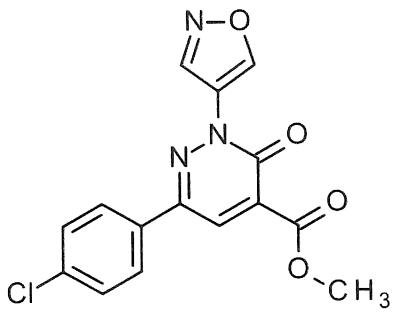
Hỗn hợp gồm dimetyl [2-(4-clophenyl)-2-oxoetyl]malonat (494 mg, 1,74 mmol), 4-hydrazino-1,2-oxazol hydroclorua (588 mg, 3,47 mmol), và natri axetat, (641 mg,

7,81 mmol), trong axit axetic (11,8 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 96 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và bổ sung vào nước (200 ml). Chất rắn được gom bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra 567 mg (98%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,34 - 3,49 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,06 - 4,13 (m, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 9,07 (s, 1H), 9,32 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 93

Metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

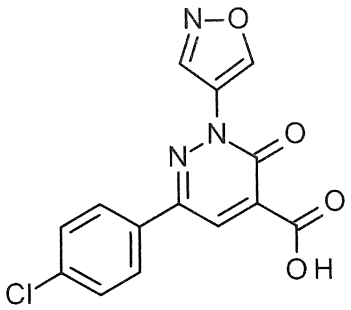


Bổ sung đồng(II) clorua (1,18 g, 8,78 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (586 mg, 1,76 mmol), trong axetonitril (10,5 ml) và hỗn hợp này đun nóng ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và để yên trong 16 giờ. Hỗn hợp này được đun nóng ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô và bổ sung vào nước. Chất rắn được gom bằng cách lọc và sấy khô để tạo ra 563 mg (97%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,61 (s, 3H), 7,56 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 94

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

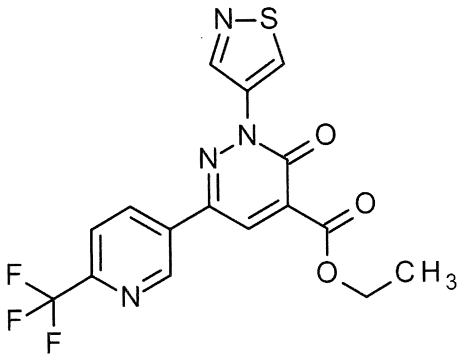


Bổ sung axit clohydric (2 M trong nước, 10,0 ml, 20,0 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (383 mg, 1,16 mmol) trong 1,4-dioxan (10ml), và hỗn hợp này đun nóng ở 100°C trong 48 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và gom các chất rắn bằng cách lọc và sấy khô trong chân không để tạo ra 246 mg (67%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,56 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 8,46 (br s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,72 (br s, 1H).

<u>Hợp chất trung gian 95</u>

Etyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



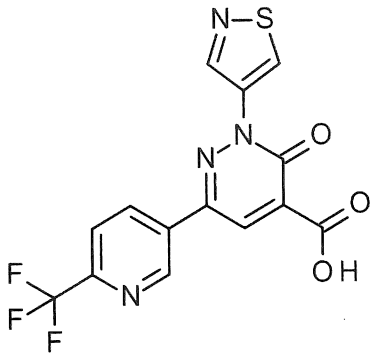
Etyl 3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (475 mg, 1,52 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (10 ml). 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-thiazol (480 mg, 2,28 mmol), pyridin (0,245 ml, 3,03 mmol), N,N-dietyletanamin (0,423 ml, 3,03 mmol), và đồng diaxetat khan (358 mg, 1,97 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-thiazol (100 mg,

0,474 mmol) và khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch đệm có pH=7 (50 ml) và khuấy trong trong thời gian ngắn. Chất kết tủa được lọc, rửa hai lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 45°C tạo ra 630 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,34 (t, 3H), 4,38 (q, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,73 (dd, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,42 (d, 1H), 9,64 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 96

Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



Etyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (625 mg, 1,58 mmol) được tạo huyền phù trong THF (19 ml). Bổ sung lithi hydroxit (113 mg, 4,73 mmol) trong nước (2,3 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Bổ sung nước (100 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 4 bằng axit clohydric (0,5N). Hỗn hợp này được khuấy trong trong thời gian ngắn, chất kết tủa được lọc, rửa ba lần bằng nước và sấy khô ở 45°C trong chân không để thu được 585 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

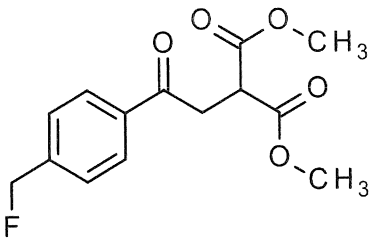
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,99 (br s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 9,14 (br s, 1H).

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng

0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,59 phút; MS (ESIpos): m/z = 369,1 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 97

Dimetyl {2-[4-(flometyl)phenyl]-2-oxoetyl}malonat

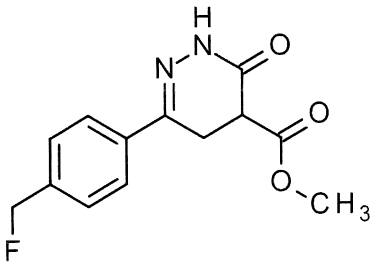


2-Bromo-1-[4-(flometyl)phenyl]etanon (5,5 g, 23,80 mmol) được hoà tan trong axeton (120 ml). Dimetyl malonat (6,94 g, 52,50 mmol) và kali cacbonat (5,0 g, 36,18 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thể tích được giảm một nửa trong chân không trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Tiếp theo, hỗn hợp này được rót vào nước (550 ml) chứa một ít nước muối. Tách các lớp và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat (200 ml). Gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua đậm đặc, làm khô trên magie sulfat và cô. Bổ sung mẻ thứ hai được điều chế trong điều kiện tương tự (0,5 g nguyên liệu ban đầu bromuaoketon) và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không cao ở 70°C. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan / etyl axetat) tạo ra 5,59 g (76%) sản phẩm nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,65 (d, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,99 (t, 1H), 5,54 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,04 (d, 2H).

Hợp chất trung gian 98

metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

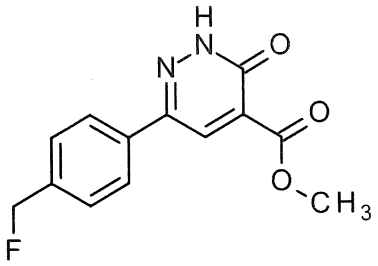


Dimetyl {2-[4-(flometyl)phenyl]-2-oxoetyl}malonat (2,50 g, 8,86 mmol) được hoà tan trong axit axetic (31,4 ml). Bổ sung dung dịch chứa hydrazin trong THF (14 ml, 1,0M, 14 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và dung dịch chứa hydrazin trong THF (2,1 ml, 1,0M, 2,1 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở 75°C trong 3 h và ở nhiệt độ trong phòng trong 120 giờ. Bổ sung nước (150 ml) và hỗn hợp này được khuấy một lúc. Chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 1,781 g (76%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,19 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H), 5,45 (d, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,78 - 7,82 (m, 2H), 11,29 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 99

Metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

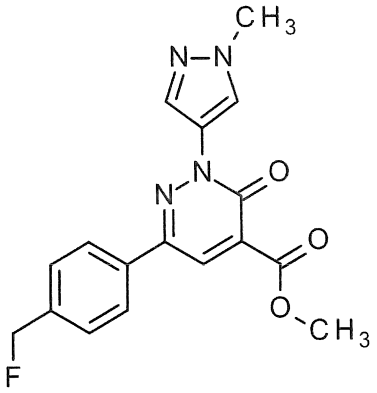


Metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (1,00 g, 3,78 mmol) được hoà tan trong axetonitril (20 ml). Bổ sung đồng diclorua (1,60 g, 11,90 mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội và rót vào nước (150 ml). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Chất kết tủa được lọc bằng cách hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô ở 50°C trong chân không để tạo ra 1,02 g hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,85 (s, 3H), 5,48 (d, 2H), 7,53 (br d, 2H), 7,93 (br d, 2H), 8,39 (s, 1H), 13,69 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 100

Metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrida-zine-4-carboxylat

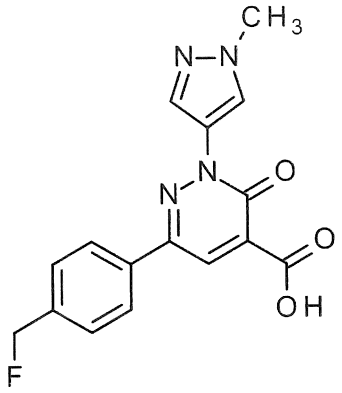


Metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,940 g, 3,58 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (10 ml). Natri sulfat khan (0,950 g, 6,68 mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,2 g, 5,77 mmol), pyridin (0,58 ml, 7,17 mmol), N,N-dietyletanamin (1 ml, 7,17 mmol), và đồng diaxetat khan (1,3 g, 7,17 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,522 g, 2,51 mmol) và đồng diaxetat khan (651 mg, 3,58 mmol) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp này được pha loãng bằng diclometan và silica gel được bổ sung. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, diclometan / etanol 95:5) tạo ra 1,05 g (85%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,51 (d, 2H), 7,54 - 7,59 (m, 2H), 8,07 - 8,12 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 101

Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

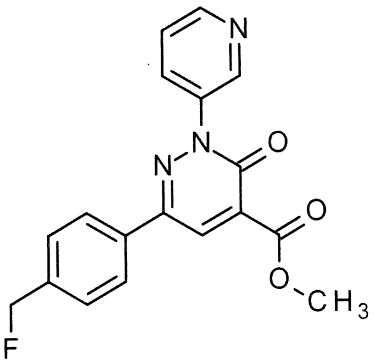


Metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (1,05 g, 3,07 mmol) được tạo huyền phù trong THF (50,5 ml). Bổ sung lithi hydroxit (221 mg, 9,20 mmol) trong nước (2,5 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric (4 ml, 2N). Chất kết tủa được lọc, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C thu được 352 mg (35%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,93 (s, 3H), 5,51 (d, 2H), 7,55 - 7,59 (m, 2H), 8,11 - 8,15 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 13,88 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 102

Metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



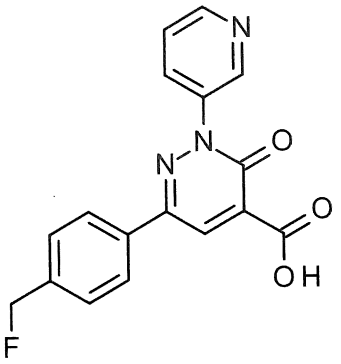
Metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (0,725 g, 2,77 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (7,4 ml). Natri sulfat khan (0,725 g, 5,10 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (851 mg, 4,15 mmol), pyridin (448 µL, 5,53 mmol), N,N-dietyletanamin (771 µL, 5,53 mmol), và

đồng diaxetat khan (1,004 g, 5,53 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric (2N). Chất kết tủa được lọc, rửa ba lần bằng nước (1 ml) và sấy khô trong chân không ở 50°C qua đêm. Chất rắn được nghiền với diclometan / metanol 1:1, được lọc và sấy khô trong chân không ở 50°C tạo ra 942 mg hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,88 (s, 3H), 5,50 (d, 2H), 7,56 (br d, 2H), 8,00 (br d, 2H), 8,40 - 8,69 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 103

Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



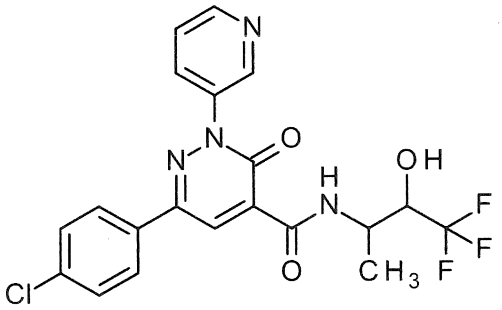
Metyl 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (915 mg, 2,70 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (24 ml). Lithi hydroxit (194 mg, 8,09 mmol) trong nước (2,91 ml) được bổ sung. Một lượng nước nữa (3 ml) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (30 ml), khuấy trong 30 phút và tiếp theo, độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng axit clohydric (4 ml, 2N). Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở 50°C để tạo ra 728 mg (78%) hợp chất nêu ở đề mục này mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng

0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,53 phút; MS (ESIpos): m/z = 326,4 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 104

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

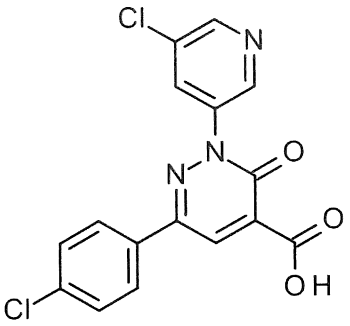


Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (245 mg, 0,75 mmol) được hoà tan trong DMF khan (10 ml). 3-Amino-1,1,1-triflobutan-2-ol hydroclorua 1:1 (174,5 mg, 0,97 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,59 ml, 3,36 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 0,71 g, 50% trong DMF, 1,12 mmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1% thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 52,8 mg (16%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,22 phút; MS (ESIpos): m/z = 454,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 105

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-clopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

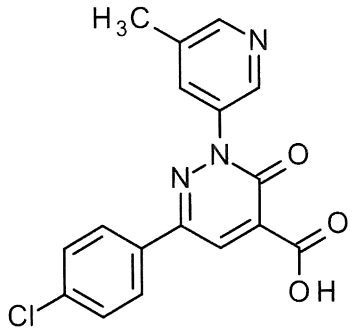


Etyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (250 mg, 0,9 mmol) được hoà tan trong DMF (12 ml). Axit (5-clopyridin-3-yl)boronic (282 mg, 1,79 mmol), 2,2'-bipyridin (700,5 mg, 4,48 mmol), natri cacbonat (0,114 g, 1,076 mmol), và đồng diaxetat khan (407 mg, 2,24 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở 80°C, làm nguội tiếp theo là, bổ sung 2,7 ml dung dịch nước natri hydroxit 2N. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, bổ sung nước và chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 402 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,25 phút; MS (ESIpos): m/z = 364,0 $[M+H]^+$

<u>Hợp chất trung gian 106</u>

Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-metylpyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



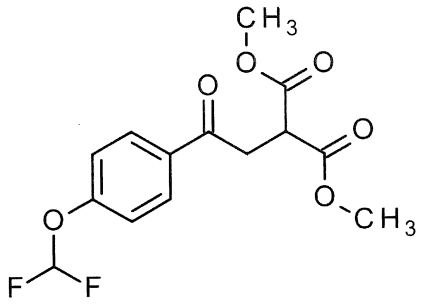
Etyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (250 mg, 0,9 mmol) được hoà tan trong DMF (12 ml). Axit 5-metylpyridin-3-boronic (245,7 mg, 1,79 mmol), 2,2'-bipyridin (700,5 mg, 4,48 mmol), natri cacbonat (0,114 g, 1,076

mmol), và đồng diaxetat khan (407 mg, 2,24 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở 80°C, làm nguội tiếp theo là, bổ sung 2,7 ml dung dịch nước natri hydroxit 2N. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm, bổ sung nước và chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 317 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,12 phút; MS (ESIpos): m/z = 342,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 107

Dimetyl {2-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-oxoetyl}malonat

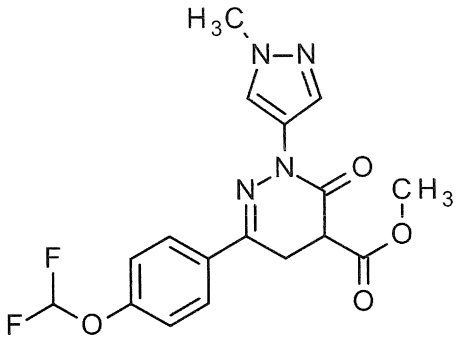


4,5 g dimetyl malonat và 3,6 g kali cacbonat được bổ sung vào dung dịch chứa 4,8 g 2-bromo-1-[4-(diflometoxy)phenyl]etan-1-on trong 120 ml axeton. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và tiếp theo, tôi bằng nước. Axeton được làm bay hơi và pha nước còn lại được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (gradient hexan / etyl axetat với lên đến 40% etyl axetat) để tạo ra 4,3 g dimetyl {2-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-oxoetyl}malonat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,60 - 3,65 (m, 2 H), 3,68 (s, 6 H), 3,98 (t, 1 H), 7,22 - 7,66 (m, 3 H), 8,05 - 8,11 (m, 2 H).

Hợp chất trung gian 108

Metyl 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

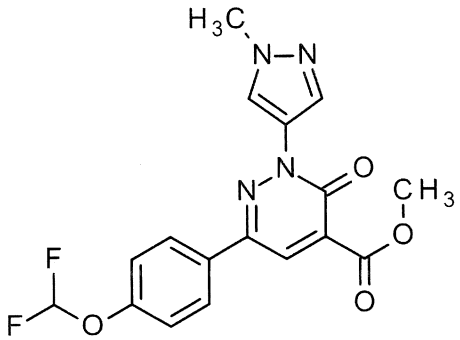


Hỗn hợp gồm dimetyl {2-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-oxoetyl}malonat (1 g, 3,16 mmol), 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua (1,23 g, 6,32 mmol) và natri axetat (1,17 g, 14,23 mmol) trong 30 ml axit axetic được khuấy ở 45°C trong 3 h và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua (1 g, 3,16 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 2 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được cho hấp thụ trong nước, chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 1,05 g (88%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,35 - 3,45 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,99 - 4,05 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 7,36 (t, 1H), 7,75 (d, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 109

Metyl 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

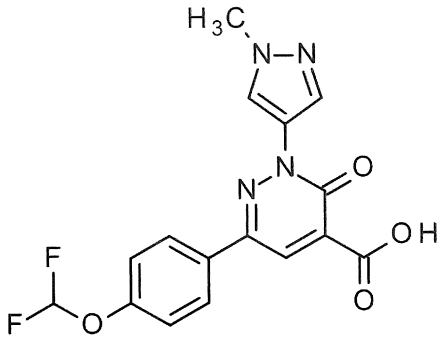


Hỗn hợp gồm metyl 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (1,05 g, 2,77 mmol) và đồng(II) clorua (1,12 g, 8,3 mmol) trong 37,5 ml axetonitril được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho hấp thụ trong nước và chất kết tủa được lọc ra để tạo ra 1,08 g (định lượng) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,88 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,38 (t, 1 H), 8,08 - 8,10 (m, 1 H), 8,10 - 8,14 (m, 2 H), 8,44 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 110

Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

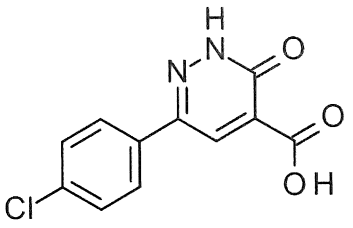


Metyl 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (3,8 g, 10,1 mmol) được hoà tan trong THF (50 ml). Bổ sung dung dịch 2M chứa natri hydroxit (12,6 ml, 25,2 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy qua đêm, pha loãng bằng nước và xử lý bằng 1M HCl. Độ pH được điều chỉnh đến 3 và chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 276 mg (50%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,92 (s, 3 H), 7,38 (t, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 8,09 - 8,18 (m, 3 H), 8,43 - 8,48 (m, 1 H), 8,50 - 8,55 (m, 1 H).

Hợp chất trung gian 111

Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

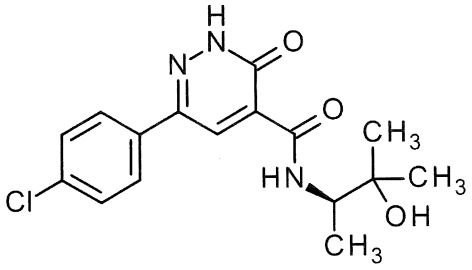


Etyl 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (2,0 g, 7,2 mmol) được hoà tan trong THF (37 ml). Bổ sung dung dịch 2M chứa natri hydroxit (9 ml, 18 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy qua đêm, pha loãng bằng nước và xử lý bằng 2M HCl. Độ pH được điều chỉnh đến 3 và chất kết tủa được lọc ra trong khi hút, rửa ba lần bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 1,79 g (99%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7,55 - 7,59 (d, 2 H), 7,95 - 7,99 (d, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 14,1 (br s, 2 H).

Hợp chất trung gian 112

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

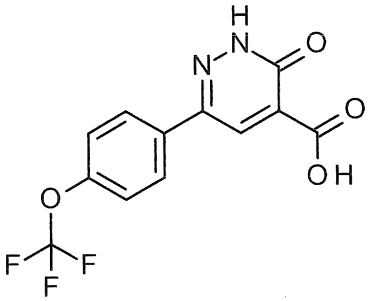


Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (1425 mg, 5,68 mmol) được hoà tan trong DMF khan (30 ml). (3R)-3-amino-2-metyl-butan-2-ol hydroclorua1:1 (1191 mg, 8,53 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (4,46 ml, 25,6 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 5,43 g, 50% trong DMF, 8,53 mmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tiếp theo là, bổ sung nước và dung dịch amoni clorua bão hoà. Chất kết tủa vừa được tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 626 mg (33%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,09 - 1,11 (m, 3 H), 1,13 (d, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H), 4,65 (br s, 1H), 7,57 (d, 2 H), 7,93 (d, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 13,86 (br s, 1H).

Hợp chất trung gian 113

Axit 3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

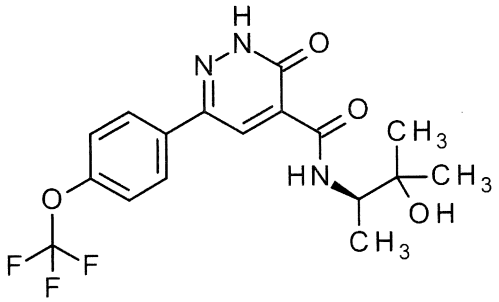


Quy trình tổng hợp được tiến hành theo cách tương tự với Hợp chất trung gian 111 từ etyl 3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 301,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 114

N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

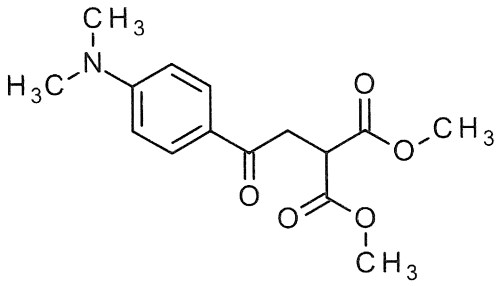


Quy trình tổng hợp được tiến hành theo cách tương tự với Hợp chất trung gian 112 từ 3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,10 (s, 3 H), 1,13 (d, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 3,85 - 3,97 (m, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 2 H), 7,97 - 8,09 (m, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 9,75 (br d, 1 H), 14,02 (br s, 1 H).

Hợp chất trung gian 115

Dimetyl {2-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-oxoetyl}malonat

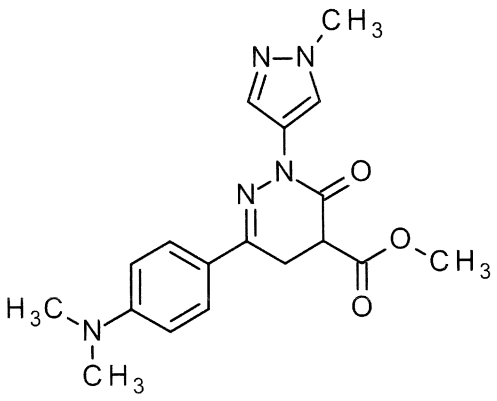


Dimetyl malonat (5,45 g, 41,3 mmol) và kali cacbonat (4,3 g, 31 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-(dimetylamino)phenacyl bromua (5,0 g, 20,6 mmol) trong 145 ml axeton. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và tiếp theo, tôi bằng nước. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 4,66 g (77%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,02 (s, 6 H), 3,48 (d, 2 H), 3,67 (s, 6 H), 3,93 (t, 1 H), 6,72 (d, 2 H), 7,81 (d, 2 H).

Hợp chất trung gian 116

Metyl 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

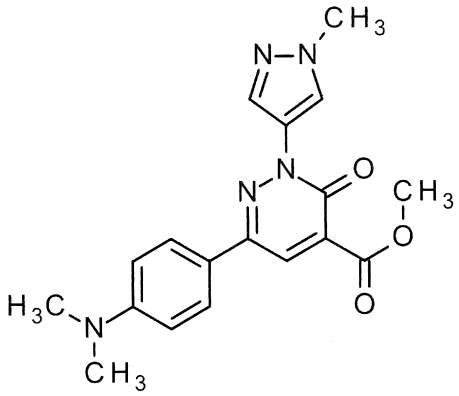


Hỗn hợp gồm dimetyl {2-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-oxoetyl}malonat (500 mg, 1,7 mmol), 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua (336 mg, 2,2 mmol) và natri axetat (629 mg, 7,6 mmol) trong 14 ml AcOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tiếp theo là, 50°C trong 1 giờ. Bổ sung thêm 4-hydrazino-1-metyl-1H-pyrazol dihydroclorua (258 mg, 1,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tiếp theo là, ở 50°C trong 5 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được cho hấp thụ trong nước và hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, được lọc (giấy lọc MN 617 WA) và cô trong chân không để tạo ra 516 mg (85%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,05 phút; MS (ESIpos): m/z = 356,5 $[M+H]^+$

<u>Hợp chất trung gian 117</u>

Metyl 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



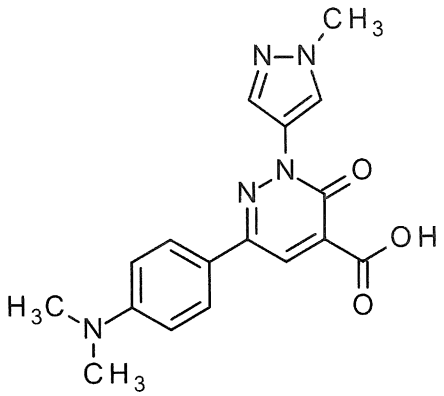
Hỗn hợp gồm metyl 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (516 mg, 1,45 mmol) và iot (737 mg, 2,9 mmol) trong 11 ml axit axetic được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Bổ sung một lượng iot nữa (368,5 mg, 1,45 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho hấp thụ trong dung dịch natri thiosulfat bão hoà và etyl axetat. Tách các pha và pha hữu cơ được rửa bằng dung

dịch natri thiosulfat bão hoà và nước muối, được lọc (giấy lọc MN 617 WA) và cô trong chân không để tạo ra 936 mg (độ tinh khiết 55%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,7 phút; MS (ESIpos): m/z = 354,4 $[M+H]^+$

<u>Hợp chất trung gian 118</u>

Axit 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



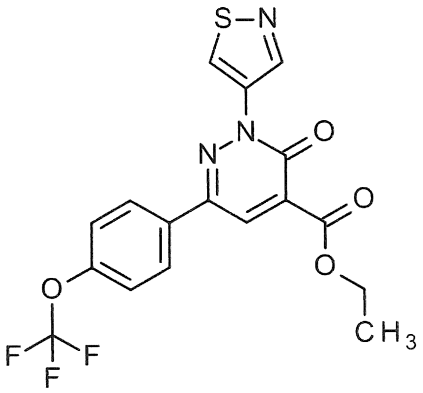
Metyl 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (936 mg, 1,45 mmol, 55%) được hoà tan trong THF (5 ml). Bổ sung dung dịch 2M chứa natri hydroxit (1,5 ml, 3,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy qua đêm, pha loãng bằng nước và xử lý bằng 1M HCl. Độ pH được điều chỉnh đến 3, tiếp theo là, bổ sung etyl axetat. Tách các pha và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, được lọc (giấy lọc MN 617 WA) và cô trong chân không để tạo ra 99 mg (20%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: nướcs Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8

ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,11 phút; MS (ESIpos): m/z = 340,3 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 119

Etyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

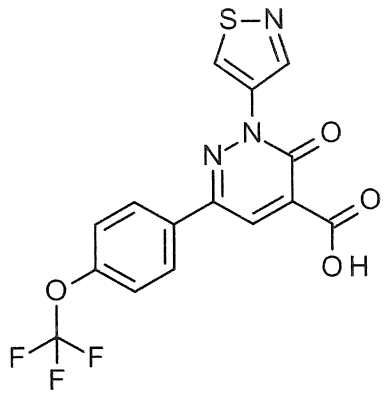


Etyl 3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (207 mg, 0,63 mmol) được hoà tan trong axetonitril (6 ml), tiếp theo là, bổ sung rây phân tử (4 Å, bột, 0,176 g), 4-(tetrametyl-1,3,2-dioxoborolan-2-yl)-1,2-thiazol (200 mg, 0,95 mmol), trietylamin (0,18 ml, 1,26 mmol), pyridin (0,10 ml, 1,26 mmol) và đồng diaxetat khan (229,5 mg, 1,26 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở 80°C, được lọc qua celite, cô và tinh chế bằng sắc ký cột (gradient hexan / etyl axetat với lên đến 50% etyl axetat) để tạo ra 95 mg (36%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,34 (t, 3 H), 4,36 (q, 2 H), 7,53 (dd, 2 H), 8,18 (d, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 120

Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

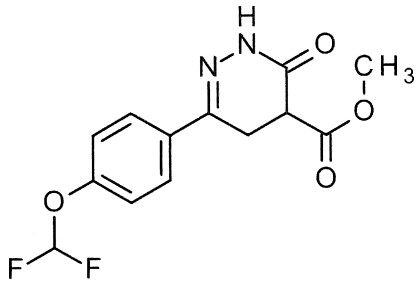


Etyl 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (90 mg, 0,22 mmol) được hoà tan trong THF (2 ml). Bổ sung dung dịch 2M chứa natri hydroxit (0,33 ml, 0,66 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được khuấy qua đêm, pha loãng bằng nước và xử lý bằng 1M HCl. Độ pH được điều chỉnh đến 3 và chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 74 mg (88%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 8,20 (d, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 121

Metyl 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat

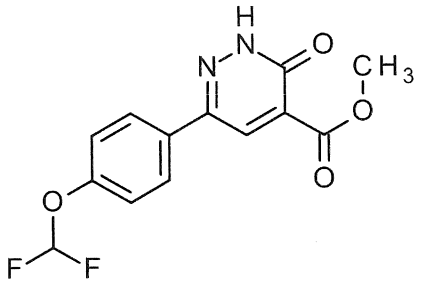


Hỗn hợp gồm dimetyl {2-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-oxoetyl}malonat (709 mg, 2,24 mmol), hydrazin trong THF (1 M, 4,5 ml, 4,5 mmol) và natri axetat (828 mg, 10,1 mmol) trong 21 ml AcOH được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm tiếp theo là, 6 giờ ở 50°C. Bổ sung thêm hydrazin trong THF (1 M, 6,7 ml, 6,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được cho hấp thụ trong nước, chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 334 mg (50%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,13 - 3,30 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,71 - 3,77 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,31 (t, 1 H), 7,81 (d, 2 H), 11,27 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 122

Metyl 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

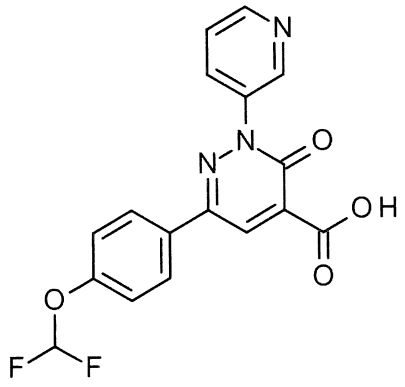


Hỗn hợp gồm metyl 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-4-carboxylat (1,3 g, 4,4 mmol) và đồng(II) clorua (1,77 g, 13,2 mmol) trong 60 ml axetonitril được khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cho hấp thụ trong nước và chất kết tủa được lọc ra để tạo ra 1,13 g (87%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,85 (s, 3 H), 7,29 (br d, 2 H), 7,34 (t, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 13,66 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 123

Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic



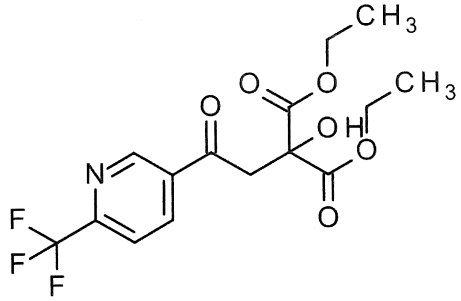
Metyl 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (550 mg, 1,86 mmol) được hoà tan trong DMF (12 ml), tiếp theo là, bổ sung axit pyridin-3-ylboronic (456 mg, 3,7 mmol), 2,2'-bipyridin (1,45 g, 9,3 mmol), natri cacbonat (236

mg, 2,23 mmol) và đồng diaxetat khan (843,1 mg, 4,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở 80°C, tiếp theo là, 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, bổ sung dung dịch natri hydroxit 2M (1,86, 3,7 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h, tiếp theo là, bổ sung nước. Chất kết tủa tạo thành được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 610 mg (91%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: nướcs Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,07 phút; MS (ESIpos): m/z = 360,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 124

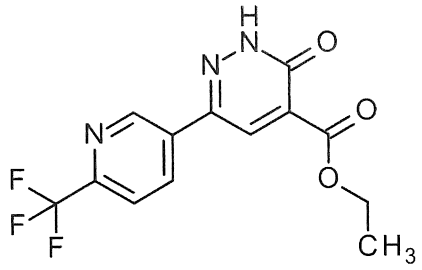
Dietyl hydroxy{2-oxo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}malonat



Cho 1-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etanon (10 g, 52,87 mmol) và 1,3-dietyl 2-oxopropandioat (15,65 g, 89,9 mmol) vào bình phản ứng đáy tròn dung tích 100 ml. Dung dịch thu được được khuấy trong 24 giờ ở 130°C, tiếp theo là, bổ sung more 1,3-dietyl 2-oxopropandioat (13,81 g, 79,30 mmol) và đun nóng trong 13 giờ nữa ở 130°C. Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào pentan. Chất kết tủa được lọc ra, rửa bằng pentan và nước tạo ra 22,6 g (thô) dietyl hydroxy{2-oxo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}malonat mà nó được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 125

Etyl 3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

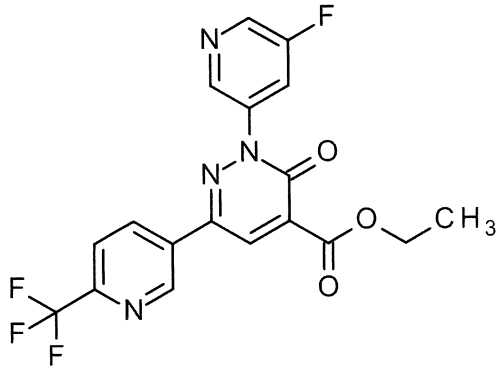


Bổ sung hydrazin hydroclorua (7,2 g, 68,5 mmol) vào dung dịch chứa dietyl hydroxy{2-oxo-2-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]etyl}malonat (22,6 g, 62,2 mmol) trong etanol (255 ml). Dung dịch thu được được khuấy trong 24 giờ ở 80°C. Tiếp theo, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. thu được chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 13,26 g (68%) etyl 3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,32 (t, 3 H), 4,33 (q, 2 H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H), 8,47 - 8,51 (m, 1 H), 8,52 - 8,57 (m, 1 H), 9,23 - 9,26 (m, 1 H), 13,92 (s, 1H).

Hợp chất trung gian 126

Etyl 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

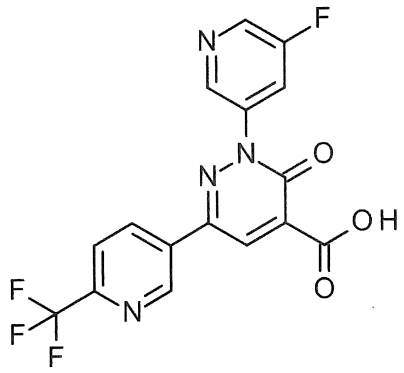


Etyl 3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (5 g, 15,96 mmol) được hoà tan trong axetonitril (141 ml), tiếp theo là, bổ sung axit (5-flopyridin-3-yl)boronic (3,37 g, 23,94 mmol), trietylamin (4,45 ml, 31,9 mmol), pyridin (2,58 ml, 31,9 mmol) và đồng diaxetat khan (7,25 g, 39,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 3 giờ ở 80°C, tiếp theo là, bổ sung nước. Dung dịch này được điều chỉnh đến pH 3 bằng cách bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1 M, tiếp theo là, chiết bằng etyl axetat ba lần. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô để tạo ra 5,6 g (86%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: Nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,15 phút; MS (ESIpos): m/z = 409,2 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 127

Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

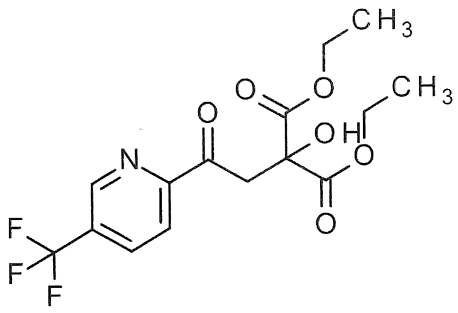


Etyl 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (5,6 g, 13,7 mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (100 ml), tiếp theo là, bổ sung 20,5 ml (41,1 mmol) dung dịch nước natri hydroxit 2N. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và độ pH được điều chỉnh đến pH 3 with dung dịch nước axit clohydric 1M. Chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 3,19 g (70%) hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: Nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,00 phút; MS (ESIpos): m/z = 381,6 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 128

Dietyl hydroxy{2-oxo-2-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}malonat

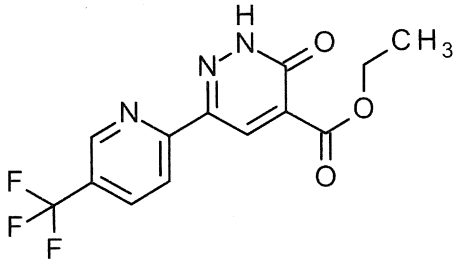


1-[5-(Triflometyl)pyridin-2-yl]etanon (3,8 g, 20,1 mmol) và dietyl ketomalonat (7,0 g, 40,2 mmol) được trộn và khuấy ở 130°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được cho hấp thụ trong etyl axetat và nước. Tách các pha và pha nước được chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, được lọc (giấy lọc MN 617 WA) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat, gradient) để tạo ra 4,64 g (64%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,18 (t, 6 H), 3,91 (q, 2 H), 4,17 (q, 4 H), 6,50 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,42 - 8,47 (m, 1 H), 9,17 (dd, 1 H).

Hợp chất trung gian 129

Etyl 3-oxo-6-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat

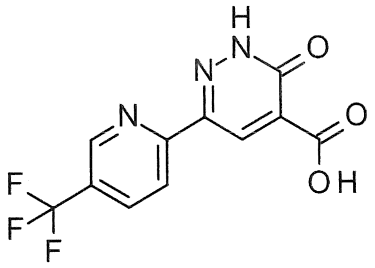


Dietyl hydroxy{2-oxo-2-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl}malonat (4,6 g, 12,66 mmol) và hydrazin dihydroclorua (1,79, 17,1 mmol) được hoà tan trong etanol (52 ml) và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 9 giờ. Sau khi bổ sung nước, chất kết tủa tạo thành và được lọc ra, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để tạo ra 3,19 g (81%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (t, 3 H), 4,32 (q, 2 H), 8,24 - 8,29 (m, 1 H), 8,35 (dd, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,07 - 9,11 (m, 1 H), 13,94 (s, 1 H).

Hợp chất trung gian 130

Axit 3-oxo-6-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic

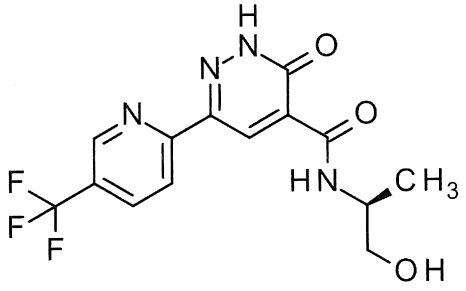


3,0 g hỗn hợp thô chứa lượng không xác định của etyl 3-oxo-6-[5-(triflometyl)-pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat được hoà tan trong tetrahydrofuran (50 ml), tiếp theo là, bổ sung 9,2 ml (18,4 mmol) dung dịch nước natri hydroxit 2N. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và độ pH được điều chỉnh đến pH 3 with dung dịch nước axit clohydric 1M. Chất kết tủa được lọc ra và sấy khô trong chân không để tạo ra 1,05 g hỗn hợp thô chứa hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: Nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1,04 phút; MS (ESIpos): m/z = 286,1 $[M+H]^+$

Hợp chất trung gian 131

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-6-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



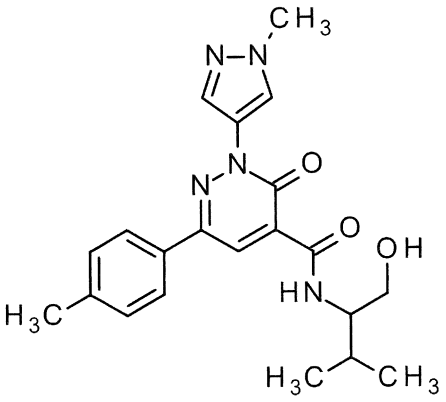
1,051 g hỗn hợp thô chứa lượng không xác định của 3-oxo-6-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit và 312 mg (4,15 mmol) alaninol được hoà tan trong 16 ml DMF và xử lý bằng HATU (2,1 g, 5,54 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,07 g, 8,3 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (16,9 mg, 0,14 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm và hấp thụ trong nước và etyl axetat. Tách các pha và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được lọc (giấy lọc MN 617 WA) và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, hexan / etyl axetat, gradient) để tạo ra 383 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

LC-MS (Thiết bị: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; cột: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1mm; dung môi rửa giải A: Nước + 0,1% thể tích axit formic (99%) dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-1,6 phút 1-99% B, 1,6-2,0 phút 99% B; lưu lượng 0,8 ml/phút; nhiệt độ: 60°C; thể tích bơm: 2 µL; quét DAD: 210-400 nm; ELSD): R_t = 0,93 phút; MS (ESIpos): m/z = 343,5 $[M+H]^+$

Các ví dụ dưới đây mô tả các phương án của sáng chế, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ 1

***N*-(1-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit**



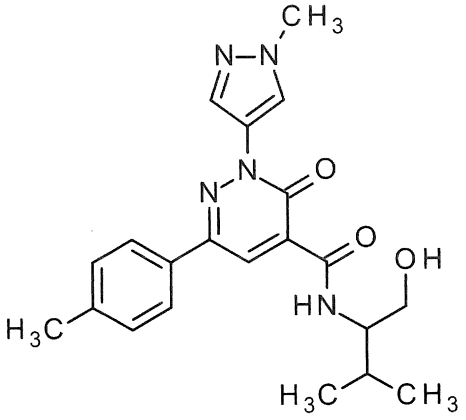
Dung dịch chứa 100 mg Hợp chất trung gian 6, 33,2 mg 2-amino-3-metylbutan-1-ol, 184 mg HATU và 125 mg etyldiisopropylamin trong 5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etylaxetat. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua RP-HPLC ((cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm,

pha động: axetonitril / nước (0,1 % thể tích axit formic)-gradient)) để tạo ra 25,3 mg *N*-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR: (400 MHz, 25°C, Metanol-d_4): δ [ppm] = 1,00-1,07 (m, 6H); 2,02-2,13 (m, 1H); 2,41 (s, 3H); 3,67-3,75 (m, 2H); 3,95-4,01 (m+s, 4H); 7,34 (d, 2H); 7,88 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,64 (s, 1H).

Ví dụ 2

***N*-(1-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1**



Tiến hành tách bằng HPLC 24 mg *N*-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 1) trên cột bất đối xứng (Chiralpak IB 5 µm 250x30 mm, dung môi rửa giải: hexan / etanol gradient với 20-50% etanol, lưu lượng 40 ml/phút) tạo ra 6 mg *N*-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

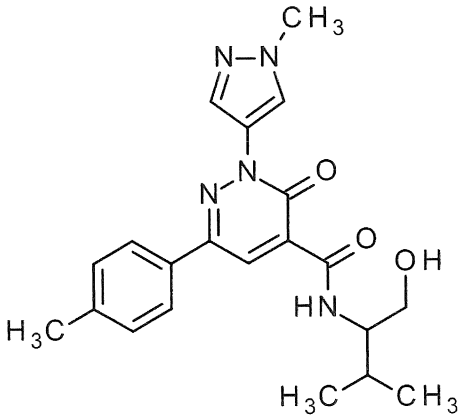
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-0,96 (m, 6H); 1,95-2,03 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); 3,43-3,50 (m, 1H); 3,53-3,60 (m, 1H); 3,81-3,90 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 4,82 (t, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,95 (d, 2H); 8,10 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 9,55 (d, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,65 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: hexan / etanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Ví dụ 3

***N*-(1-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2**



Tiến hành tách 24 mg ví dụ 1, theo ví dụ 2, tạo ra bổ sung 6 mg *N*-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

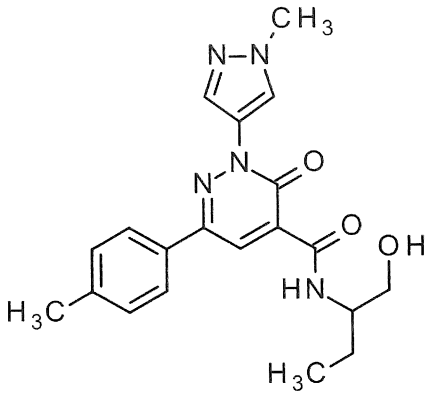
^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,90-0,96 (m, 6H); 1,95-2,03 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); 3,43-3,50 (m, 1H); 3,53-3,60 (m, 1H); 3,81-3,90 (m, 1H); 3,93 (s, 3H); 4,82 (t, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,95 (d, 2H); 8,10 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 9,55 (d, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 6,15 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: hexan / etanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Ví dụ 4

***N*-(1-Hydroxybutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit**

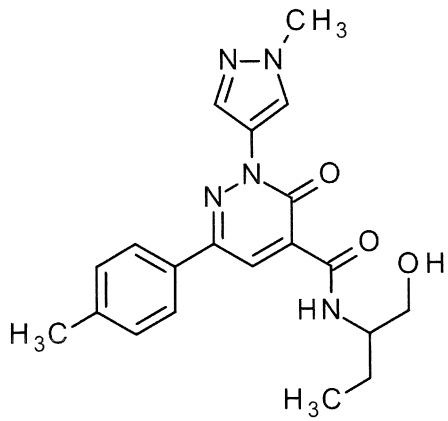


Dung dịch chứa 100 mg Hợp chất trung gian 7, 40,7 mg 2-aminobutan-1-ol và 85 µL trietylamin trong 10 ml diclometan được khuấy trong bể nước đá trong 10 phút. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat được lọc và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua sắc ký nhanh (etyl axetat / xăng 1:2) để tạo ra 34 mg *N*-(1-hydroxybutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR: (400 MHz, 25°C, Metanol-d_4): δ [ppm] = 1,02 (t, 3H); 1,59-1,83 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 3,68 (d, 2H); 3,96 (s, 3H); 4,01-4,07 (m, 1H); 7,34 (d, 2H); 7,87 (d, 2H); 8,15 (s, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,62 (s, 1H).

<u>Ví dụ 5</u>

***N*-(1-Hydroxybutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1**



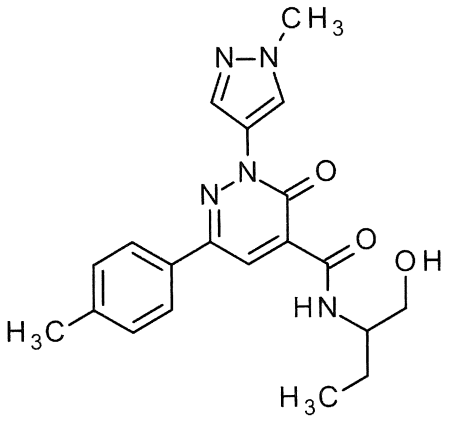
Tiến hành tách bằng HPLC 33 mg *N*-(1-hydroxybutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 4) trên cột bất đối xứng (Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm, dung môi rửa giải: hexan (0,1 % dietylamin) / (etanol/metanol 50:50) gradient với 20-50% (etanol/metanol 50:50), lưu lượng 40 ml/phút) tạo ra 8 mg *N*-(1-hydroxybutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91 (t, 3H); 1,47-1,56 (m, 1H); 1,64-1,72 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); 3,34-3,49 (m, 1H); 3,51-3,56 (m, 1H); 3,87-3,95 (m+s, 4H); 4,89 (t, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,95 (d, 2H); 8,11 (s, 1H); 8,56 (s, 2H); 9,51 (d, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 4,68 phút
Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: hexan (0,1 % dietylamin) / (etanol/metanol 50:50) gradient với 20-50% (etanol/metanol 50:50), lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Ví dụ 6

***N*-(1-Hydroxybutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2**



Tiến hành tách 33 mg ví dụ 4, theo ví dụ 5, tạo ra bổ sung 8 mg *N*-(1-hydroxybutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

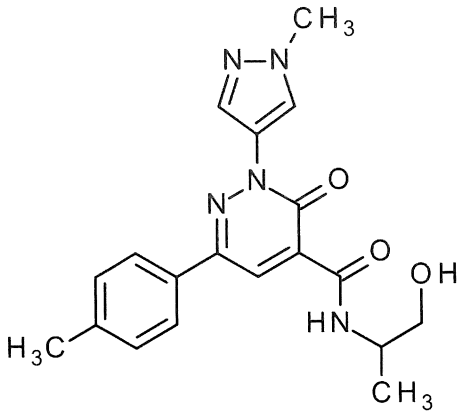
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,91 (t, 3H); 1,47-1,56 (m, 1H); 1,64-1,72 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); 3,34-3,49 (m, 1H); 3,51-3,56 (m, 1H); 3,87-3,95 (m+s, 4H); 4,89 (t, 1H); 7,36 (d, 2H); 7,95 (d, 2H); 8,11 (s, 1H); 8,56 (s, 2H); 9,51 (d, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 6,25 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: hexan (0,1 % dietylamin) / (etanol/metanol 50:50) gradient với 20-50% (etanol/metanol 50:50), lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Ví dụ 7

***N*-(1-Hydroxypropan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit**

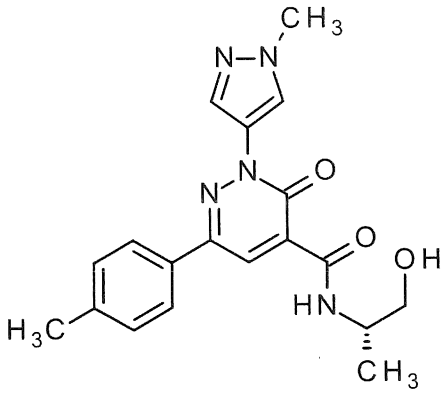


Dung dịch chứa 100 mg Hợp chất trung gian 7, 34,3 mg 2-aminopropan-1-ol và 85 µL trietylamin trong 10 ml diclometan được khuấy trong bể nước đá trong 10 phút. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat được lọc và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua sắc ký nhanh (etyl axetat / xăng 1:2) để tạo ra 40,8 mg *N*-(1-hydroxypropan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR: (400 MHz, 25°C, Metanol-d_4): δ [ppm] = 1,30 (d, 3H); 2,41 (s, 3H); 3,61-3,69 (m, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,15-4,23 (m, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,13 (s, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,60 (s, 1H).

Ví dụ 8

_N_-[(2_S_)-1-Hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



A: Dung dịch chứa 80 mg Hợp chất trung gian 6, 38 mg (2*S*)-2-aminopropan-1-ol, 147 mg HATU và 0,135 ml etyldiisopropylamin trong 5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan two lần. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua sắc ký nhanh (diclormetan / metanol gradient với lên đến 3% metanol) để tạo ra 20 mg *N*-[(2*S*)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

B:Tiến hành tách bằng HPLC 39 mg *N*-(1-hydroxypropan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 7) trên cột bất đối xứng (Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm, dung môi rửa giải: hexan (0,1 % dietylamin) / (etanol/metanol 50:50) gradient với 20-50% (etanol/metanol 50:50), lưu lượng 40 ml/phút) tạo ra 9 mg *N*-[(2*S*)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

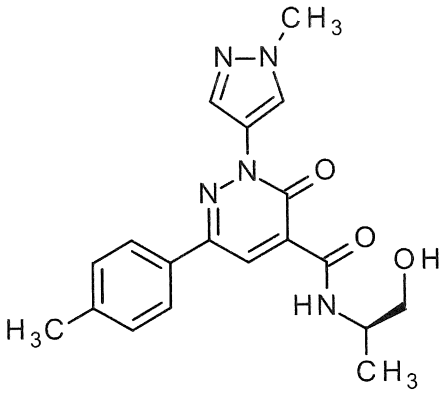
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,34 (d, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,85 (dd, 1H); 3,70 (ddd, 1H); 3,80 (ddd, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,26-4,34 (m, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 9,87 (d, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 5,28 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: hexan (0,1 % dietylamin) / (etanol/metanol 50:50) gradient với 20-50% (etanol/metanol 50:50), lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Ví dụ 9

***N*-[(2*R*)-1-Hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit**



Tiến hành tách 39 mg ví dụ 7, theo ví dụ 8, quy trình B, tạo ra bổ sung 13 mg *N*-[(2*R*)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

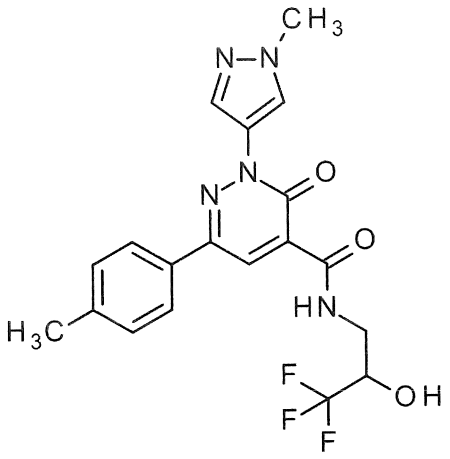
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,34 (d, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,85 (dd, 1H); 3,70 (ddd, 1H); 3,80 (ddd, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,26-4,34 (m, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 9,87 (d, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 7,07 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: hexan (0,1 % dietylamin) / (etanol/metanol 50:50) gradient với 20-50% (etanol/metanol 50:50), lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm.

Ví dụ 10

6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

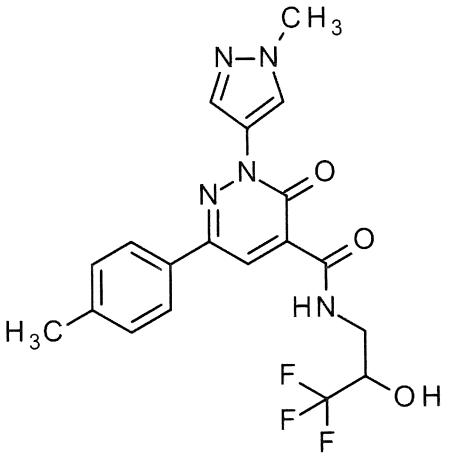


Dung dịch chứa 100 mg Hợp chất trung gian 6, 83,2 mg 3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol, 184 mg HATU và 0,17 ml etyldiisopropylamin trong 5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan two lần. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua sắc ký nhanh (gradient diclometan / metanol với lên đến 2% metanol) để tạo ra 65 mg 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H); 3,78 (ddd, 1H); 3,90 (ddd, 1H); 3,99 (s, 3H); 4,18-4,27 (m, 1H); 4,56 (d, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 10,24 (bt, 1H).

Ví dụ 11

(-)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1



Tiến hành tách bằng HPLC 63 mg 6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 10) trên cột bất đối xứng (Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm, dung môi rửa giải: metanol (0,1 % dietylamin) / etanol 50:50, lưu lượng 30 ml/phút) tạo ra 29 mg (-)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

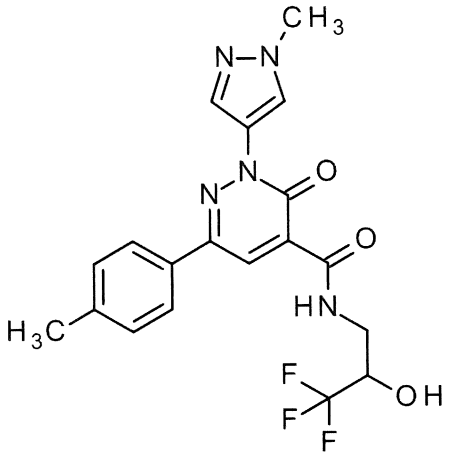
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H); 3,78 (ddd, 1H); 3,90 (ddd, 1H); 3,99 (s, 3H); 4,18-4,27 (m, 1H); 4,56 (d, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 10,24 (bt, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,69 phút
Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: metanol (0,1 % dietylamin) / etanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ = -6,7° +/- 0,62° (c=1,00, metanol).

Ví dụ 12

(+)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2



Tiến hành tách 63 mg ví dụ 10, theo ví dụ 11, tạo ra bổ sung 29 mg (+)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H); 3,78 (ddd, 1H); 3,90 (ddd, 1H); 3,99 (s, 3H); 4,18-4,27 (m, 1H); 4,56 (d, 1H); 7,33 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,16 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 10,24 (bt, 1H).

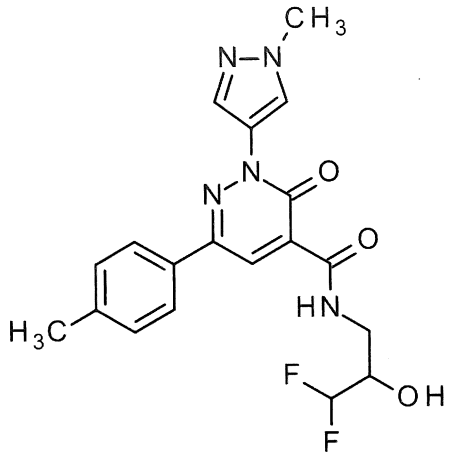
HPLC bất đối xứng: Rt = 3,11 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: metanol (0,1 % dietylamin) / etanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ = 5,6° +/- 0,47° (c=1,00, metanol).

Ví dụ 13

***N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit**

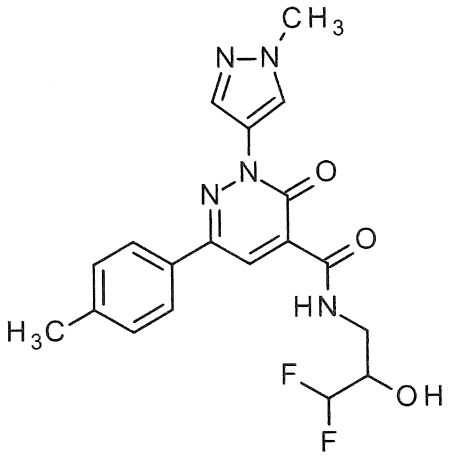


Dung dịch chứa 100 mg Hợp chất trung gian 6, 71,6 mg 3-amino-1,1-diflopropan-2-ol, 184 mg HATU và 0,17 ml etyldiisopropylamin trong 5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan two lần. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua sắc ký nhanh (gradient diclometan / metanol với lên đến 2% metanol) để tạo ra 55 mg *N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H); 3,67-3,77 (m, 1H); 3,84 (ddd, 1H); 3,95-4,09 (m+s, 4H); 4,11 (d, 1H); 5,79 (dt, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 10,16 (bt, 1H).

Ví dụ 14

***N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1**



Tiến hành tách bằng HPLC 53 mg *N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 13) trên cột bất đối xứng (Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm, dung môi rửa giải: metanol (0,1 % dietylamin) / etanol 50:50, lưu lượng 30 ml/phút) tạo ra 24 mg *N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

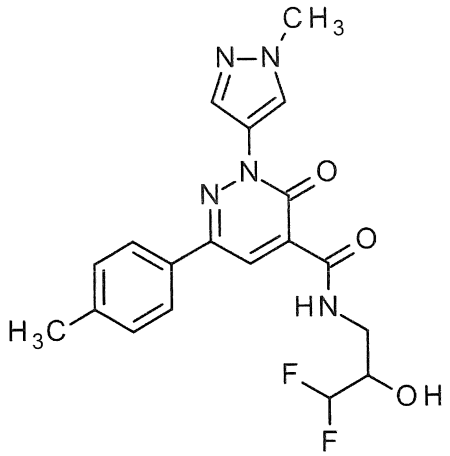
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H); 3,67-3,77 (m, 1H); 3,84 (ddd, 1H); 3,95-4,09 (m+s, 4H); 4,11 (d, 1H); 5,79 (dt, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 10,16 (bt, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,92 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: metanol (0,1 % dietylamin) / etanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Ví dụ 15

_N_-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2



Tiến hành tách 53 mg ví dụ 13, theo ví dụ 14, tạo ra bổ sung 24 mg _N_-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

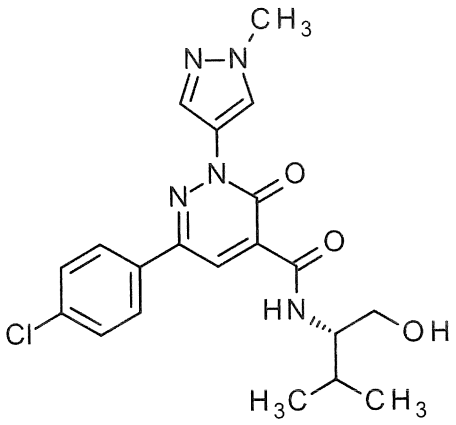
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H); 3,67-3,77 (m, 1H); 3,84 (ddd, 1H); 3,95-4,09 (m+s, 4H); 4,11 (d, 1H); 5,79 (dt, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,14 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 10,16 (bt, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 4,78 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: metanol (0,1 % dietylamin) / etanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm

Ví dụ 16

6-(4-clophenyl)-_N_-[(2_S_)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

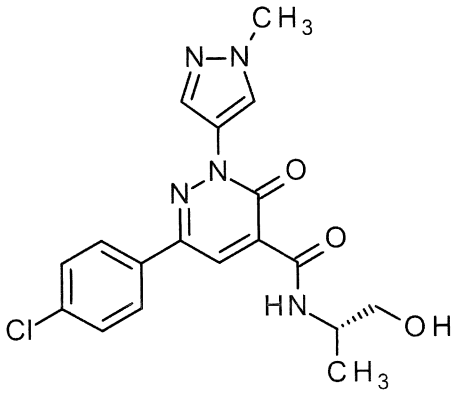


Dung dịch chứa 80 mg Hợp chất trung gian 11, 49,9 mg (2*S*)-2-amino-3-metylbutan-1-ol, 138 mg HATU và 0,13 ml etyldiisopropylamin trong 5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan two lần. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua RP-HPLC ((cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: axetonitril / nước (0,1 % thể tích axit formic)-gradient)) để tạo ra 45 mg 6-(4-clophenyl)-*N*-[(2*S*)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 2,01 - 2,14 (m, 1H), 2,79 (t, 1H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 3,83 - 3,89 (m, 1H), 3,96 - 4,06 (m, 4H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,85 - 7,90 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,93 (br d, 1H).

Ví dụ 17

6-(4-clophenyl)-*N*-[(2*S*)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

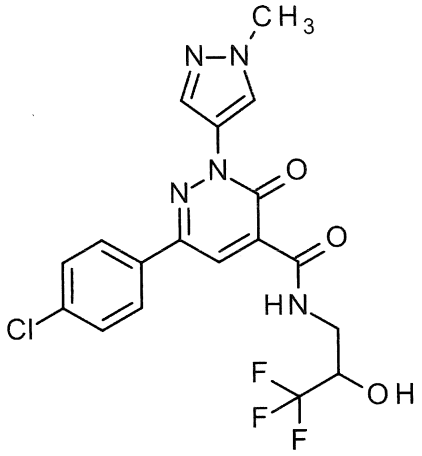


Dung dịch chứa 80 mg Hợp chất trung gian 11, 29,1 mg (2*S*)-2-aminopropan-1-ol, 110 mg HATU và 0,1 ml etyldiisopropylamin trong 5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan two lần. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua RP-HPLC ((cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: axetonitril / nước (0,1 % thể tích axit formic)-gradient)) để tạo ra 50 mg 6-(4-clophenyl)-*N*-[(2*S*)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1,34 (d, 3H); 2,73-2,82 (m, 1H); 3,66-3,73 (m, 1H); 3,77-3,84 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,26-4,36 (m, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,87 (d, 2H); 8,12 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 9,82 (bd, 1H).

Ví dụ 18

6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

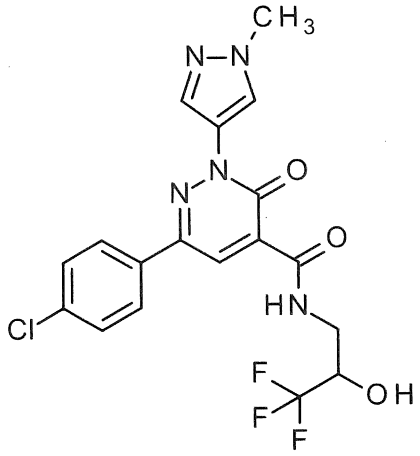


Dung dịch chứa 130 mg Hợp chất trung gian 11, 101 mg 3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol, 224 mg HATU và 0,21 ml etyldiisopropylamin trong 10 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan two lần. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua sắc ký nhanh (gradient diclometan / metanol với lên đến 2% metanol) để tạo ra 160 mg 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,70-3,79 (m, 1H); 3,93 (ddd, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,21-4,28 (m, 1H); 4,64 (br s, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,11 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 10,15 (bt, 1H).

Ví dụ 19

(-)-6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Tiến hành tách bằng HPLC 158 mg 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 18) trên cột bất đối xứng (Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm, dung môi rửa giải: CO_2 / 2-propanol 77:23, lưu lượng 100 ml/phút, p = 150ba (15.000 kPa), T = 40°C) tạo ra 50 mg (-)-6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,70-3,79 (m, 1H); 3,93 (ddd, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,21-4,28 (m, 1H); 4,64 (br s, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,11 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 10,15 (bt, 1H).

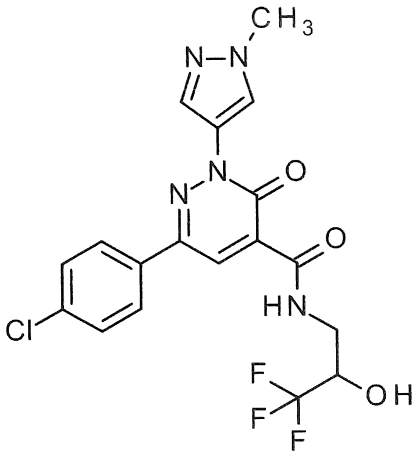
HPLC bất đối xứng: Rt = 2,76 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: CO_2 / 2-propanol 77:23, lưu lượng 4 ml/phút, p = 100 ba (10.000 kPa), T = 37,5°C; quét DAD: 254 nm

Quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ = -5,2° +/- 0,35° (c=1,00, metanol).

Ví dụ 20

(+)-6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Tiến hành tách 158 mg ví dụ 18, theo ví dụ 19, tạo ra bổ sung 55 mg (+)-6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-*N*-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,70-3,79 (m, 1H); 3,93 (ddd, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,21-4,28 (m, 1H); 4,64 (br s, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,11 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 10,15 (bt, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,75 phút

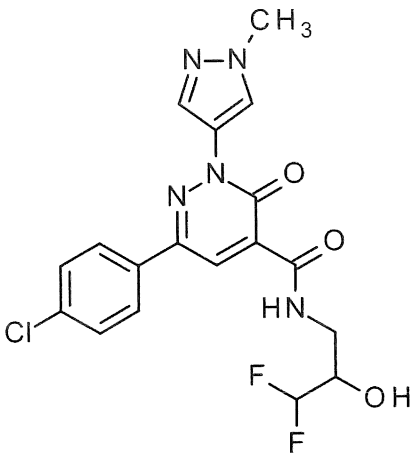
Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: CO_2 / 2-propanol 77:23, lưu lượng 4 ml/phút, p = 100 ba (10.000 kPa), T = 37,5°C; quét DAD: 254 nm

Quay quang:

$[\alpha]_D^{20}$ = 6,9° +/- 0,23° (c=1,00, metanol).

Ví dụ 21

6-(4-clophenyl)-*N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

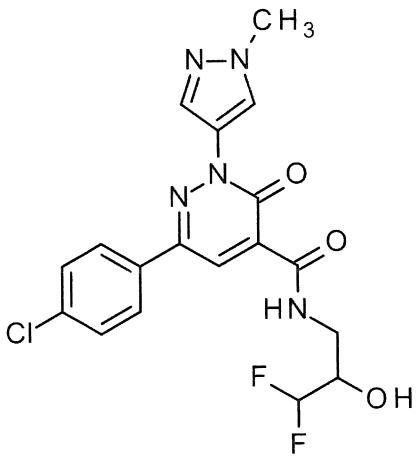


Dung dịch chứa 110 mg Hợp chất trung gian 11, 59,1 mg 3-amino-1,1-diflopropan-2-ol, 152 mg HATU và 0,14 ml etyldiisopropylamin trong 5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan two lần. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua RP-HPLC ((cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: axetonitril / nước (0,1 % thể tích axit formic)-gradient)) để tạo ra 65 mg 6-(4-clophenyl)-*N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,68-3,77 (m, 1H); 3,85 (ddd, 1H); 3,96-4,08 (m+s, 5H); 5,79 (dt, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,86 (d, 2H); 8,12 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,10 (bt, 1H).

Ví dụ 22

(-)-6-(4-clophenyl)-*N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Tiến hành tách bằng HPLC 63 mg 6-(4-clophenyl)-*N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 21) trên cột bất đối xứng (Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm, dung môi rửa giải: CO_2 / 2-propanol 71:29, lưu lượng 100 ml/phút, p = 150ba (15.000 kPa), T = 40°C) tạo ra 15 mg (-)-6-(4-clophenyl)-*N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

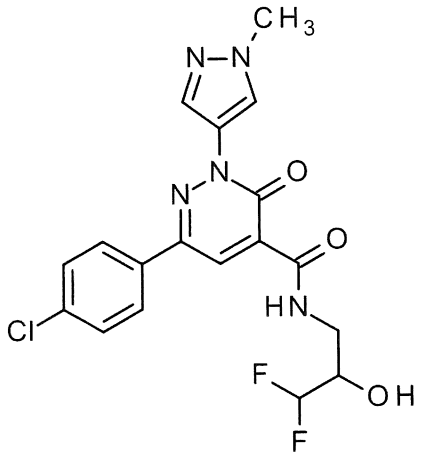
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,68-3,77 (m, 1H); 3,85 (ddd, 1H); 3,96-4,08 (m+s, 5H); 5,79 (dt, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,86 (d, 2H); 8,12 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,10 (bt, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,50 phút
Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: CO_2 / 2-propanol 71:29, lưu lượng 4 ml/phút, p = 100 ba (10.000 kPa), T = 37,5°C; quét DAD: 254 nm

Quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ = -6,6° +/- 0,41° (c=1,00, metanol).

Ví dụ 23

(+)-6-(4-clophenyl)-*N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Tiến hành tách 63 mg ví dụ 21, theo ví dụ 22, tạo ra bổ sung 20 mg (+)-6-(4-clophenyl)-*N*-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,68-3,77 (m, 1H); 3,85 (ddd, 1H); 3,96-4,08 (m+s, 5H); 5,79 (dt, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,86 (d, 2H); 8,12 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,10 (bt, 1H).

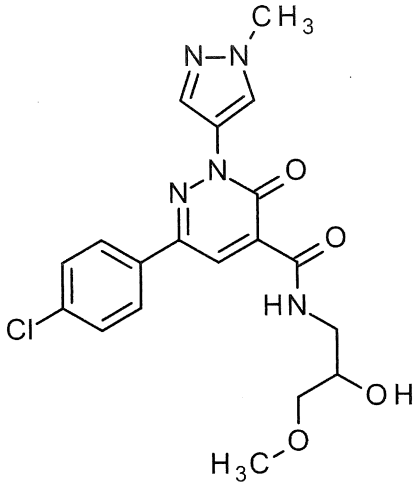
HPLC bất đối xứng: Rt = 4,12 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: CO_2 / 2-propanol 71:29, lưu lượng 4 ml/phút, p = 100 ba (10.000 kPa), T = 37,5°C; quét DAD: 254 nm

Quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ = 8,4° +/- 0,32° (c=1,00, metanol).

Ví dụ 24

6-(4-clophenyl)-*N*-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

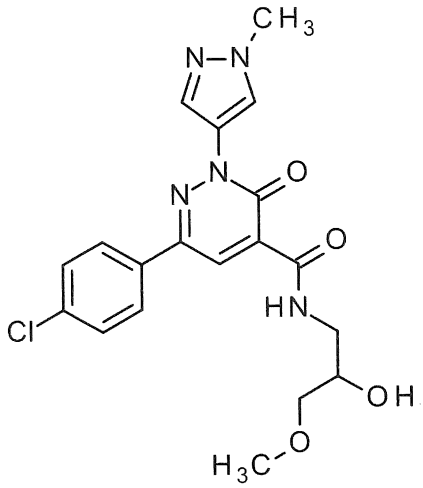


Dung dịch chứa 110 mg Hợp chất trung gian 11, 55,9 mg 1-amino-3-metoxypropan-2-ol, 152 mg HATU và 0,14 ml etyldiisopropylamin trong 5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, phản ứng được dập tắt bằng nước, và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan two lần. Gom các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và làm bay hơi đến khô. Cặn được cho qua RP-HPLC ((cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: axetonitril / nước (0,1 % thể tích axit formic)-gradient)) để tạo ra 40 mg 6-(4-clophenyl)-*N*-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,06 (d, 1H); 3,40-3,46 (m+s, 4H); 3,47-3,60 (m, 2H); 3,74 (ddd, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,01-4,08 (m, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,88 (d, 2H); 8,13 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 9,97 (bt, 1H).

Ví dụ 25

(-)-6-(4-clophenyl)-*N*-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Tiến hành tách bằng HPLC 38 mg 6-(4-clophenyl)-*N*-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 24) trên cột bất đối xứng (Chiralpak AD-H 5 µm 250x30 mm, dung môi rửa giải: axetonitril (0,1% thể tích dietylamin) / etanol 90:10, lưu lượng 50 ml/phút) tạo ra 18 mg (-)-6-(4-clophenyl)-*N*-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,06 (d, 1H); 3,40-3,46 (m+s, 4H); 3,47-3,60 (m, 2H); 3,74 (ddd, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,01-4,08 (m, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,88 (d, 2H); 8,13 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 9,97 (bt, 1H).

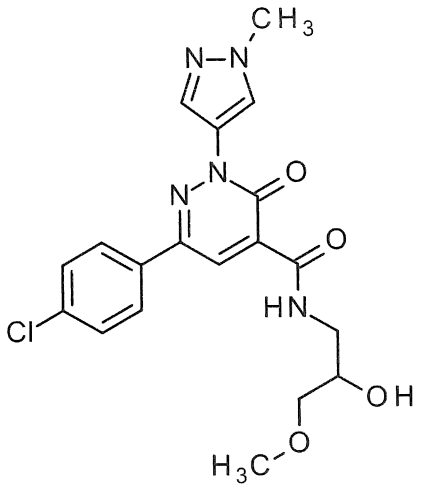
HPLC bất đối xứng: Rt = 3,83 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak AD-H 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: axetonitril (0,1% thể tích dietylamin) / etanol 90:10,, lưu lượng 1,4 ml/phút, quét DAD: 254 nm

Quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ = -5,2° +/- 0,44° (c=1,00, metanol).

Ví dụ 26

(+)-6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Tiến hành tách 38 mg ví dụ 24, theo ví dụ 25, tạo ra bổ sung 15 mg (+)-6-(4-clophenyl)-*N*-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3,06 (d, 1H); 3,40-3,46 (m+s, 4H); 3,47-3,60 (m, 2H); 3,74 (ddd, 1H); 3,98 (s, 3H); 4,01-4,08 (m, 1H); 7,49 (d, 2H); 7,88 (d, 2H); 8,13 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 9,97 (bt, 1H).

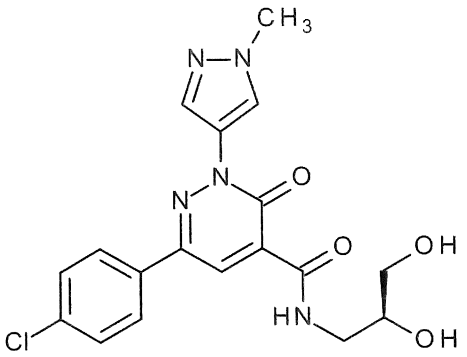
HPLC bất đối xứng: Rt = 4,88 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak AD-H 3 µm 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: axetonitril (0,1% thể tích dietylamin) / etanol 90:10,, lưu lượng 1,4 ml/phút, quét DAD: 254 nm

Quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ = 6,2° +/- 0,31° (c=1,00, metanol).

Ví dụ 27

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



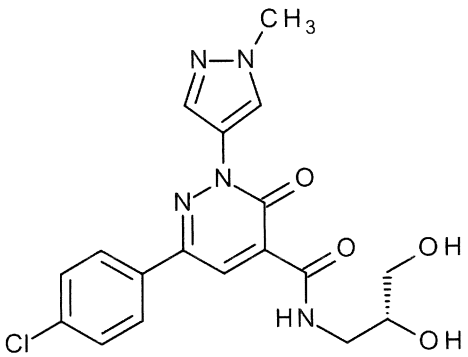
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). (2S)-3-Aminopropan-1,2-diol (27,5 mg, 0,30 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,118 ml, 0,68 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 132 µL, 50% trong DMF, 227 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 21,5 mg (35%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,30 - 3,36 (m, 1H và tín hiệu nước), 3,38 - 3,44 (m, 1H), 3,58 - 3,67 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,70 (t, 1H), 5,03 (d, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,08 - 8,13 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,63 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -5,5° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 28

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



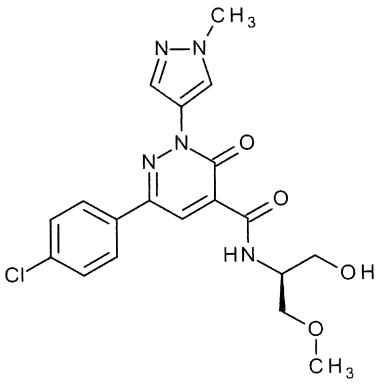
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). (2R)-3-Aminopropan-1,2-diol (27,5 mg, 0,30 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,118 ml, 0,68 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 132 µL, 50% trong DMF, 227 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 17,5 mg (29%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,21 - 3,30 (m, 1H), 3,30 - 3,36 (m, 1H và tín hiệu nước), 3,38 - 3,44 (m, 1H), 3,58 - 3,67 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,70 (t, 1H), 5,03 (d, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,08 - 8,13 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,63 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +14,3° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 29

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



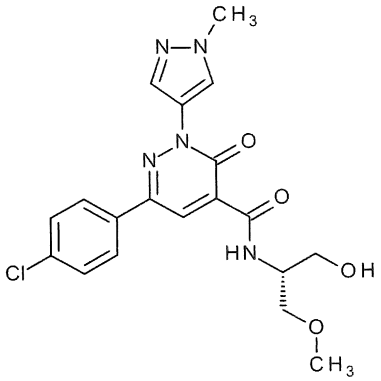
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). (2S)-2-Amino-3-metoxypropan-1-ol (31,8 mg, 0,30 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,118 ml, 0,68 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 132 µL, 50% trong DMF, 227 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-

Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 33 mg (52%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,30 (s, 3H), 3,44 - 3,61 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,10 - 4,19 (m, 1H), 4,99 (t, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,08 - 8,12 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,64 (d, 1H).

Ví dụ 30

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

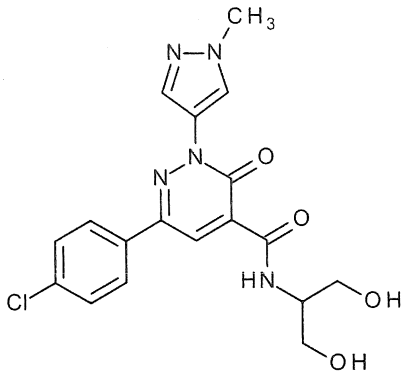


Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). (2R)-2-Amino-3-metoxypropan-1-ol (31,8 mg, 0,30 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,118 ml, 0,68 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 132 µL, 50% trong DMF, 227 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 26 mg (41%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,30 (s, 3H), 3,44 - 3,61 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,10 - 4,19 (m, 1H), 4,99 (t, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,08 - 8,12 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,64 (d, 1H).

Ví dụ 31

6-(4-clophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

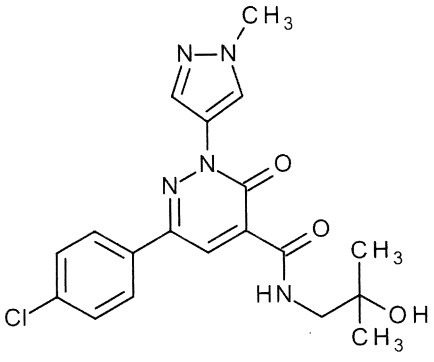


Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). 2-Aminopropan-1,3-diol (27,5 mg, 0,30 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,118 ml, 0,68 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 132 µL, 50% trong DMF, 227 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 29 mg (48%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,47 - 3,54 (m, 2H), 3,57 - 3,63 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 4,89 (t, 2H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,07 - 8,13 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,63 (d, 1H).

<u>Ví dụ 32</u>

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

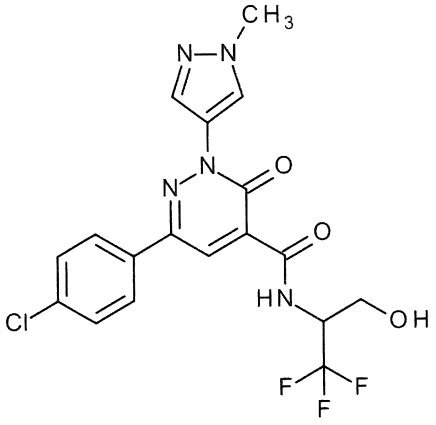


Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). 1-Amino-2-metylpropan-2-ol (27 mg, 0,30 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,118 ml, 0,68 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 132 µL, 50% trong DMF, 227 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 20 mg (33%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 3,32 - 3,35 (m, 2H và tín hiệu nước), 3,93 (s, 3H), 4,70 (s, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,07 - 8,13 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,65 (t, 1H).

Ví dụ 33

6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2RS)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

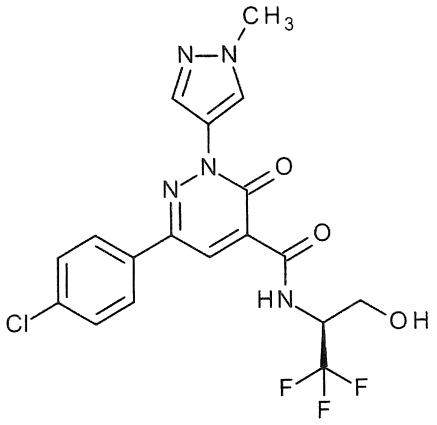


Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,30 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,3 ml). (2RS)-2-Amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1) (100 mg, 0,61 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (342 µL, 1,97 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 265 µL, 50% trong DMF, 454 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 35 mg (26%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,81 - 3,88 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 5,45 - 5,49 (m, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,10 - 8,14 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,12 (d, 1H).

Ví dụ 34

(-)-6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2RS)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (27,7 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm, pha động: đẳng dòng (82:18) cacbon dioxit / 2-propanol, 100 ml/phút, nhiệt độ 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), UV: 254 nm) để tạo ra 14 mg (51%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,81 - 3,88 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 5,47 (br s, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 8,09 - 8,15 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,12 (d, 1H).

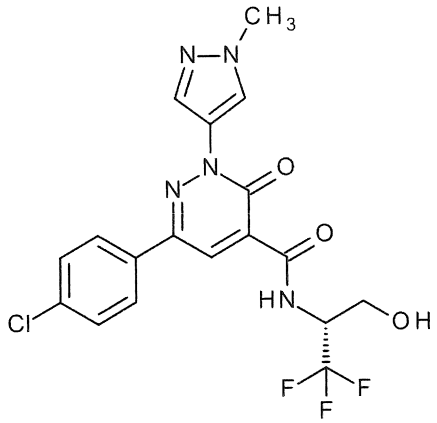
HPLC bất đối xứng: Rt = 2,54 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260: Chiralpak IB 5µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: cacbon dioxit / 2-propanol, đẳng dòng: 82:18, lưu lượng: 4 ml/phút, nhiệt độ: 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), UV: 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = -34,5° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 35

(+)-6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2RS)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (27,7 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm, pha động: đẳng dòng (82:18) cacbon dioxit / 2-propanol, 100 ml/phút, nhiệt độ 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), UV: 254 nm) để tạo ra 14 mg (51%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,84 (dt, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,81 - 4,94 (m, 1H), 5,47 (t, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,10 - 8,15 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,12 (d, 1H).

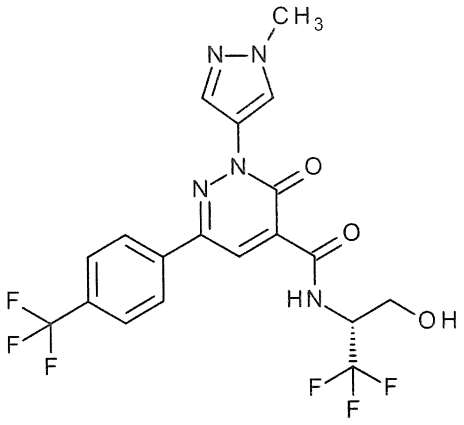
HPLC bất đối xứng: Rt = 3,61 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260: Chiralpak IB 5µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: cacbon dioxit / 2-propanol, đẳng dòng: 82:18, lưu lượng: 4 ml/phút, nhiệt độ: 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), UV: 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = +40,1° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 36

2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



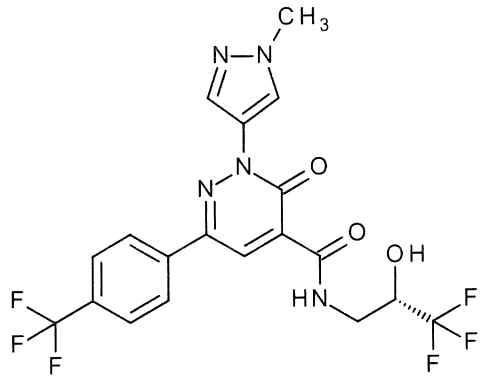
Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,137 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2R)-2-Amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1) (35,5 mg, 0,215 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,108 ml, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 207 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient, hai lần) để tạo ra 10,9 mg (17%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,69 - 3,77 (m, 1H), 3,82 - 3,88 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,88 (dt, 1H), 5,48 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,10 (d, 1H).

Ví dụ 37

2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



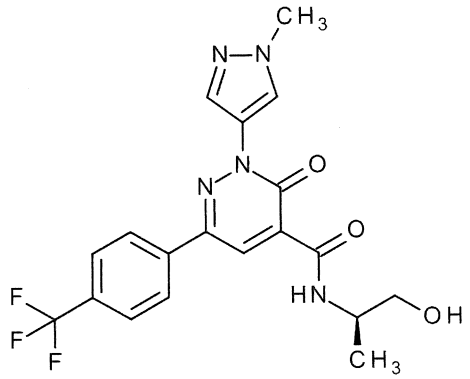
2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit (50 mg, 0,137 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-3-Amino-1,1,1-triflopropan-2-ol (35,5 mg, 0,262 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,108 ml, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 207 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient, hai lần) để tạo ra 12,7 mg (19%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,46 - 3,54 (m, 1H), 3,74 - 3,82 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,72 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -4,1° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 38

(-)-N-[(2R)-1-Hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,137 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2R)-2-Aminopropan-1-ol (21 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,108 ml, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 207 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không và tinh chế

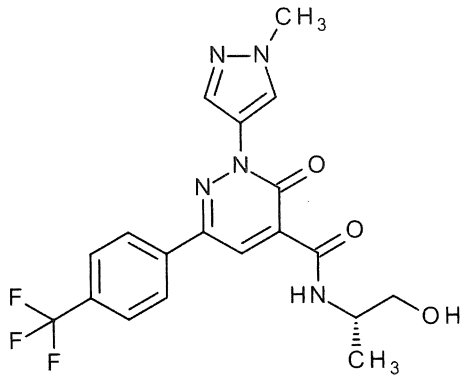
bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient, hai lần) để tạo ra 12,5 mg (21%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,01 - 4,11 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,52 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -14,0° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 39

(+)-N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



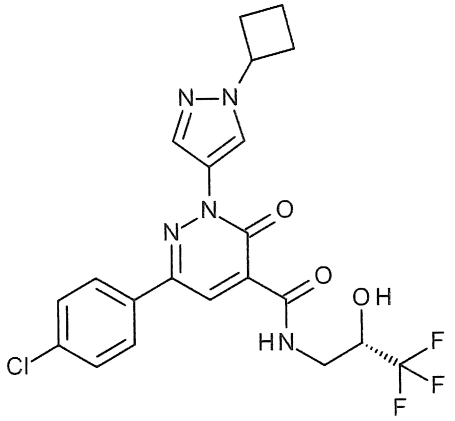
Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (45 mg, 0,124 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-2-Aminopropan-1-ol (18,6 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,097 ml, 0,56 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 108 µL, 50% trong DMF, 185 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient, hai lần) để tạo ra 10 mg (19%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,01 - 4,11 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,52 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +30,0° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 40

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



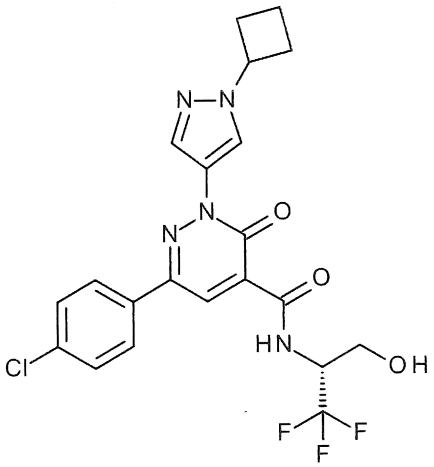
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,135 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-3-Amino-1,1,1-triflopropan-2-ol (35 mg, 0,27 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,106 ml, 0,61 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 118 µL, 50% trong DMF, 202 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient, hai lần) để tạo ra 23 mg (35%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,75 - 1,86 (m, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 2H), 2,46 - 2,58 (m, 2H và DMSO tín hiệu), 3,49 (ddd, 1H), 3,77 (ddd, 1H), 4,19 - 4,24 (m, 1H), 4,91 - 5,01 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,08 - 8,13 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,73 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -2,7° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 41

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



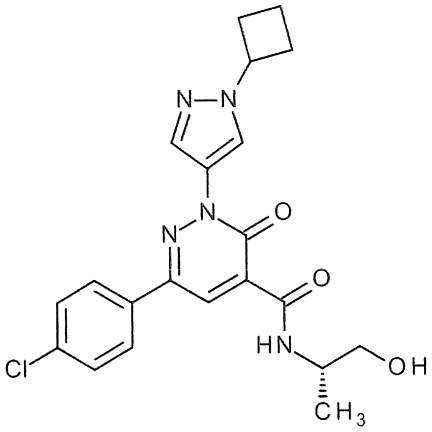
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (45 mg, 0,121 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2R)-2-Amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1) (40 mg, 0,24 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,137 ml, 0,79 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 106 µL, 50% trong DMF, 182 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient, hai lần) để tạo ra 22 mg (38%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,75 - 1,88 (m, 2H), 2,36 - 2,45 (m, 2H), 2,46 - 2,60 (m, 2H và DMSO tín hiệu), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,85 (dt, 1H), 4,81 - 5,02 (m, 2H), 5,47 (t, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 8,10 - 8,15 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,09 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +36,7° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 42

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



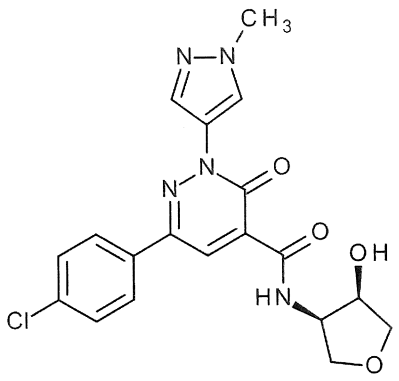
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (47 mg, 0,127 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-2-Aminopropan-1-ol (19 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (99,3 µL, 0,57 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 111 µL, 50% trong DMF, 190 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được cô under vaccum và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient, DAD: 210-400 nm) để tạo ra 15,5 mg (29%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,18 (d, 3H), 1,75 - 1,89 (m, 2H), 2,36 - 2,45 (m, 2H), 2,46 - 2,59 (m, 2H và DMSO tín hiệu), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 4,90 - 5,00 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,52 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +20,5° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 43

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

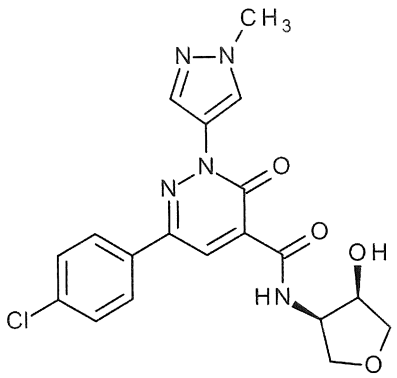


Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 126,6 mg cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 344,9 mg HATU, 0,32 ml etyldiisopropylamin và 4 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3,1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 127 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,47 (t, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,94 - 3,98 (m, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 4,26 - 4,33 (m, 1 H), 4,34 - 4,44 (m, 1 H), 5,70 (d, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 8,06 - 8,11 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 9,90 (d, 1 H).

Ví dụ 44

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

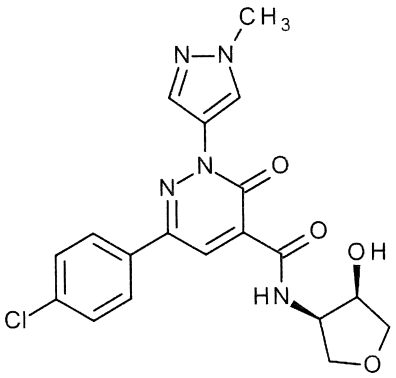


Tiến hành tách bằng HPLC 127 mg 6-(4-clophenyl)-N-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 43) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IE 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete; dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 280 nm) tạo ra 48 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,46 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IE 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 280 nm)

Ví dụ 45

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

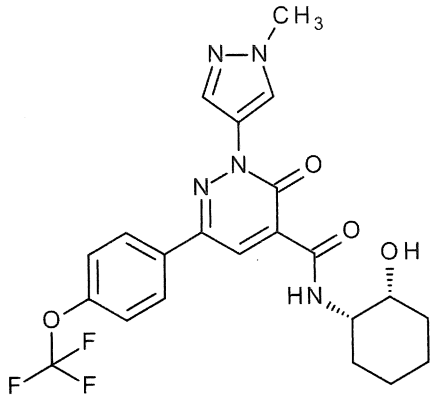


Tiến hành tách 127 mg 6-(4-clophenyl)-N-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 43), theo ví dụ 44, tạo ra bổ sung 46 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,02 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IE 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 280 nm).

Ví dụ 46

N-[(1S,2R)-2-Hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

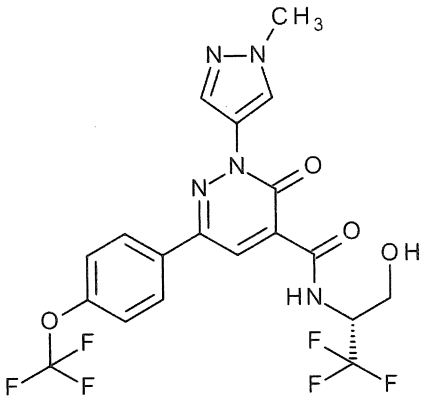


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 63 mg (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (1:1), 150 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1,5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 42 mg N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,27 - 1,40 (m, 2 H), 1,49 - 1,76 (m, 6 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,93 (m, 4 H), 4,90 (d, 1 H), 7,47 - 7,58 (m, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 8,17 - 8,22 (m, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 9,72 (d, 1 H).

Ví dụ 47

2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

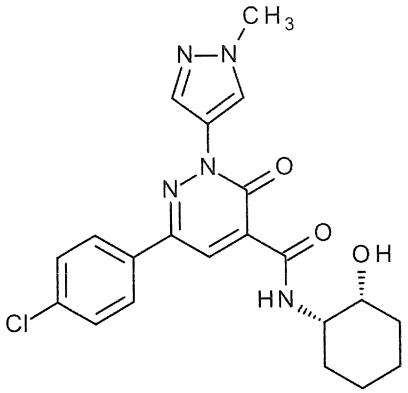


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 65,3 mg (2R)-2-amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1), 150 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1,5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 56 mg 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 4,81 - 4,96 (m, 1 H), 5,47 (t, 1 H), 7,36 - 7,54 (m, 2 H), 8,13 (d, 1 H), 8,17 - 8,31 (m, 2 H), 8,60 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 10,12 (d, 1 H).

Ví dụ 48

6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

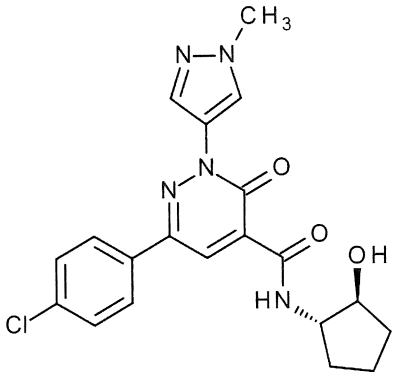


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 44 mg (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (1:1), 105 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 43 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,28 - 1,41 (m, 2 H), 1,49 - 1,76 (m, 6 H), 3,80 (br s, 1 H), 3,93 (s, 4 H), 4,90 (br d, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 8,06 - 8,10 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,72 (d, 1 H).

Ví dụ 49

6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

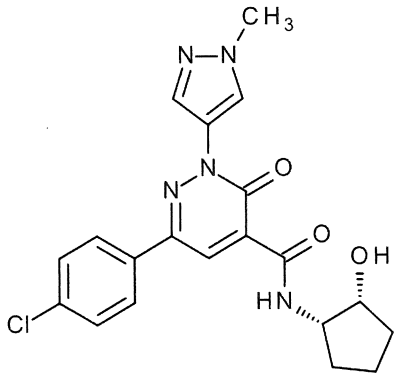


Dung dịch chứa 128 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (46%), 50 mg (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 135 mg HATU, 0,13 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 3 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,38 - 1,58 (m, 2 H), 1,60 - 1,79 (m, 2 H), 1,80 - 1,89 (m, 1 H), 2,03 - 2,18 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,94 - 3,99 (m, 1 H), 3,99 - 4,07 (m, 1 H), 4,97 (d, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 2 H), 8,07 - 8,14 (m, 3 H), 8,52 - 8,60 (m, 2 H), 9,44 (d, 1 H).

Ví dụ 50

6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



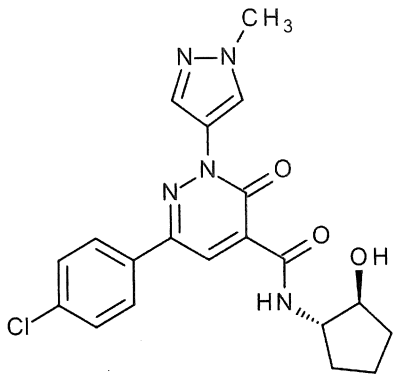
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (61%), 38,5 mg (1R,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 105 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Waters

Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 16 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,50 - 1,67 (m, 3 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 4,02 - 4,15 (m, 2 H), 5,05 (br s, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 8,07 - 8,13 (m, 3 H), 8,55 - 8,58 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,77 (d, 1 H).

Ví dụ 51

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

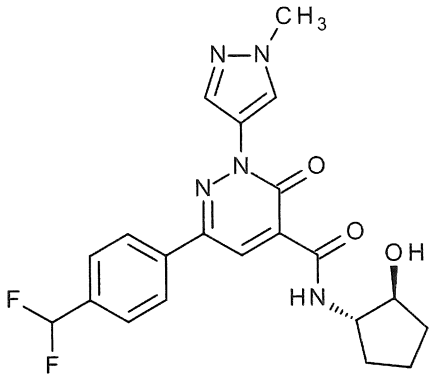


Dung dịch chứa 65 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 56 mg (trans)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 149,5 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1,2 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 56 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,41 - 1,57 (m, 2 H), 1,61 - 1,78 (m, 2 H), 1,80 - 1,91 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,94 - 3,99 (m, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 4,97 (d, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 2 H), 8,08 - 8,13 (m, 3 H), 8,53 - 8,58 (m, 2 H), 9,44 (d, 1 H).

Ví dụ 52

6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

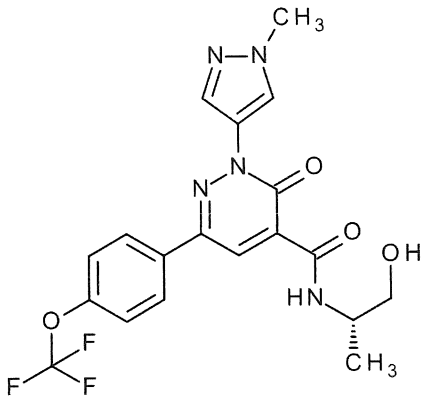


Dung dịch chứa 47 mg Hợp chất trung gian axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 37,4 mg (trans)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 103 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 41 mg 6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,42 - 1,57 (m, 2 H), 1,61 - 1,80 (m, 2 H), 1,81 - 1,92 (m, 1 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,94 - 3,99 (m, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 4,97 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,22 (d, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,44 (d, 1 H).

Ví dụ 53

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

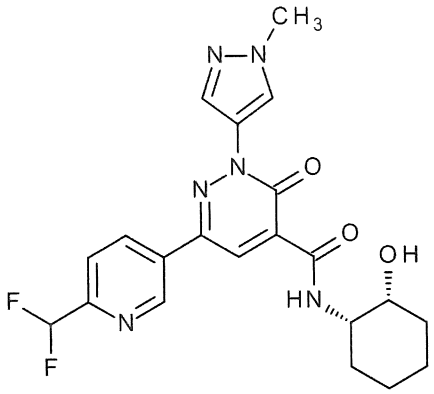


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 65,3 mg (S)-(+)-2-amino-1-propanol, 150 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1,5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 53 mg N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,19 (d, 3 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,00 - 4,13 (m, 1 H), 4,96 (t, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,16 - 8,24 (m, 2 H), 8,57 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,53 (d, 1 H).

Ví dụ 54

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

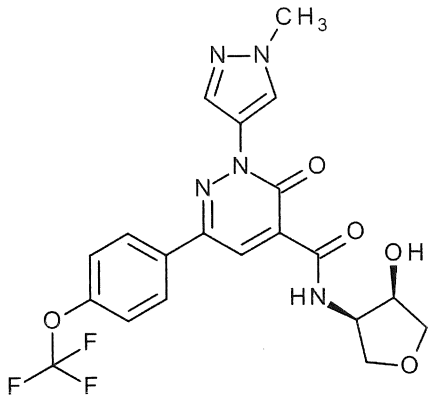


Dung dịch chứa 55 mg Hợp chất trung gian axit 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 50,5 mg (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (1:1), 120 mg HATU, 0,11 ml etyldiisopropylamin và 1,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 39 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,35 (br d, 2 H), 1,51 - 1,75 (m, 6 H), 3,81 (br s, 1 H), 3,93 (m, 4 H), 4,92 (d, 1 H), 7,07 (t, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,66 (dd, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 9,36 (d, 1 H), 9,70 (d, 1 H).

Ví dụ 55

N-[(cis)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

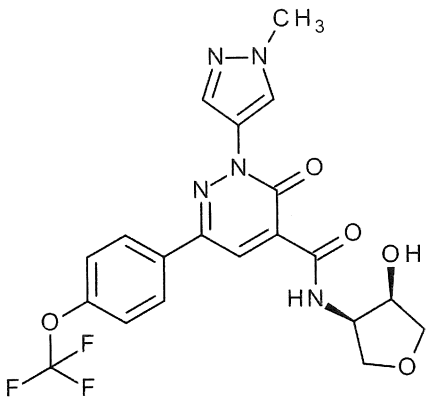


Dung dịch chứa 153 mg Hợp chất trung gian axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 112,3 mg cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 306 mg HATU, 0,28 ml etyldiisopropylamin và 4 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 120 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,48 (t, 1 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,94 - 3,98 (m, 1 H), 4,01 (t, 1 H), 4,26 - 4,33 (m, 1 H), 4,34 - 4,44 (m, 1 H), 5,70 (d, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,90 (d, 1 H).

Ví dụ 56

N-[(cis)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

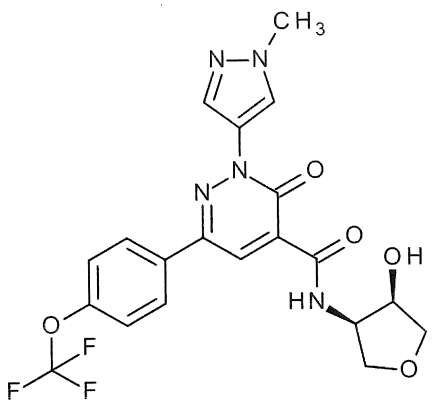


Tiến hành tách bằng HPLC 115 mg rac- N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 55) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IE 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete; dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 280 nm) tạo ra 42 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,76 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IE 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 280 nm)

Ví dụ 57

N-[(cis)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

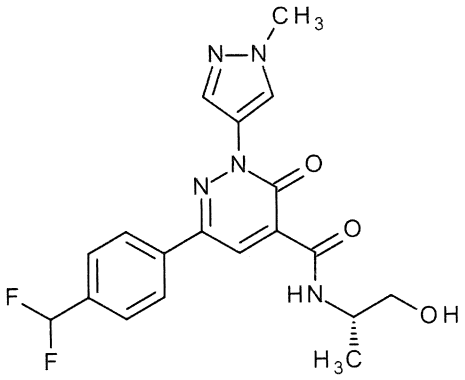


Tiến hành tách bằng HPLC 115 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 55) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IE 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete; dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 280 nm) tạo ra 42 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflo-metoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,19 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IE 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 280 nm).

Ví dụ 58

6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

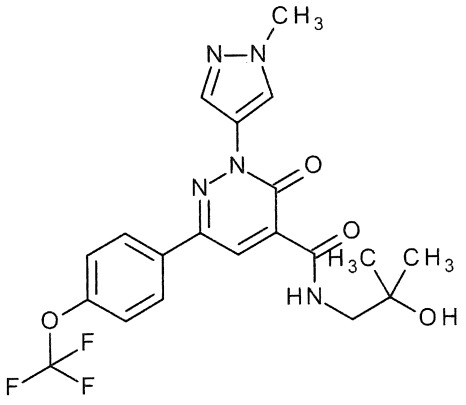


Dung dịch chứa 47 mg Hợp chất trung gian 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 20,4 mg (2S)-2-aminopropan-1-ol, 103 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Một lượng 50 mg HATU, 0,05 ml etyldiisopropylamin, 1 mg 4-dimetylaminopyridin và 10 mg (2S)-2-aminopropan-1-ol nữa được bổ sung tiếp theo là, khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 41 mg 6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,19 (d, 3 H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,99 - 4,12 (m, 1 H), 4,96 (t, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,22 (d, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,53 (d, 1 H).

Ví dụ 59

N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



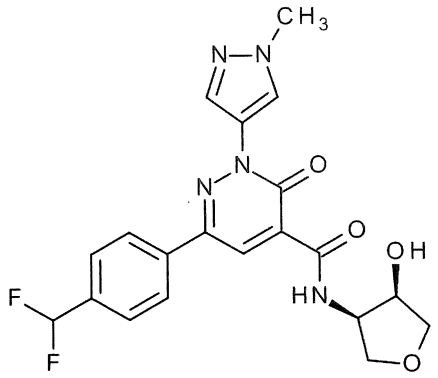
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 51 mg 1-amino-2-metyl-propan-2-ol hydroclorua (1:1), 150 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1,2 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1,5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị:

Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 56 mg N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,15 (s, 6 H), 3,33 (d, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 4,70 (s, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 2 H), 8,12 (d, 1 H), 8,16 - 8,23 (m, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 9,65 (t, 1 H).

Ví dụ 60

6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

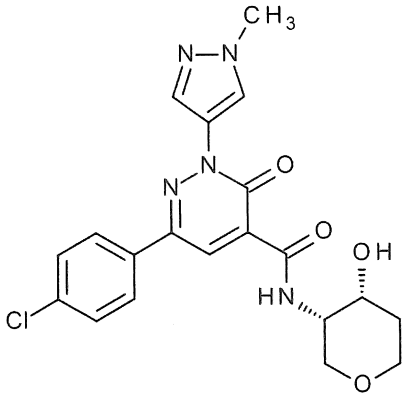


Dung dịch chứa 47 mg Hợp chất trung gian axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 38 mg cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 103 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 38 mg 6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,48 (t, 1 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,94 - 3,98 (m, 1 H), 4,02 (t, 1 H), 4,27 - 4,33 (m, 1 H), 4,34 - 4,43 (m, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,21 (d, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,90 (d, 1 H).

Ví dụ 61

1,5-Anhydro-2-({[6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]cacbonyl}amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol

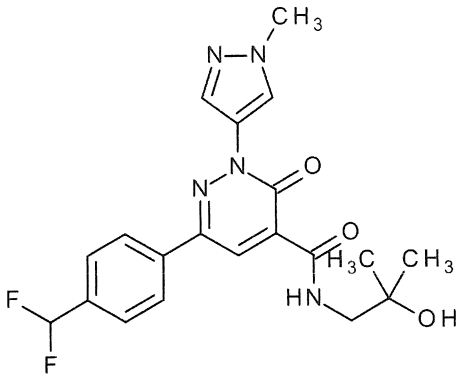


Dung dịch chứa 95 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 56 mg (3S,4R)-3-aminooxan-4-ol hydroclorua (1:1), 133,3 mg HATU, 0,12 ml etyldiisopropylamin và 1,6 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 30 mg 1,5-anhydro-2-({[6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]cacbonyl}amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,73 - 1,85 (m, 1 H), 3,48 - 3,60 (m, 3 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,94 - 3,98 (m, 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 5,24 (d, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 2 H), 8,07 - 8,13 (m, 3 H), 8,55 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 9,76 (d, 1 H).

Ví dụ 62

6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

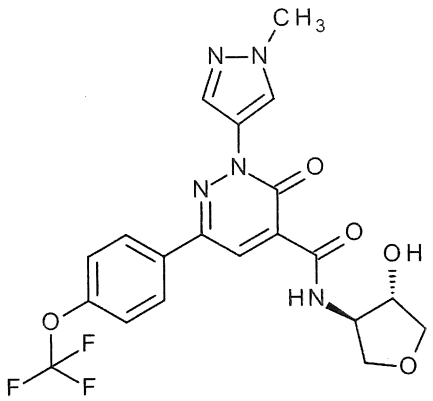


Dung dịch chứa 47 mg Hợp chất trung gian axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 24 mg 1-amino-2-metyl propan-2-ol, 103 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 27 mg 6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, diclometan-d_2) δ [ppm] = 1,13 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 4,68 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,71 (d, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,62 (t, 1H).

Ví dụ 63

N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

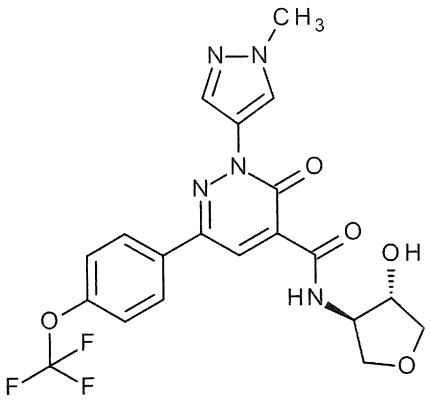


Dung dịch chứa 122 mg Hợp chất trung gian axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 89,6 mg trans-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 244 mg HATU, 0,22 ml etyldiisopropylamin và 3 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 41 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,56 (dd, 1 H), 3,68 (dd, 1 H), 3,90 - 3,95 (m, 4 H), 3,99 (dd, 1 H), 4,15 - 4,22 (m, 1 H), 4,23 - 4,29 (m, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 2 H), 8,56 - 8,59 (m, 2 H), 9,56 (d, 1 H).

Ví dụ 64

N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

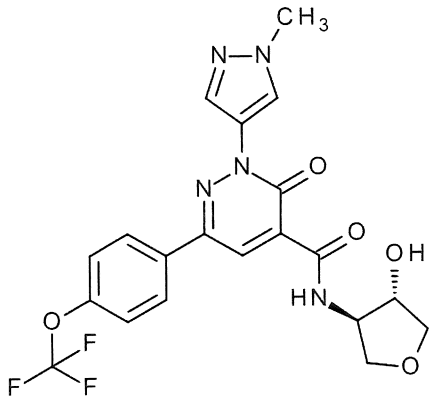


Tiến hành tách bằng HPLC 39 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 63) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IE 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete; dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 280 nm) tạo ra 16 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,91 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IE 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 280 nm)

Ví dụ 65

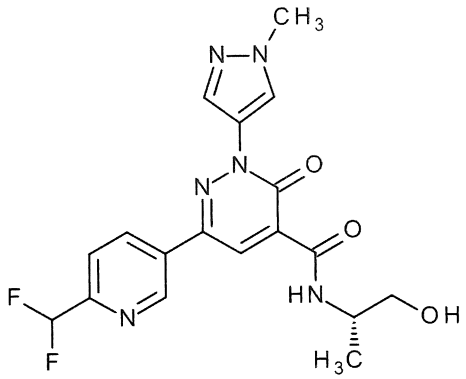
N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2



Tiến hành tách 38 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 63), theo ví dụ 64, tạo ra bổ sung 15 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2. HPLC bất đối xứng: Rt = 2,33 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IE 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 280 nm).

Ví dụ 66

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

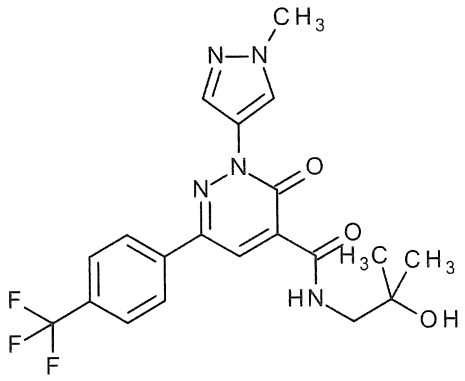


Dung dịch chứa 55 mg Hợp chất trung gian axit 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 23,8 mg (S)-(+)-2-amino-1-propanol, 120 mg HATU, 0,11 ml etyldiisopropylamin và 1,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 90% / B 10% → A 50% / B 50%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 22 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,19 (d, 3 H), 3,43 - 3,51 (m, 2 H và tín hiệu nước), 3,93 (s, 3 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 5,00 (t, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,66 (dd, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 9,35 (d, 1 H), 9,50 (d, 1 H).

Ví dụ 67

N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

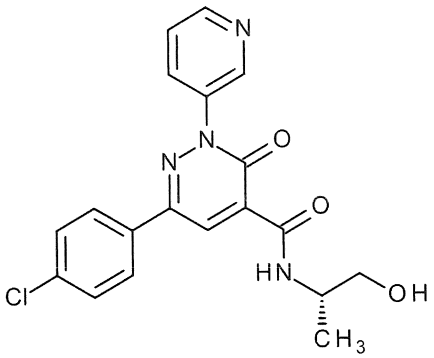


2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit (50 mg, 0,137 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). 1-Amino-2-metylpropan-2-ol (24,5 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,108 ml, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 207 µmol) được bổ sung liên tiếp. Sau khi khuấy trong 5,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng 1-amino-2-metylpropan-2-ol (12,5 mg, 0,14 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (72 µL, 0,41 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 80 µL, 50% trong DMF, 137 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient, hai lần) để tạo ra 8 mg (13%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 3,31 - 3. 36 (m, 2H và tín hiệu nước), 3,94 (s, 3H), 4,71 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,63 (t, 1H).

Ví dụ 68

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



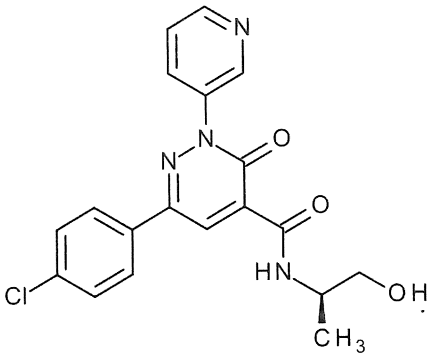
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,6 ml). (2S)-2-Aminopropan-1-ol (32,1 mg, 0,43 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 187 µL, 50% trong DMF, 320 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 31 mg (38%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,16 (d, 3H), 3,39 - 3,49 (m, 2H), 3,98 - 4,09 (m, 1H), 4,94 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (ddd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,16 (ddd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,41 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +13,8° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 69

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



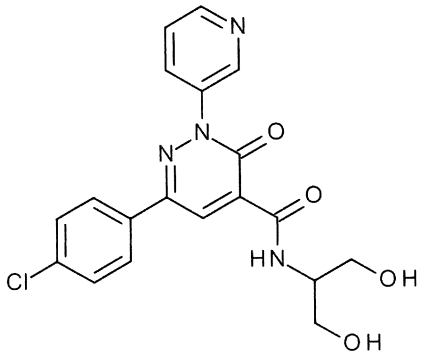
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,6 ml). (2R)-2-Aminopropan-1-ol (32,1 mg, 0,43 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 187 µL, 50% trong DMF, 320 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 29 mg (35%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,16 (d, 3H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,98 - 4,09 (m, 1H), 4,94 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,16 (ddd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,69 (br d, 1H), 8,91 (br s, 1H), 9,41 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -5,5° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 70

6-(4-clophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

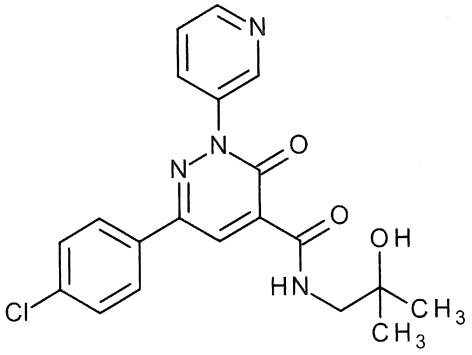


Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,6 ml). 2-Aminopropan-1,3-diol (38,9 mg, 0,43 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 187 µL, 50% trong DMF, 320 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 39 mg (46%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,44 - 3,52 (m, 2H), 3,54 - 3,61 (m, 2H), 3,92 - 4,00 (m, 1H), 4,87 (t, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,16 (ddd, 1H), 8,66 - 8,73 (m, 2H), 8,91 (br s, 1H), 9,51 (d, 1H).

Ví dụ 71

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

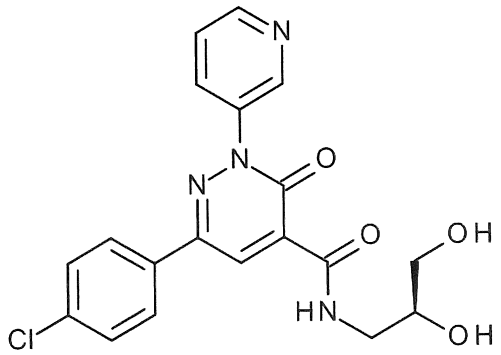


Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,6 ml). 1-Amino-2-metylpropan-2-ol (38,1 mg, 0,43 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 187 µL, 50% trong DMF, 320 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 27 mg (32%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 6H), 3,31 (d, 2H), 4,67 (s, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (ddd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,52 (t, 1H).

Ví dụ 72

(-)-6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



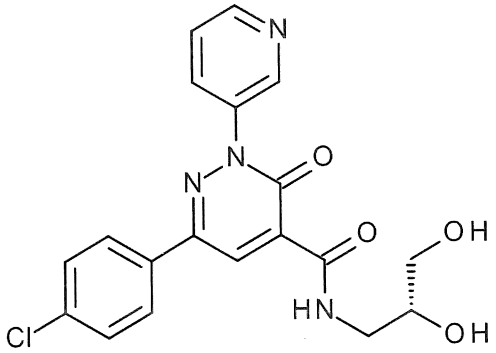
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,6 ml). (2S)-3-Aminopropan-1,2-diol (38,9 mg, 0,43 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 187 µL, 50% trong DMF, 320 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 34 mg (40%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,19 - 3,32 (m, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 5,00 (d, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 8,01 (d, 2H), 8,14 - 8,19 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 8,92 (br s, 1H), 9,51 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -10,0° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 73

(+)-6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



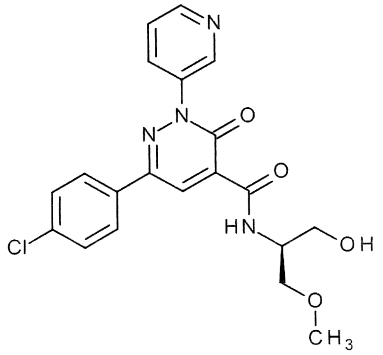
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,6 ml). (2R)-3-Aminopropan-1,2-diol (38,9 mg, 0,43 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 187 µL, 50% trong DMF, 320 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 26 mg (30%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,19 - 3,32 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 5,00 (d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (ddd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,51 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +20,2° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 74

(+)-6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



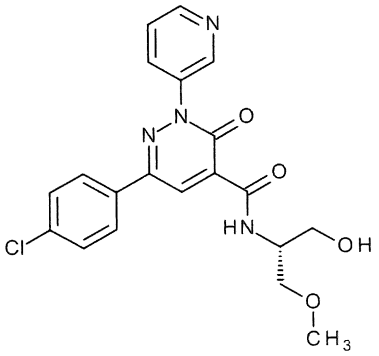
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,6 ml). (2S)-2-Amino-3-metoxypropan-1-ol (44,9 mg, 0,43 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 187 µL, 50% trong DMF, 320 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 40 mg (30%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,41 - 3,58 (m, 4H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,16 (ddd, 1H), 8,66 - 8,73 (m, 2H), 8,91 (br s, 1H), 9,51 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +2,2° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 75

(-)-6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



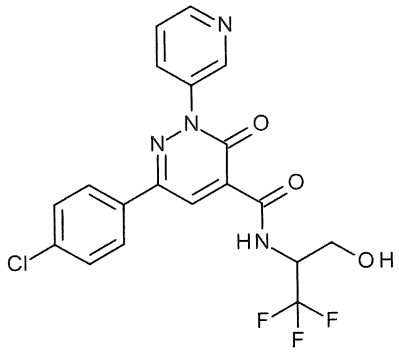
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg, 0,21 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,6 ml). (2R)-2-Amino-3-metoxypropan-1-ol (44,9 mg, 0,43 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,167 ml, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 187 µL, 50% trong DMF, 320 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 40 mg (30%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,41 - 3,59 (m, 4H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (br dd, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,16 (br d, 1H), 8,66 - 8,75 (m, 2H), 8,91 (br s, 1H), 9,51 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -6,1° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 76

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

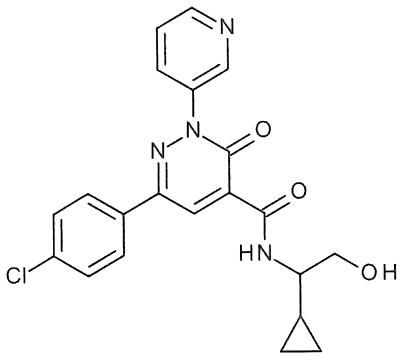


Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,31 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,3 ml). (2RS)-2-Amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1) (101 mg, 0,61 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,345 ml, 1,98 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 267 µL, 50% trong DMF, 458 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 33 mg (25%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,65 - 3,73 (m, 1H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 4,79 - 4,92 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,64 (br dd, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,18 (br d, 1H), 8,63 - 8,79 (s, 2H), 8,93 (br s, 1H), 9,97 (d, 1H).

Ví dụ 77

6-(4-clophenyl)-N-[(1RS)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

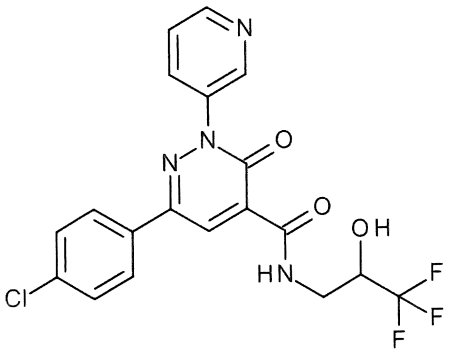


Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,31 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,3 ml). (2RS)-2-Amino-2-xyclopropyletanol hydroclorua (1:1) (84 mg, 0,61 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,345 ml, 1,98 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 267 µL, 50% trong DMF, 458 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 37,5 mg (30%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,26 - 0,50 (m, 4H), 1,03 - 1,13 (m, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,70 (br d, 1H), 8,92 (br s, 1H), 9,53 (d, 1H).

Ví dụ 78

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



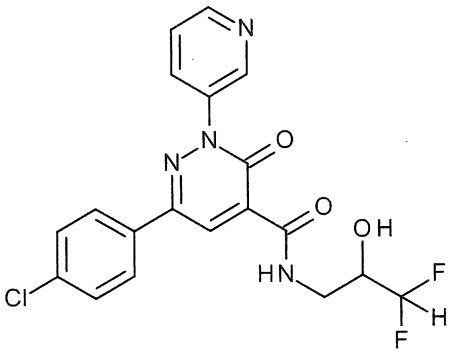
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,31 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,3 ml). (2RS)-3-Amino-1,1,1-

triflopropan-2-ol (78,8 mg, 0,61 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,239 ml, 1,37 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 267 µL, 50% trong DMF, 458 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 23 mg (23%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,71 - 3,79 (m, 1H), 4,17 - 4,28 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,66 - 8,73 (m, 2H), 8,92 (br s, 1H), 9,61 (t, 1H).

Ví dụ 79

6-(4-clophenyl)-N-[(2RS)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

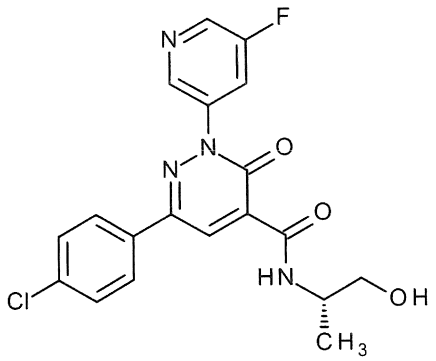


Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,31 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,3 ml). (2RS)-3-Amino-1,1-diflopropan-2-ol hydroclorua (1:1) (90 mg, 0,61 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,345 ml, 1,98 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 267 µL, 50% trong DMF, 458 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 28,3 mg (22%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,66 (dt, 1H), 3,78 - 3,91 (m, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,64 (br dd, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,17 (br d, 1H), 8,64 - 8,75 (m, 2H), 8,93 (br s, 1H), 9,54 (t, 1H).

Ví dụ 80

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



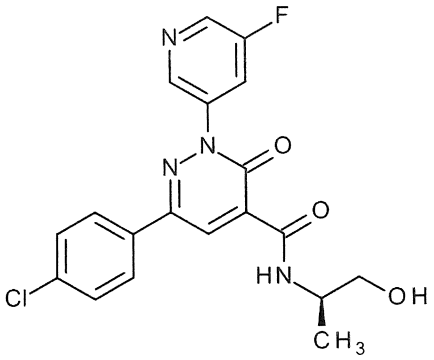
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-2-Aminopropan-1-ol (18 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,113 ml, 0,65 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 31 mg (51%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,16 (d, 3H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,95 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 8,25 (dt, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 9,34 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +9,5° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 81

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



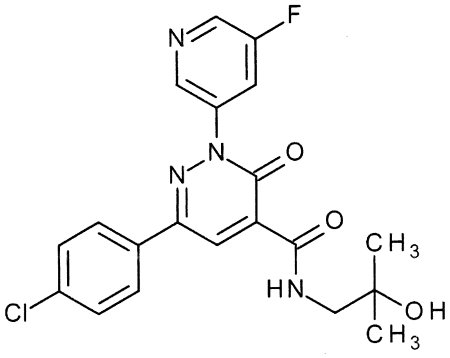
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2R)-2-Aminopropan-1-ol (18 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,113 ml, 0,65 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 27 mg (46%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,95 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 8,25 (dt, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 9,34 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -8,9° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 82

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

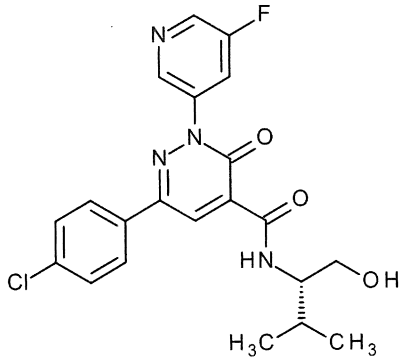


Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). 1-Amino-2-metylpropan-2-ol (22 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,113 ml, 0,65 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 35 mg (58%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 6H), 3,32 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 8,25 (dt, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 9,45 (t, 1H).

Ví dụ 83

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



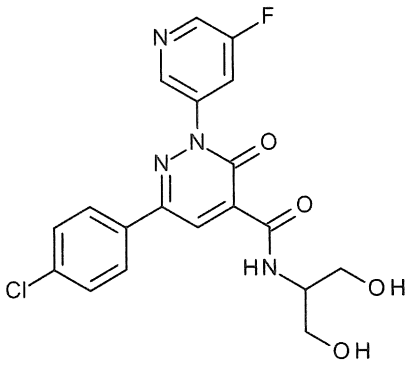
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-2-Amino-3-metylbutan-1-ol (25 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,113 ml, 0,65 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 33 mg (53%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,89 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 1,91 - 2,03 (m, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 3,52 - 3,59 (m, 1H), 3,81 - 3,89 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 8,26 (dt, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 9,30 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -20,2° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 84

6-(4-clophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

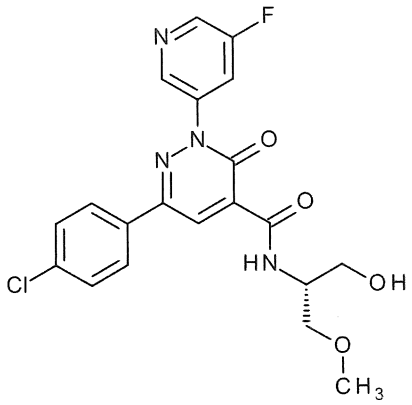


Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). 2-Aminopropan-1,3-diol (22 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,113 ml, 0,65 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 45 mg (74%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,44 - 3,52 (m, 2H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 4,88 (t, 2H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 8,25 (br d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H), 8,87 (br s, 1H), 9,45 (d, 1H).

Ví dụ 85

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



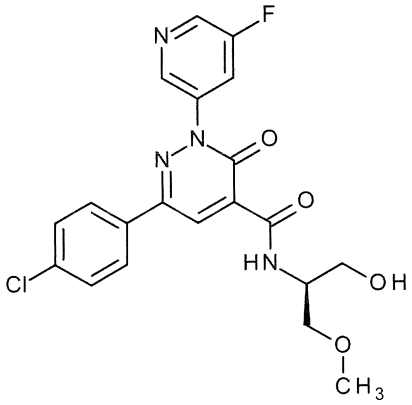
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2R)-2-Amino-3-metoxypropan-1-ol (26 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,113 ml, 0,65 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 40 mg (64%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,42 - 3,58 (m, 4H), 4,09 - 4,17 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 8,25 (ddd, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 9,44 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -0,94° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 86

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



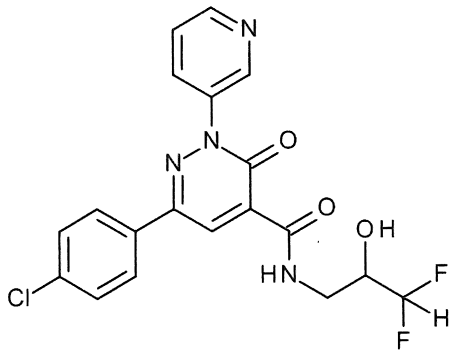
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-2-Amino-3-metoxypropan-1-ol (26 mg, 0,25 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,113 ml, 0,65 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 41 mg (65%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,42 - 3,59 (m, 4H), 4,09 - 4,17 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 8,25 (dt, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 9,44 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +0,47° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 87

(-)-6-(4-clophenyl)-N-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-N-[(2RS)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (23,7 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: YMC Amyloza SA 5µ 250x30mm, pha động: đẳng dòng (1:1) metanol / etanol, 40 ml/phút, UV: 254 nm) để tạo ra 9,4 mg (40%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 1H), 3,78 - 3,91 (m, 1H), 5,94 (dt, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H),

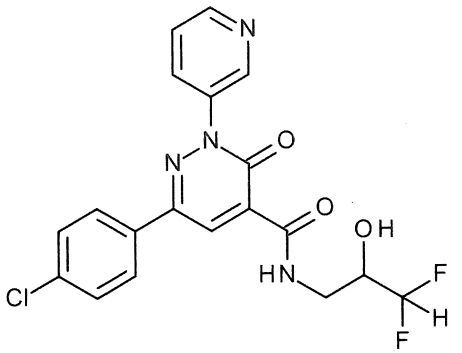
7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,54 (t, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,34 phút
Thiết bị: Agilent HPLC 1260: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: (A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%)) / B: etanol, đẳng dòng: 1:1, lưu lượng: 1,4 ml/phút, nhiệt độ: 25°C, UV: 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = -11,8° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 88

(+)-6-(4-clophenyl)-N-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-N-[(2RS)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (23,7 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: YMC Amyloza SA 5µ 250x30mm, pha động: metanol / etanol, đẳng dòng: 1:1, 40 ml/phút, UV: 254 nm) để tạo ra 9,4 mg (40%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,35 - 3,41 (m, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 1H), 3,78 - 3,91 (m, 1H), 5,94 (dt, 1H), 6,00 (br d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,54 (t, 1H).

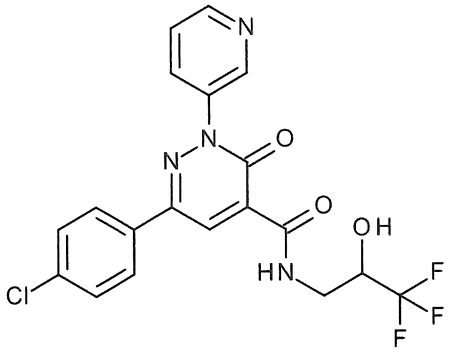
HPLC bất đối xứng: Rt = 4,33 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: (A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%)) / B: etanol, đẳng dòng: 1:1, lưu lượng: 1,4 ml/phút, nhiệt độ: 25°C, UV: 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = +11,0° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 89

(-)-6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (19,3 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: YMC Amyloza SA 5µ 250x30mm, pha động: metanol / etanol, đẳng dòng: 1:1, 40 ml/phút, UV: 254 nm) để tạo ra 7,3 mg (38%) hợp chất nêu ở đề mục này.

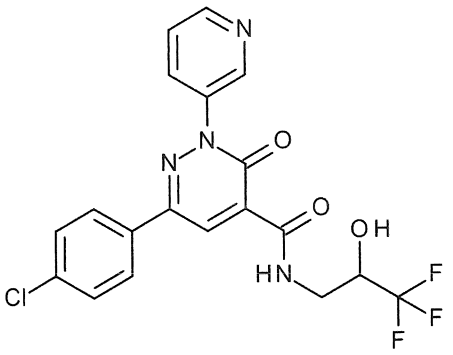
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,48 (ddd, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 4,17 - 4,28 (m, 1H), 6,67 (br s, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,67 - 8,71 (m, 2H), 8,92 (d, 1H), 9,61 (t, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,23 phút
Thiết bị: Agilent HPLC 1260: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: (A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%)) / B: etanol, đẳng dòng: 1:1, lưu lượng: 1,4 ml/phút, nhiệt độ: 25°C, UV: 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13,2° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 90

(+)-6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (19,3 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: YMC Amyloza SA 5µ 250x30mm, pha động: metanol / etanol, đẳng dòng: 1:1, 40 ml/phút, UV: 254 nm) để tạo ra 7,5 mg (39%) hợp chất nêu ở đề mục này.

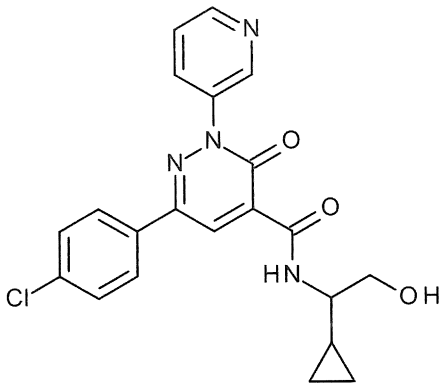
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,48 (ddd, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 6,67 (br d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,67 - 8,72 (m, 2H), 8,92 (d, 1H), 9,61 (t, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,70 phút
Thiết bị: Agilent HPLC 1260: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: (A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%)) / B: etanol, đẳng dòng: 1:1, lưu lượng: 1,4 ml/phút, nhiệt độ: 25°C, UV: 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = +12,7° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 91

(+)-6-(4-clophenyl)-N-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-N-[(1RS)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (32 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: Xenluloza SC 5µ 250x30mm, pha động: metanol / etanol, đẳng dòng: 1:1, 30 ml/phút, UV: 280 nm) để tạo ra 14 mg (47%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,25 - 0,50 (m, 4H), 1,03 - 1,11 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,63 (ddd, 2H), 4,93 (t, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,65 (m, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,53 (d, 1H).

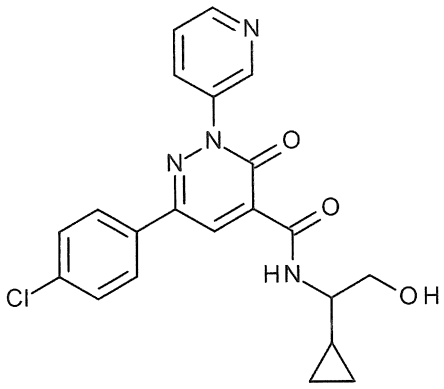
HPLC bất đối xứng: Rt = 1,75 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260: Xenluloza SC 3µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: (A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%)) / B: etanol, đẳng dòng: 1:1, lưu lượng: 1,4 ml/phút, nhiệt độ: 25°C, UV: 280 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = +29,2° (c = 1,00, metanol).

<u>Ví dụ 92</u>

(-)-6-(4-clophenyl)-N-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-N-[(1RS)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (32 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: Xenluloza SC 5µ 250x30mm, pha động: metanol / etanol, đẳng dòng: 1:1, 30 ml/phút, UV: 280 nm) để tạo ra 13 mg (41%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,26 - 0,50 (m, 4H), 1,03 - 1,11 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 2H), 4,93 (t, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (ddd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,53 (d, 1H).

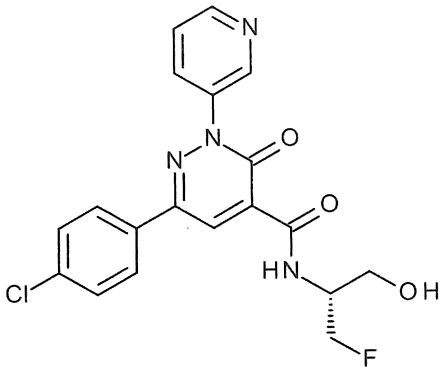
HPLC bất đối xứng: Rt = 2,75 phút

Thiết bị: Agilent HPLC 1260: Xenluloza SC 3µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: (A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%)) / B: etanol, đẳng dòng: 1:1, lưu lượng: 1,4 ml/phút, nhiệt độ: 25°C, UV: 280 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = -26,7° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 93

(+)-6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



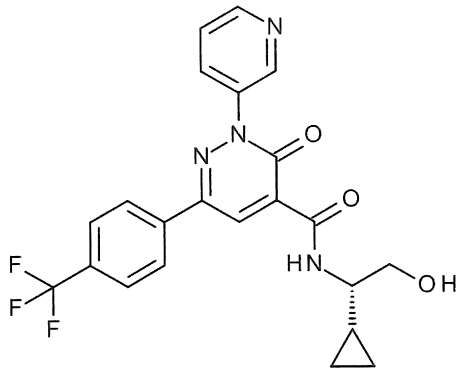
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,15 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2R)-2-Amino-3-flopropan-1-ol hydroclorua (1:1) (36 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (167 µL, 0,96 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 134 µL, 50% trong DMF, 229 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) và RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 3 mg (5%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,48 - 3,56 (m, 1H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 4,18 - 4,32 (m, 1H), 4,46 - 4,55 (m, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 5,16 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,63 (ddd, 1H), 7,99 - 8,04 (m, 2H), 8,16 (ddd, 1H), 8,67 - 8,71 (m, 2H), 8,91 (dd, 1H), 9,59 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +10,0° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 94

N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



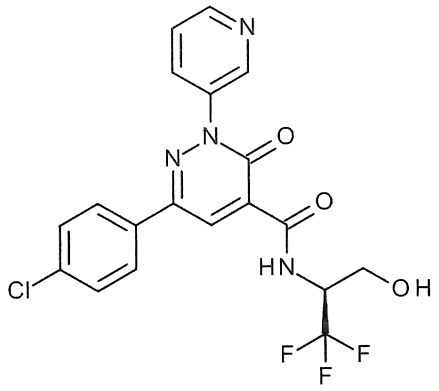
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (150 mg, 0,42 mmol) được hoà tan trong DMF khan (3,0 ml). (2S)-2-Amino-2-xyclopropyletanol hydroclorua (1:1) (114 mg, 0,83 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (470 µL, 2,70 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 364 µL, 50% trong DMF, 624 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra dầu mà tert-butyl metyl ete được bổ sung vào. Hỗn hợp này được được xử lý trong 10 phút bằng siêu âm để thu được chất rắn màu trắng. Dung môi được loại bỏ trong chân không, chất rắn được sấy khô trong chân không ở 50°C qua đêm tạo ra 84 mg (46%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,26 - 0,50 (m, 4H), 1,04 - 1,13 (m, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 3,53 - 3,62 (m, 2H), 4,93 (t, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,16 - 8,24 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,52 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +30,4 (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 95

(-)-6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (29 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm, pha động: đẳng dòng (80:20) cacbon dioxit / 2-propanol, 80 ml/phút, nhiệt độ 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), UV: 254 nm) để tạo ra 12,3 mg (42%) hợp chất nêu ở đề mục này.

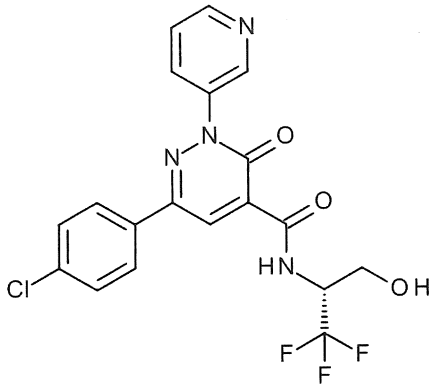
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,66 - 3,73 (m, 1H), 3,82 (dt, 1H), 4,80 - 4,91 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 9,97 (d, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,54 phút
Thiết bị: Agilent HPLC 1260: Chiralpak IB 5µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: cacbon dioxit / 2-propanol, đẳng dòng: 80:20, lưu lượng: 4 ml/phút, nhiệt độ: 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), UV: 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8,5° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 96

(+)-6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (29 mg) được tách bằng HPLC bất đối xứng (cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm, pha động: đẳng dòng (80:20) cacbon dioxit / 2-propanol, 80 ml/phút, nhiệt độ 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), UV: 254 nm) để tạo ra 11,5 mg (40%) hợp chất nêu ở đề mục này.

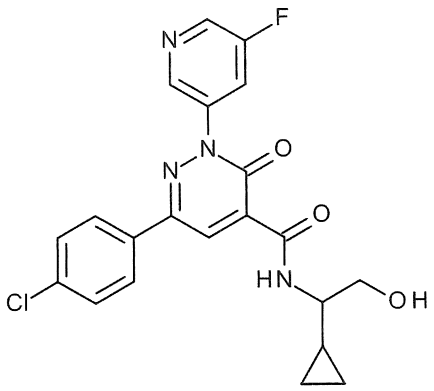
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,65 - 3,73 (m, 1H), 3,82 (dt, 1H), 4,80 - 4,91 (m, 1H), 5,44 (t, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 9,97 (d, 1H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,40 phút
Thiết bị: Agilent HPLC 1260: Chiralpak IB 5µ 100x4,6 mm; dung môi rửa giải: cacbon dioxit / 2-propanol, đẳng dòng: 80:20, lưu lượng: 4 ml/phút, nhiệt độ: 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), UV: 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = +14,4° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 97

6-(4-clophenyl)-N-[(1RS)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

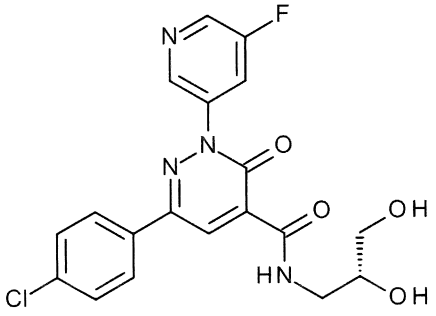


Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,29 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,2 ml). (2RS)-2-Amino-2-xyclopropyletanol hydroclorua (1:1) (80 mg, 0,58 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (328 µL, 1,88 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 254 µL, 50% trong DMF, 434 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 43,8 mg (35%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,26 - 0,50 (m, 4H), 1,03 - 1,13 (m, 1H), 3,40 - 3,47 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 2H), 4,93 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 8,26 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 9,47 (t, 1H).

Ví dụ 98

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,145 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). (2R)-3-

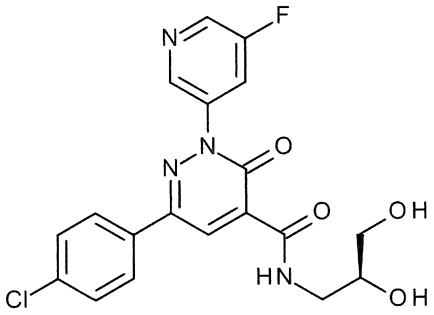
Aminopropan-1,2-diol (26,4 mg, 0,29 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (164 µL, 0,94 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để thu được 19,2 mg (32%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,19 - 3,43 (m, 3H và tín hiệu nước), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 4,69 (br s, 1H), 5,00 (br s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 8,25 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 9,44 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +13,4° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 99

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



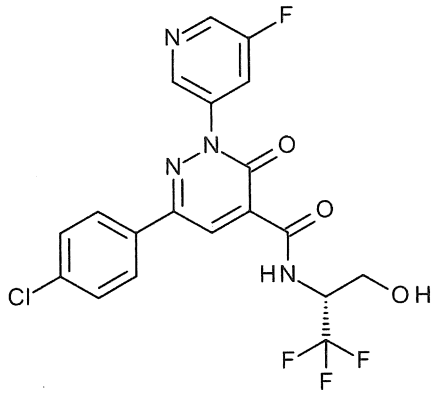
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,145 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). (2S)-3-Aminopropan-1,2-diol (26,4 mg, 0,29 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (164 µL, 0,94 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 9,2 mg (15%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,20 - 3,43 (m, 3H và tín hiệu nước), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 4,69 (br t, 1H), 5,01 (br d, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,02 - 8,06 (m, 2H), 8,25 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,44 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -8,4° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 100

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



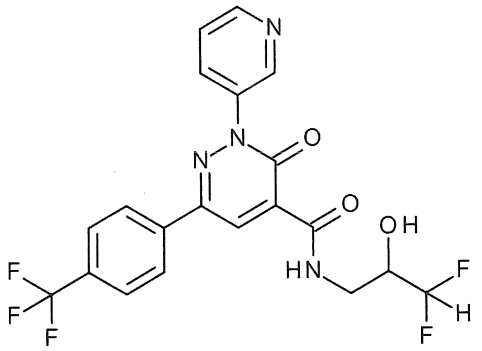
Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,145 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,1 ml). (2R)-2-Amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1) (47,9 mg, 0,29 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (164 µL, 0,94 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 127 µL, 50% trong DMF, 217 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 27,9 mg (42%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,66 - 3,73 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,80 - 4,92 (m, 1H), 5,45 (br s, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,03 - 8,07 (m, 2H), 8,26 (ddd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 9,90 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +11,0° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 101

N-[(2RS)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

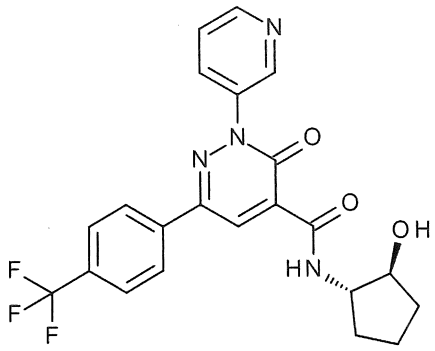


Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,277 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,1 ml). (2RS)-3-amino-1,1-diflopropan-2-ol hydroclorua (1:1) (81,7 mg, 0,55 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (314 µL, 1,80 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 243 µL, 50% trong DMF, 415 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 90,1 mg (72%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,36 - 3,44 (m, 1H), 3,66 (dt, 1H), 3,79 - 3,91 (m, 1H), 5,94 (dt, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,16 - 8,25 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,53 (t, 1H).

Ví dụ 102

N-[(1S,2S)-2-Hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



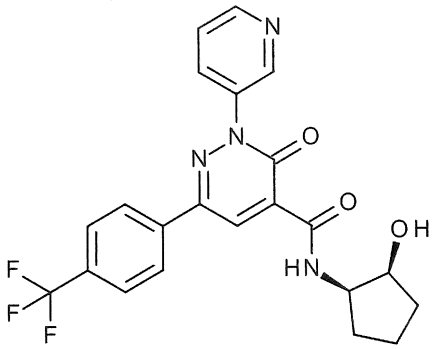
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (1S,2S)-2-Aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1) (38 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (157 µL, 0,90 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 122 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 22,2 mg (36%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,41 - 1,56 (m, 2H), 1,57 - 1,87 (m, 3H), 2,04 - 2,14 (m, 1H), 3,94 (quin, 1H), 3,99 - 4,07 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,69 - 8,73 (m, 2H), 8,92 (d, 1H), 9,29 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +40,1° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 103

N-[(1R,2S)-2-Hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



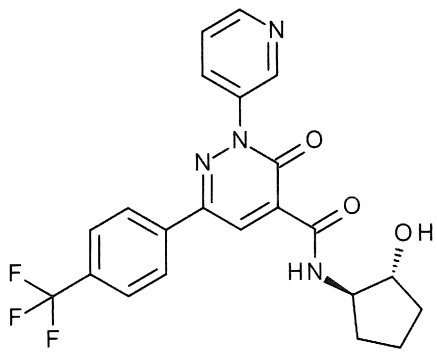
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (1S,2R)-2-Aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1) (38 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (157 µL, 0,90 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 122 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 36,5 mg (59%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,46 - 1,65 (m, 3H), 1,70 - 1,88 (m, 2H), 1,92 - 2,04 (m, 1H), 3,99 - 4,12 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,66 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -2,1° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 104

N-[(1R,2R)-2-Hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



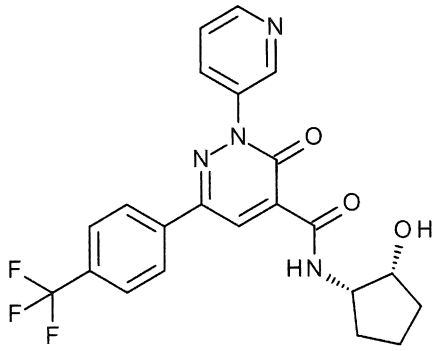
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (1R,2R)-2-Aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1) (38 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (157 µL, 0,90 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 122 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 19 mg (31%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,41 - 1,56 (m, 2H), 1,57 - 1,87 (m, 3H), 2,04 - 2,14 (m, 1H), 3,91 - 3,97 (m, 1H), 3,99 - 4,06 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,69 - 8,72 (m, 2H), 8,92 (d, 1H), 9,29 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -32,6° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 105

N-[(1S,2R)-2-Hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (1R,2S)-2-Aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1) (38 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (157 µL, 0,90 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 122 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng

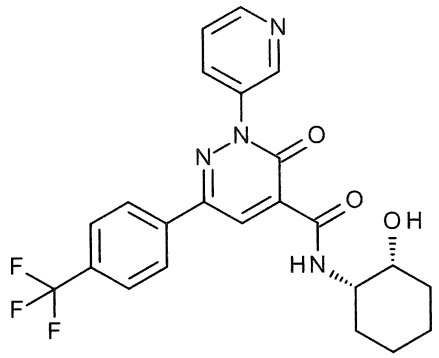
metanol và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 19 mg (31%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,47 - 1,64 (m, 3H), 1,70 - 1,88 (m, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 1H), 3,99 - 4,12 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,66 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +3,7° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 106

N-[(1S,2R)-2-Hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



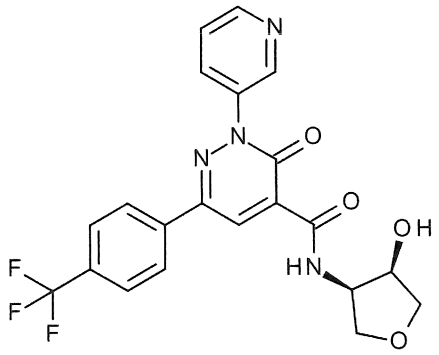
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (1R,2S)-2-Aminoxyclohexanol hydroclorua (1:1) (44,2 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (157 µL, 0,90 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 122 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 30,1 mg (47%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,25 - 1,38 (m, 2H), 1,48 - 1,69 (m, 6H), 3,75 - 3,80 (m, 1H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,16 - 8,23 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 9,60 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +5,0° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 107

N-[(3RS,4RS)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

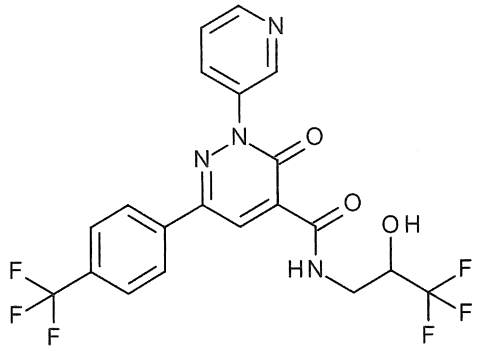


Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,277 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,1 ml). (3RS,4RS)-4-Aminotetrahydrofuran-3-ol hydroclorua (1:1) (77,3 mg, 0,55 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (314 µL, 1,80 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 243 µL, 50% trong DMF, 415 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 70,2 mg (57%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,46 (t, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 4,25 - 4,31 (m, 1H), 4,32 - 4,40 (m, 1H), 5,70 (br s, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,80 (d, 1H).

Ví dụ 108

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

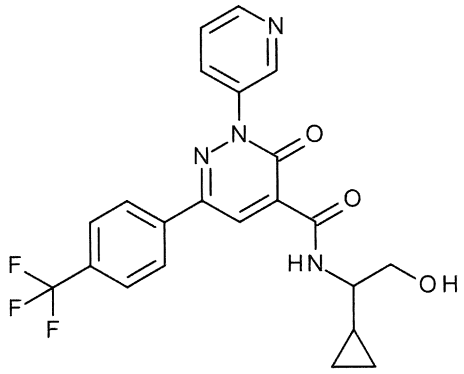


Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,277 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,1 ml). (2RS)-3-Amino-1,1,1-triflopropan-2-ol (71,5 mg, 0,55 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (314 µL, 1,80 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 243 µL, 50% trong DMF, 415 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 57,3 mg (44%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,49 (ddd, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 6,68 (br s, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,59 (t, 1H).

Ví dụ 109

N-[(1RS)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



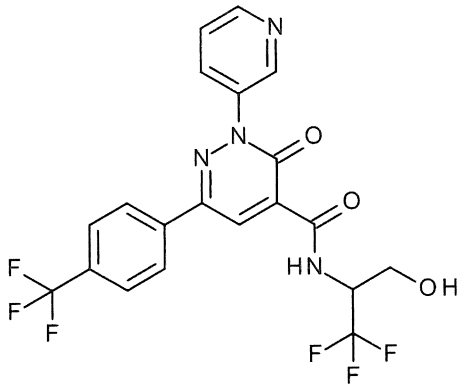
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,277 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,1 ml). (2RS)-2-

Amino-2-xyclopropyletanol hydroclorua (1:1) (76,2 mg, 0,55 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (314 µL, 1,80 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 243 µL, 50% trong DMF, 415 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 52,5 mg (43%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,26 - 0,50 (m, 4H), 1,03 - 1,13 (m, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 3,52 - 3,68 (m, 2H), 4,94 (t, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,16 - 8,24 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,52 (d, 1H).

Ví dụ 110

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2RS)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

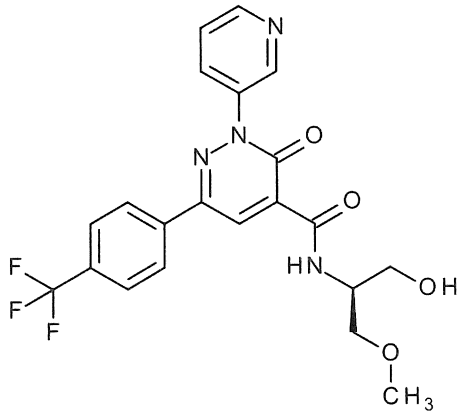


Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,277 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,1 ml). (2RS)-2-Amino-3,3,3-triflopropan-1-ol (71,5 mg, 0,55 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (217 µL, 1,25 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 243 µL, 50% trong DMF, 415 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 64,4 mg (49%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,66 - 3,75 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 4,81 - 4,91 (m, 1H), 5,43 (br s, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,19 (ddd, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,72 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,96 (d, 1H).

Ví dụ 111

N-[(2S)-1-Hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



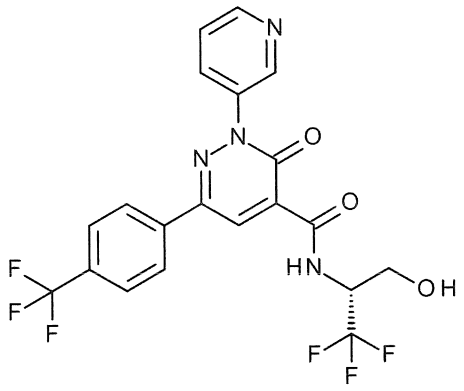
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (2S)-2-Amino-3-metoxypropan-1-ol (29,1 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (109 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 122 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 26 mg (42%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,42 - 3,59 (m, 4H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 9,50 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +15,1° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 112

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



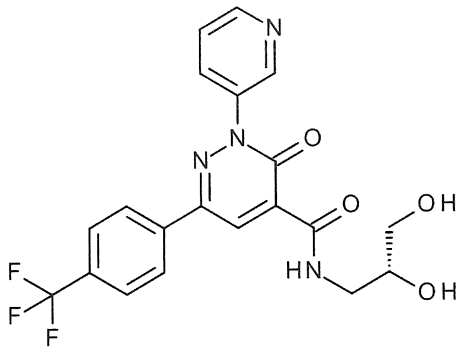
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (2R)-2-Amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1) (45,8 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (108,5 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121,2 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để thu được 17 mg (26%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,66 - 3,74 (m, 1H), 3,79 - 3,86 (m, 1H), 4,81 - 4,92 (m, 1H), 5,45 (br t, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,19 (ddd, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,72 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,96 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +13,2° (c = 1,00, metanol).

<u>Ví dụ 113</u>

N-[(2R)-2,3-Dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



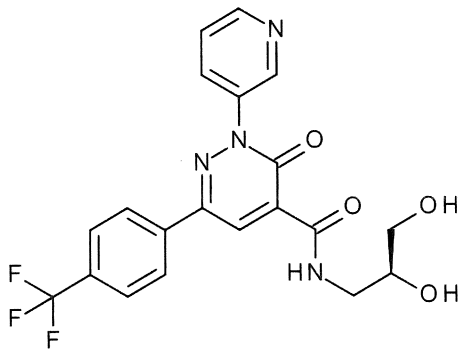
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (2R)-3-Aminopropan-1,2-diol (25,2 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (108,5 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121,2 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 24,5 mg (41%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,20 - 3,32 (m, 2H), 3,37 - 3,43 (m, 1H), 3,56 - 3,65 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 5,01 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H), 9,50 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +0,6° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 114

N-[(2S)-2,3-Dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



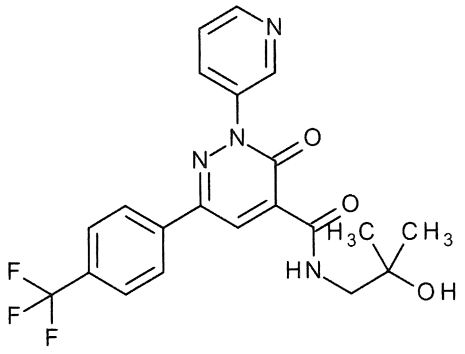
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,05 ml). (2S)-3-Aminopropan-1,2-diol (25,2 mg, 0,28 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (109 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 122 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng diclometan và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 17,3 mg (29%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,20 - 3,30 (m, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 3,56 - 3,65 (m, 2H), 4,70 (br t, 1H), 5,01 (br d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (dd, 1H), 9,50 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -9,7° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 115

N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



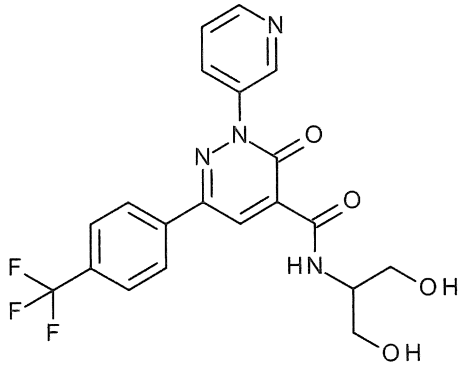
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). 1-Amino-2-metylpropan-2-ol (21 mg, 0,24 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (108 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril,

gradient và cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 25 mg (42%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 6H), 3,31 - 3,33 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,68 (s, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,17 - 8,24 (m, 3H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,50 (t, 1H).

Ví dụ 116

N-(1,3-Dihydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

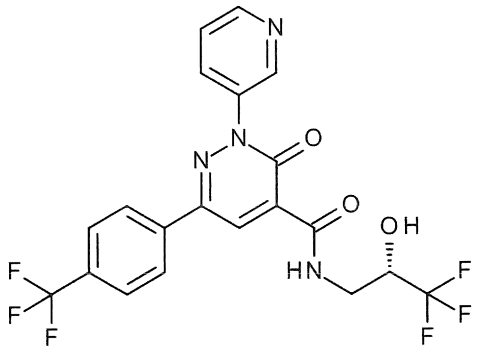


Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). 2-Aminopropan-1,3-diol (21 mg, 0,24 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (108 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 33 mg (55%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,45 - 3,52 (m, 2H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 3,93 - 4,01 (m, 1H), 4,89 (t, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,50 (d, 1H).

Ví dụ 117

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



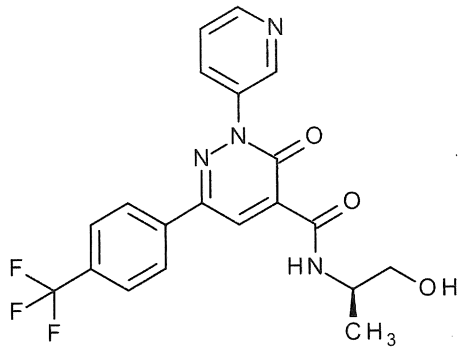
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-3-Amino-1,1,1-triflopropan-2-ol (30 mg, 0,24 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (108 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 32 mg (49%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,49 (ddd, 1H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,59 (t, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -12,3° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 118

N-[(2R)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



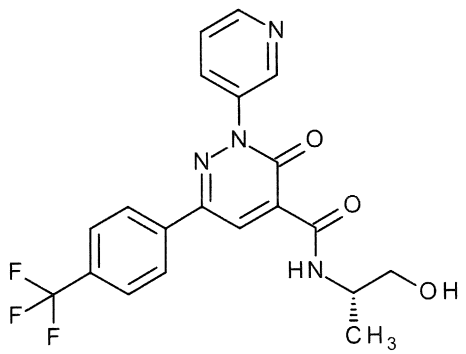
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2R)-2-Aminopropan-1-ol (18 mg, 0,24 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (108 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient và cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 22 mg (38%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 3,99 - 4,10 (m, 1H), 4,95 (t, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,39 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -8,9° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 119

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



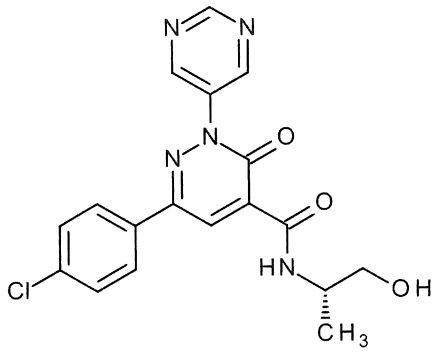
Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (50 mg, 0,138 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,5 ml). (2S)-2-Aminopropan-1-ol (18 mg, 0,24 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (108 µL, 0,62 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 121 µL, 50% trong DMF, 208 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient và cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 25 mg (43%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 4,00 - 4,09 (m, 1H), 4,95 (t, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,70 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,39 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +12,1 (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 120

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (60 mg, 0,183 mmol) được hoà tan trong DMF khan (1,4 ml). (2S)-2-Aminopropan-1-ol (27,4 mg, 0,37 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (143 µL, 0,82 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 160 µL, 50% trong DMF, 274 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở 55°C. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient và cột: X-

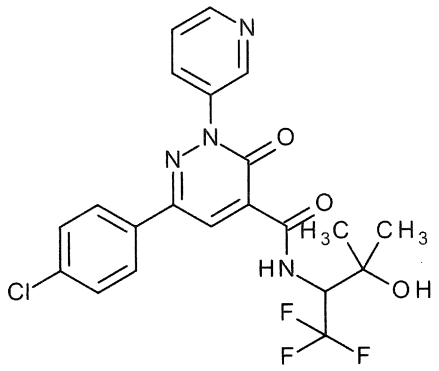
Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,1 % thể tích axit formic (99%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 5,3 mg (8%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 3,99 - 4,10 (m, 1H), 4,96 (t, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,03 - 8,07 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 9,29 - 9,32 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +1,1 (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 121

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

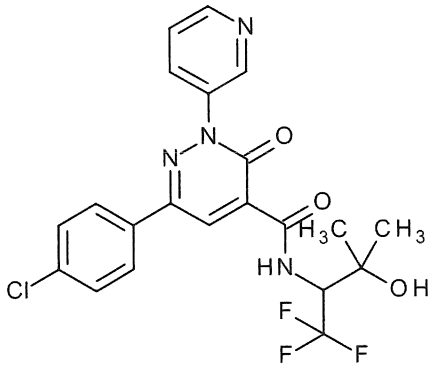


Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 177 mg 3-amino-4,4,4-triflo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua (1:1), 348 mg HATU, 0,32 ml etyldiisopropylamin và 4 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 98 mg hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,19 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 4,66 (quin, 1 H), 5,21 (s, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,00 - 8,06 (m, 2 H), 8,16 - 8,22 (m, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 10,01 (d, 1 H).

Ví dụ 122

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

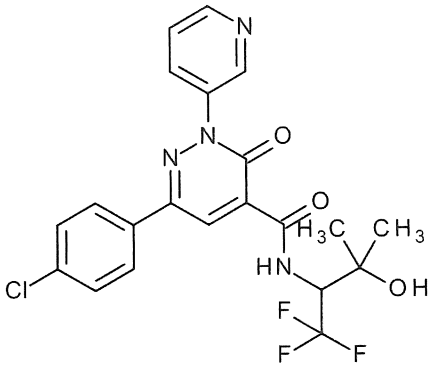


Tiến hành tách bằng HPLC 92 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 121) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metanol; dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 36 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,74 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 123

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

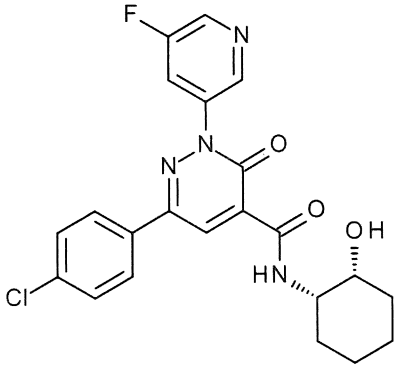


Tiến hành tách bằng HPLC 92 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 121) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metanol; dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 37,5 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,27 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 124

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



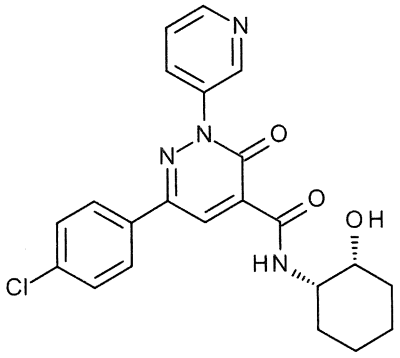
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 66 mg (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol

hydroclorua (1:1), 165 mg HATU, 0,11 ml etyldiisopropylamin và 1,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 12 mg 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,33 (br d, 2 H), 1,47 - 1,70 (m, 6 H), 3,77 (br d, 1 H), 3,86 - 3,95 (m, 1 H), 4,89 (d, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 2 H), 7,99 - 8,05 (m, 2 H), 8,22 - 8,28 (m, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,85 (t, 1 H), 9,55 (d, 1 H).

Ví dụ 125

6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



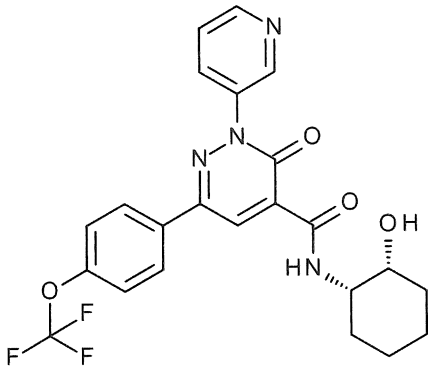
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 69 mg (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (1:1), 165 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 31 mg 6-(4-

clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,24 - 1,38 (m, 2 H), 1,47 - 1,70 (m, 6 H), 3,77 (br s, 1 H), 3,87 - 3,96 (m, 1 H), 4,87 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,69 (br d, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 9,62 (d, 1 H).

Ví dụ 126

N-[(1S,2R)-2-Hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

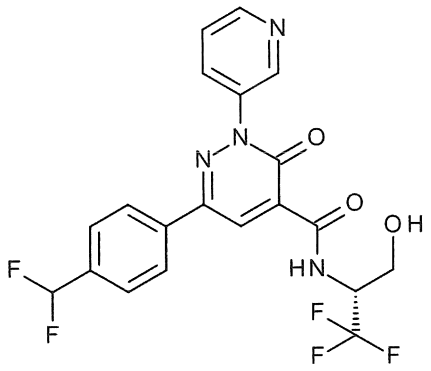


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 60 mg (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (1:1), 151 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 17 mg N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,32 (br s, 2 H), 1,46 - 1,69 (m, 6 H), 3,77 (br s, 1 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,08 - 8,13 (m, 2 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 2 H), 8,91 (d, 1 H), 9,62 (d, 1 H).

Ví dụ 127

6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

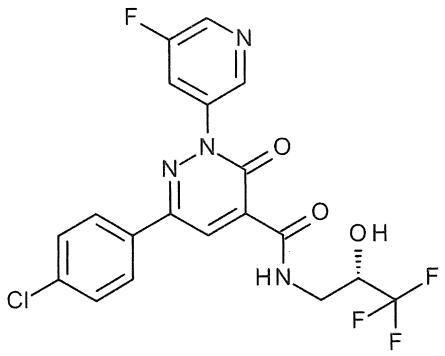


Dung dịch chứa 65 mg Hợp chất trung gian axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 60 mg (2R)-2-amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1), 144 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 37 mg 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,65 - 3,75 (m, 1 H), 3,83 (dt, 1 H), 4,81 - 4,92 (m, 1 H), 5,44 (t, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 8,15 (d, 2 H), 8,17 - 8,22 (m, 1 H), 8,69 - 8,74 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 9,97 (d, 1 H).

Ví dụ 128

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

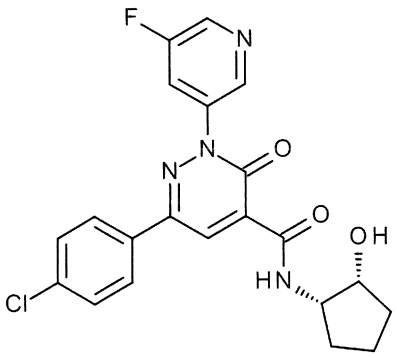


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 56 mg (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol, 165 mg HATU, 0,11 ml etyldiisopropylamin và 1,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 14 mg 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,48 (ddd, 1 H), 3,69 - 3,80 (m, 1 H), 4,23 (br s, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 8,00 - 8,07 (m, 2 H), 8,23 - 8,27 (m, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,87 (d, 1 H), 9,54 (t, 1 H).

Ví dụ 129

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

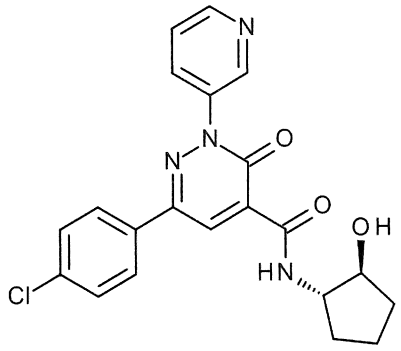


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 60 mg (1R,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 165 mg HATU, 0,11 ml etyldiisopropylamin và 1,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 18 mg 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,47 - 1,64 (m, 3 H), 1,70 - 1,89 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 5,06 (d, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,99 - 8,06 (m, 2 H), 8,24 (dt, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,85 (t, 1 H), 9,62 (d, 1 H).

Ví dụ 130

6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 62 mg (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 174 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B

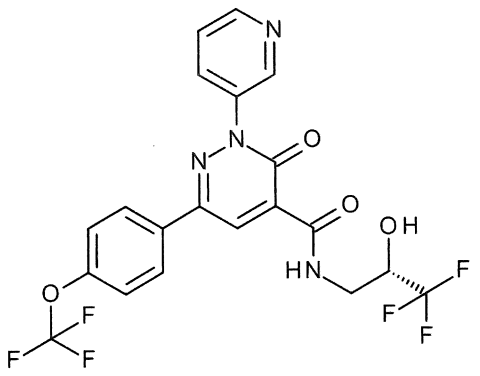
70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 31 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,39 - 1,55 (m, 2 H), 1,58 - 1,76 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 1 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 3,90 - 3,96 (m, 1 H), 3,98 - 4,06 (m, 1 H), 4,94 (d, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 2 H), 8,16 (ddd, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,31 (d, 1 H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +34,5 (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 131

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 51 mg (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol, 151 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 24 mg 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

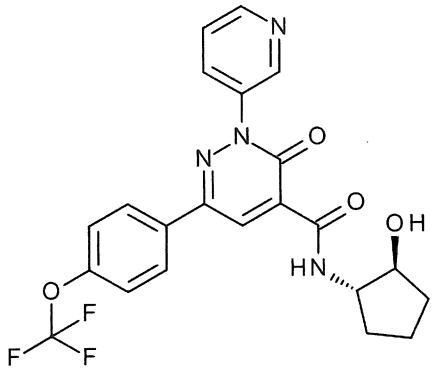
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,48 (ddd, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 2 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 2 H), 8,93 (d, 1 H), 9,61 (t, 1 H).

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,74 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%), dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25 °C; DAD 254 nm.

$[\alpha]_D^{20}$ = - 8,4 (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 132

N-[(1S,2S)-2-Hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

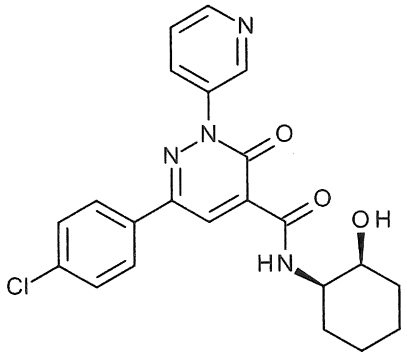


Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 109 mg (1S,2S)-2-amino-xyclopentanol, 302 mg HATU, 0,28 ml etyldiisopropylamin và 2 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 75 mg N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,39 - 1,55 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 2,03 - 2,14 (m, 1 H), 3,90 - 3,97 (m, 1 H), 3,98 - 4,06 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,09 - 8,13 (m, 2 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,31 (d, 1 H).

Ví dụ 133

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

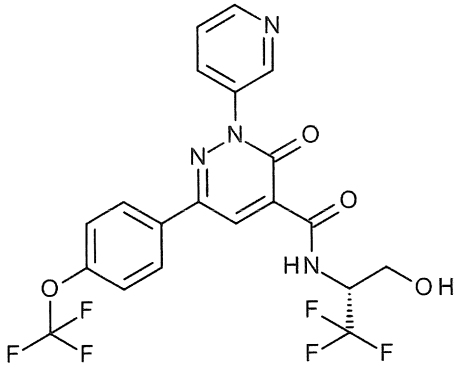


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 69 mg cis-2-amino-1-xyclohexanol hydroclorua (1:1), 174 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 39 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,26 - 1,37 (m, 2 H), 1,46 - 1,69 (m, 6 H), 3,77 (m, 1 H), 3,86 - 3,97 (m, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 2 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,62 (d, 1 H).

Ví dụ 134

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



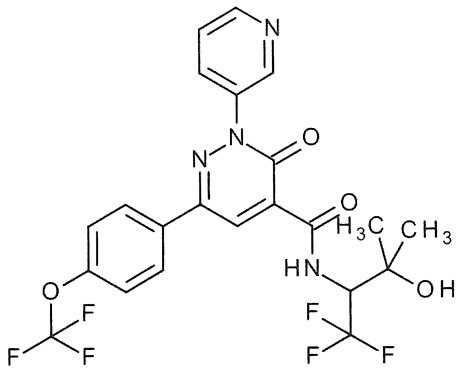
Dung dịch chứa 52 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 46,6 mg (2R)-2-amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua (1:1), 105 mg HATU, 0,07 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 24 mg 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflo-metoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,65 - 3,74 (m, 1 H), 3,82 (dt, 1 H), 4,80 - 4,91 (m, 1 H), 5,44 (t, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,10 - 8,16 (m, 2 H), 8,16 - 8,21 (m, 1 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 9,98 (d, 1 H).

$[\alpha]_D^{20}$ = 10,2° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 135

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

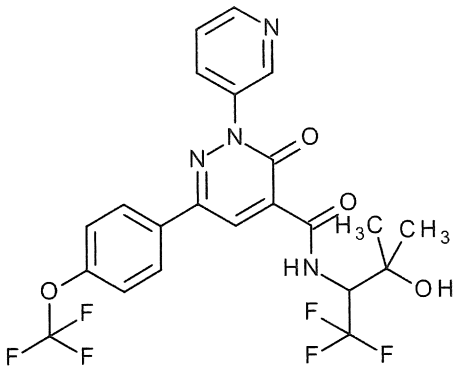


Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 154 mg 3-amino-4,4,4-triflo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua (1:1), 302 mg HATU, 0,3 ml etyldiisopropylamin và 4 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 63 mg 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,20 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 4,67 (quin, 1 H), 5,22 (s, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 8,11 - 8,15 (m, 2 H), 8,19 (ddd, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 10,02 (d, 1 H).

Ví dụ 136

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

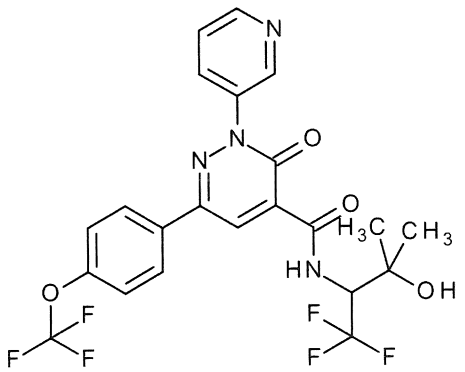


Tiến hành tách bằng HPLC 58 mg 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 135) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 23 mg 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,57 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 137

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

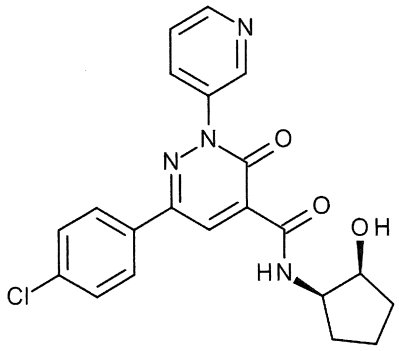


Tiến hành tách bằng HPLC 58 mg 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 135) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 20 mg 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,29 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 138

6-(4-clophenyl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



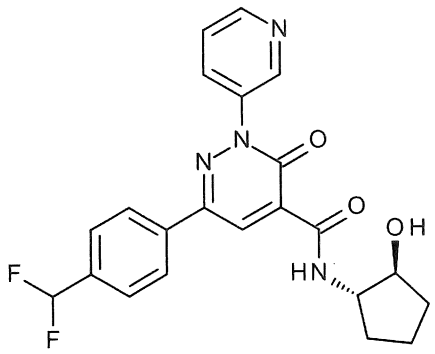
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 63 mg (1S,2R)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 174 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B

70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 35 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,46 - 1,64 (m, 3 H), 1,70 - 1,88 (m, 2 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 5,04 (d, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 2 H), 8,16 (ddd, 1 H), 8,66 - 8,70 (m, 2 H), 8,91 (d, 1 H), 9,67 (d, 1 H).

Ví dụ 139

6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



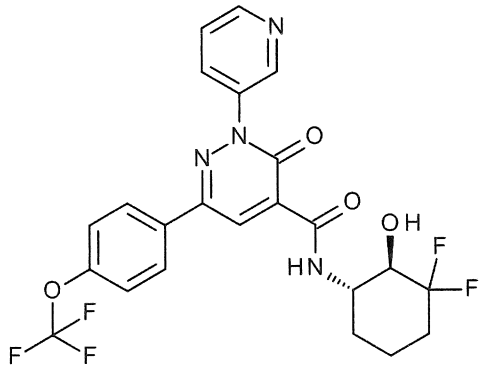
Dung dịch chứa 65 mg Hợp chất trung gian axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 60 mg (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 144 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 13 mg 6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,39 - 1,56 (m, 2 H), 1,58 - 1,76 (m, 2 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 2,04 - 2,14 (m, 1 H), 3,94 (br d, 1 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 4,95

(br d, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,13 (d, 2 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 8,66 - 8,72 (m, 2 H), 8,92 (d, 1 H), 9,31 (d, 1 H).

Ví dụ 140

N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

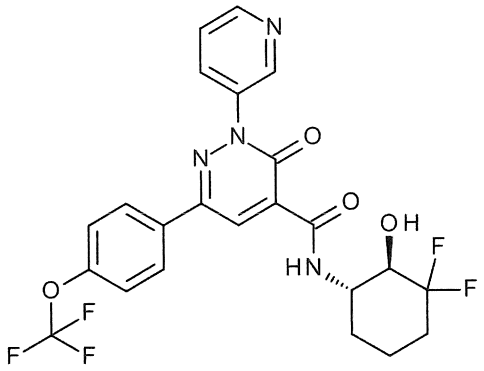


Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 149 mg trans-6-amino-2,2-difloxyclohexan-1-ol hydroclorua (1:1), 302 mg HATU, 0,3 ml etyldiisopropylamin và 4 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 66 mg N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 1,66 (br s, 1 H), 1,72 - 1,90 (m, 1 H), 1,94 - 2,11 (m, 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 1 H), 3,97 (br s, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 8,68 - 8,72 (m, 2 H), 8,92 (d, 1 H), 9,52 (d, 1 H).

Ví dụ 141

N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

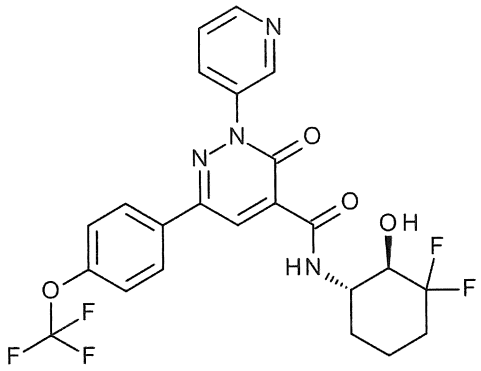


Tiến hành tách bằng HPLC 58 mg N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 140) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: etanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 21 mg N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,48 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: etanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 142

N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

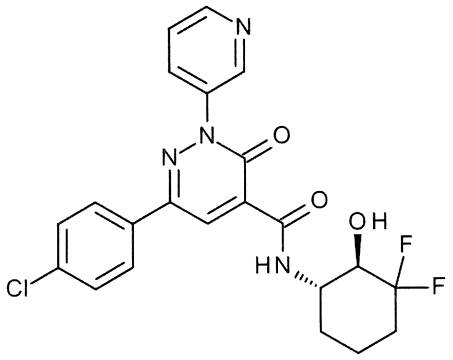


Tiến hành tách bằng HPLC 58 mg N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 140) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: etanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 23 mg N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,78 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: etanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 143

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



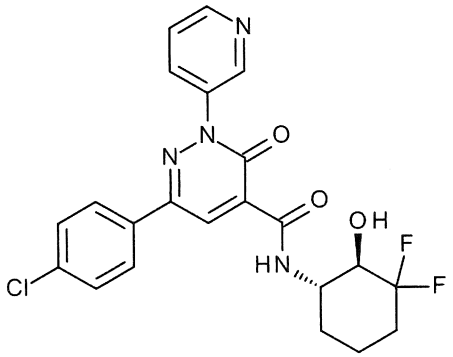
Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 172 mg (trans)-6-amino-2,2-

difloxyclohexan-1-ol hydroclorua (1:1), 348 mg HATU, 0,3 ml etyldiisopropylamin và 4 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 66 mg rac-6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,40 - 1,53 (m, 2 H), 1,66 (br s, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 1 H), 1,92 - 2,11 (m, 2 H), 3,69 - 3,80 (m, 1 H), 3,96 (br s, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,98 - 8,02 (m, 2 H), 8,14 - 8,18 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,51 (d, 1 H).

Ví dụ 144

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

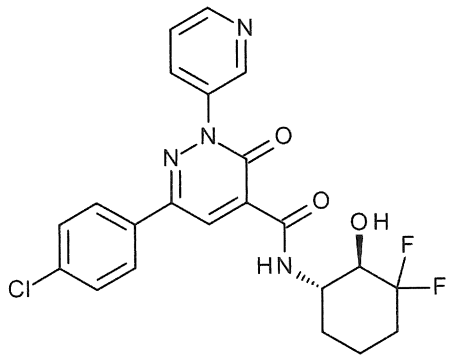


Tiến hành tách bằng HPLC 58 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 143) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: YMC Xenluloza SC 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metanol; Eluent B: etanol; đẳng dòng: 50%A+10%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 20 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,74 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: YMC Xenluloza SC 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 145

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

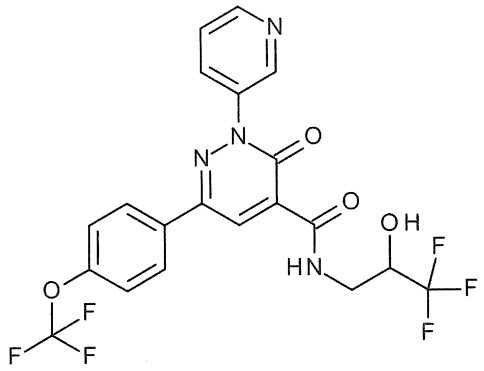


Tiến hành tách bằng HPLC 58 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 143) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: YMC Xenluloza SC 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metanol; Eluent B: etanol; đẳng dòng: 50%A+10%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 19 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,29 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: YMC Xenluloza SC 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 146

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

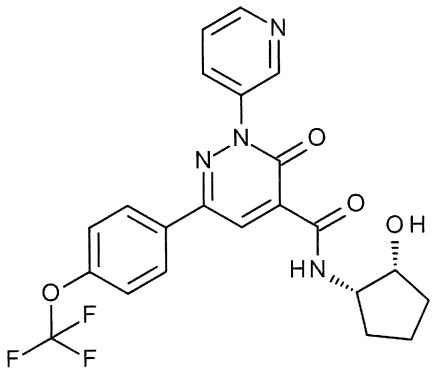


Dung dịch chứa 50 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 34 mg 3-amino-1,1,1-triflo-2-propanol, 101 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 8 mg rac-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,48 (ddd, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 4,16 - 4,29 (m, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 2 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 2 H), 8,93 (d, 1 H), 9,61 (t, 1 H).

Ví dụ 147

N-[(1S,2R)-2-Hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

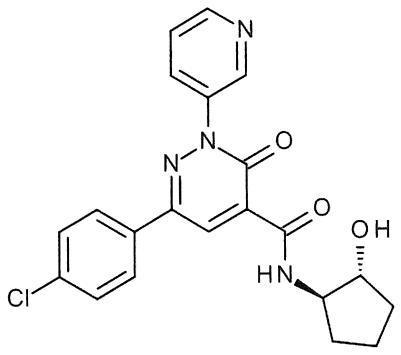


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 54 mg (1R,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 151 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 19 mg N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,46 - 1,64 (m, 3 H), 1,69 - 1,88 (m, 2 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 5,04 (d, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 2 H), 8,17 (ddd, 1 H), 8,67 - 8,71 (m, 2 H), 8,91 (d, 1 H), 9,68 (d, 1 H).

Ví dụ 148

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



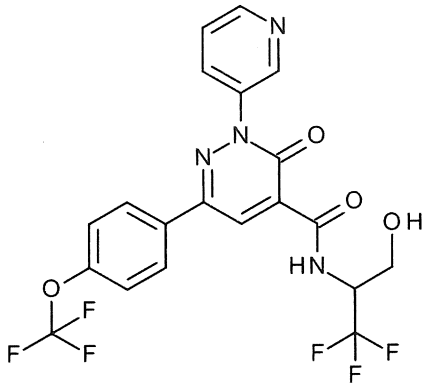
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 63 mg trans-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 174 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột:

Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 26 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,39 - 1,56 (m, 2 H), 1,59 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,75 (m, 1 H), 1,77 - 1,86 (m, 1 H), 2,03 - 2,13 (m, 1 H), 3,93 (quin, 1 H), 3,98 - 4,06 (m, 1 H), 4,94 (d, 1 H), 7,56 - 7,60 (m, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 2 H), 8,16 (ddd, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,31 (d, 1 H).

Ví dụ 149

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

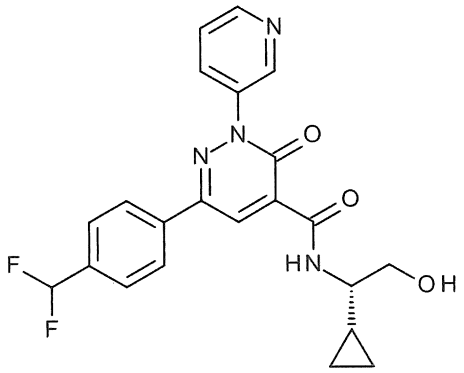


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 68 mg 2-amino-3,3,3-triflopropan-1ol hydroclorua (1:1), 151 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 46 mg 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 3,79 - 3,85 (m, 1 H), 4,86 (dt, 1 H), 5,44 (t, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,11 - 8,16 (m, 2 H), 8,16 - 8,21 (m, 1 H), 8,68 - 8,72 (m, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 9,98 (d, 1 H).

Ví dụ 150

N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

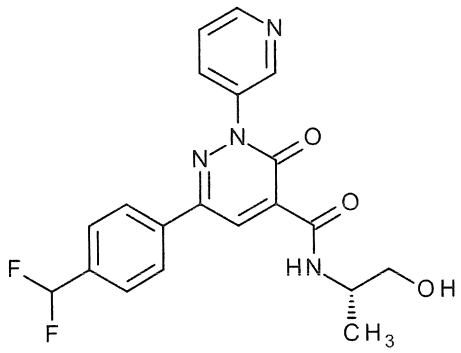


Dung dịch chứa 85 mg Hợp chất trung gian axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 69 mg (2S)-2-aminoxyclopropyletan-1-ol hydroclorua (1:1), 190 mg HATU, 0,17 ml etyldiisopropylamin và 1,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 43 mg N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 0,25 - 0,32 (m, 1 H), 0,32 - 0,39 (m, 1 H), 0,40 - 0,50 (m, 2 H), 1,03 - 1,13 (m, 1 H), 3,45 (tt, 1 H), 3,58 (tq, 2 H), 4,93 (t, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,13 (d, 2 H), 8,16 - 8,21 (m, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 9,53 (d, 1 H).

Ví dụ 151

6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

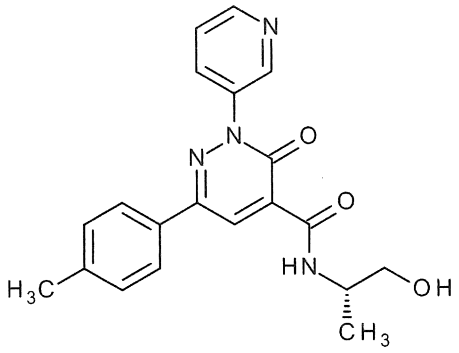


Dung dịch chứa 65 mg Hợp chất trung gian axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 28 mg (2S)-2-amino-1-propanol, 144 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 14 mg 6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,17 (d, 3 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 4,94 (t, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,13 (d, 2 H), 8,15 - 8,19 (m, 1 H), 8,68 - 8,72 (m, 2 H), 8,92 (d, 1 H), 9,41 (d, 1 H).

Ví dụ 152

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

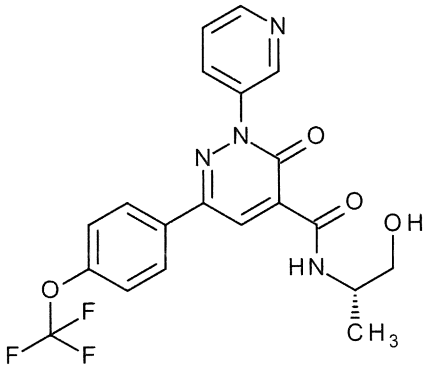


Dung dịch chứa 17 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 28 mg (2S)-2-amino-1-propanol, 43 mg HATU, 0,03 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 0,5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 14 mg N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,16 (d, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 3,99 - 4,08 (m, 1 H), 4,94 (t, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,86 (d, 2 H), 8,16 (ddd, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (dd, 1 H), 8,90 (d, 1 H), 9,44 (d, 1 H).

Ví dụ 153

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

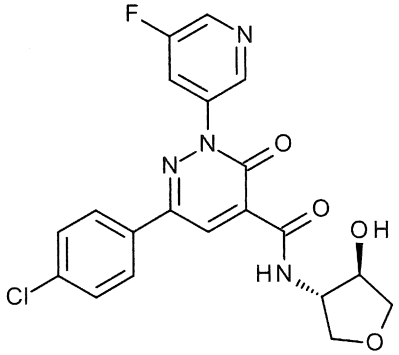


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 30 mg (S)-(+)-2-amino-1-propanol, 151 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 54 mg N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,16 (d, 3 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 2 H), 8,17 (ddd, 1 H), 8,67 - 8,71 (m, 2 H), 8,91 (d, 1 H), 9,41 (d, 1 H).

Ví dụ 154

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



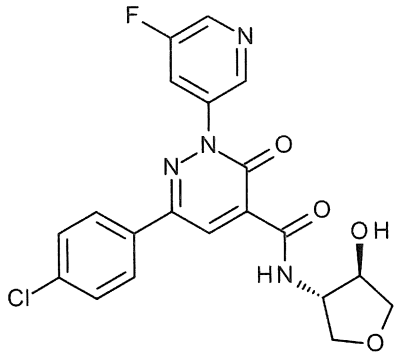
Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 124 mg trans-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 330 mg HATU, 0,23 ml etyldiisopropylamin và 2,6 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tiếp theo, bổ sung nước và chất kết tủa cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B

70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 55 mg 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,54 (dd, 1 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,90 (dd, 1 H), 3,98 (dd, 1 H), 4,18 (dt, 1 H), 4,25 (td, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 7,58 - 7,61 (m, 2 H), 8,01 - 8,06 (m, 2 H), 8,22 - 8,27 (m, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 9,34 (d, 1 H).

Ví dụ 155

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1



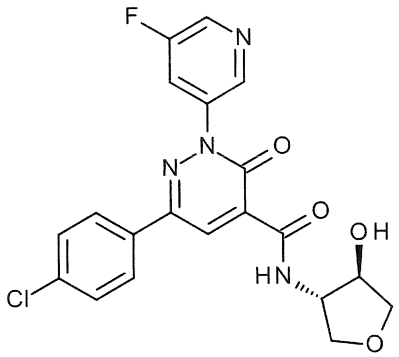
Tiến hành tách bằng HPLC 49 mg 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 154) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 14 mg 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,36 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 21,2° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 156

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2



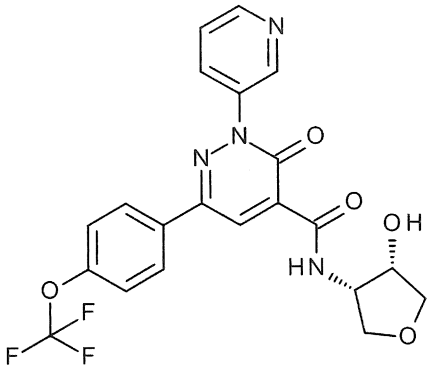
Tiến hành tách bằng HPLC 49 mg 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 154) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 11 mg 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,72 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

$[\alpha]_D^{20}$ = 27,2° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 157

N-[(cis)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

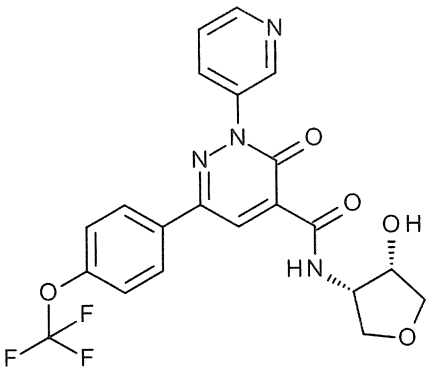


Dung dịch chứa 200 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 148 mg cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 403 mg HATU, 0,37 ml etyldiisopropylamin và 3 mg 4-dimetylaminopyridin trong 4 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 89 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,45 (dd, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 4,24 - 4,31 (m, 1 H), 4,31 - 4,40 (m, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H), 7,64 (br dd, 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 2 H), 8,17 (br d, 1 H), 8,71 (m, 2 H), 8,93 (br s, 1 H), 9,81 (d, 1 H).

Ví dụ 158

N-[(cis)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

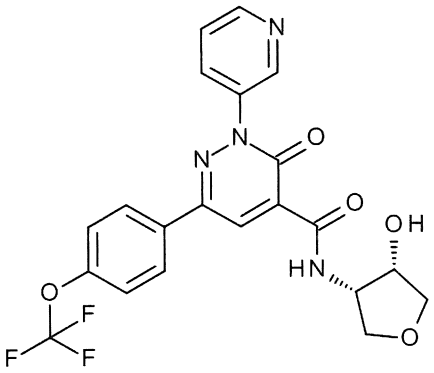


Tiến hành tách bằng HPLC 89 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 157) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak ID 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); Eluent B: metanol; đẳng dòng: 50%A + 50%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 18 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,73 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak ID 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 159

N-[(cis)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

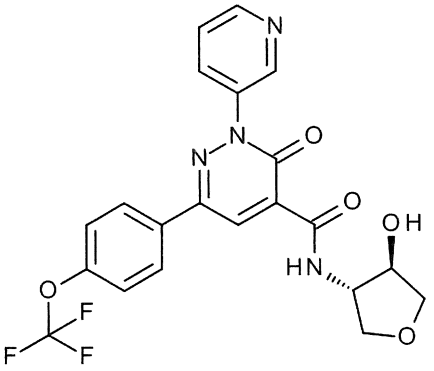


Tiến hành tách bằng HPLC 89 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 157) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak ID 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); Eluent B: metanol; đẳng dòng: 50%A + 50%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 18 mg N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,58 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak ID 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 160

N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



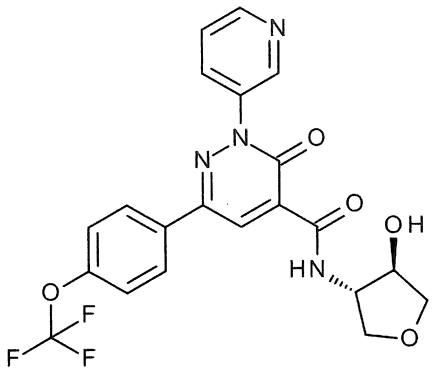
Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 113 mg trans-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 302 mg HATU, 0,2 ml etyldiisopropylamin và 2,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (HPLC (Thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril;

gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 56 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,54 (dd, 1 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,98 (dd, 1 H), 4,18 (br s, 1 H), 4,25 (td, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2 H), 8,15 - 8,19 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,70 (br d, 1 H), 8,92 (br s, 1 H), 9,42 (d, 1 H).

<u>Ví dụ 161</u>

N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1



Tiến hành tách bằng HPLC 49 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 160) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 20 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

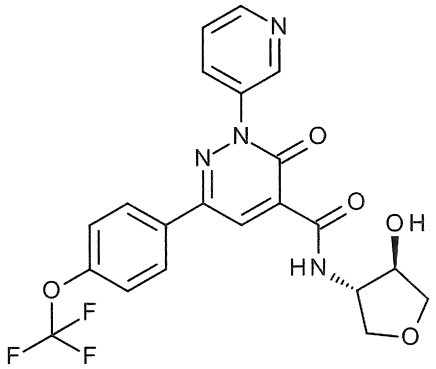
HPLC bất đối xứng: Rt = 2,37 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin

(99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

$[\alpha]_D^{20}$ = -30,1° (c = 1,00, MeOH).

Ví dụ 162

N-[(trans)-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2



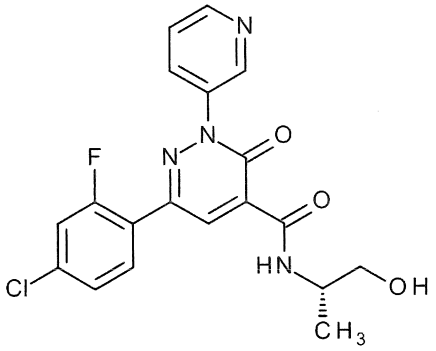
Tiến hành tách bằng HPLC 49 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 160) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 20 mg N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,94 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: tert.-butyl metyl ete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

$[\alpha]_D^{20}$ = 30,5° (c = 1,00, MeOH).

Ví dụ 163

6-(4-clo-2-flophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

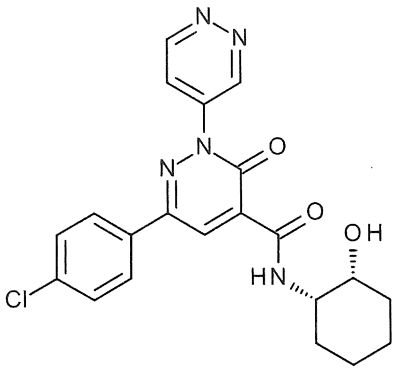


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clo-2-flophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 32,5 mg (2S)-2-amino-1-propanol, 164 mg HATU, 0,15 ml etyldiisopropylamin và 1,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 43 mg 6-(4-clo-2-flophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,15 (d, 3 H), 3,44 (br d, 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,86 (t, 1 H), 8,16 (dt, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,39 (d, 1 H).

Ví dụ 164

3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit

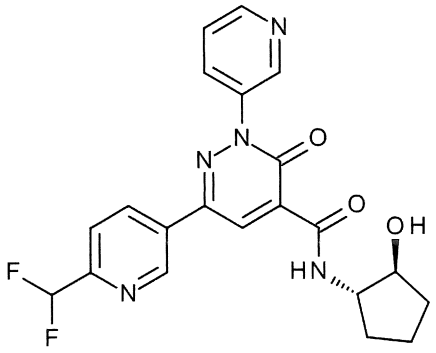


Dung dịch chứa 80 mg Hợp chất trung gian axit 3-(4-clophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxylic, 66 mg (1R,2S)-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (1:1), 185 mg HATU, 0,17 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 12 mg 3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,34 (br d, 2 H), 1,48 - 1,73 (m, 6 H), 3,78 (br d, 1 H), 3,87 - 3,95 (m, 1 H), 4,91 (d, 1 H), 7,59 - 7,63 (m, 2 H), 8,04 - 8,10 (m, 2 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 9,45 (d, 1 H), 9,48 (dd, 1 H), 9,74 (dd, 1 H).

Ví dụ 165

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

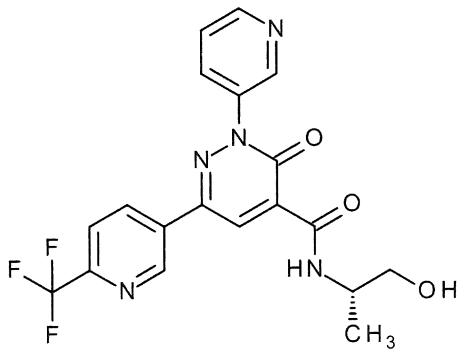


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 60 mg (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 166 mg HATU, 0,15 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 54 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,39 - 1,56 (m, 2 H), 1,58 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 3,94 (quin, 1 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,19 (ddd, 1 H), 8,58 (dd, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 9,24 - 9,29 (m, 2 H).

Ví dụ 166

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



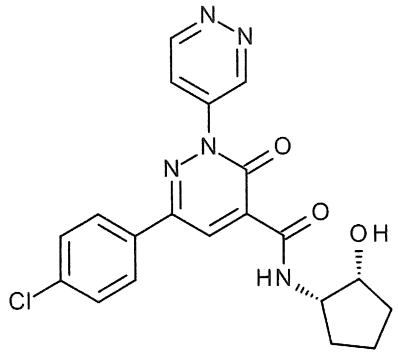
Dung dịch chứa *N*-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (48 mg, 140 µmol) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (CAS No. [329214-79-1]; 2,0 đương lượng, 57 mg, 279 µmol) trong DMF (5 ml) under argon được xử lý bằng 2,2'-bipyridin (CAS No. [366-18-7]; 2,5 đương lượng, 55 mg, 349 µmol), natri hydro cacbonat (2,0 đương lượng, 30 mg, 279 µmol) và đồng axetat (1,3 đương lượng, 32 mg,

175 µmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba ngày. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (2 ml), điều chỉnh đến pH 3 with 2 M nước axit clohydric và cho qua HPLC pha đảo điều chế tiếp theo là, làm đông khô nhanh để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7 mg).

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,42 – 3,49 (m, 2H), 4,00 – 4,10 (m, 1H), 4,95 (br s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (ddd, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 9,35 – 9,37 (m, 2H).

Ví dụ 167

3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit

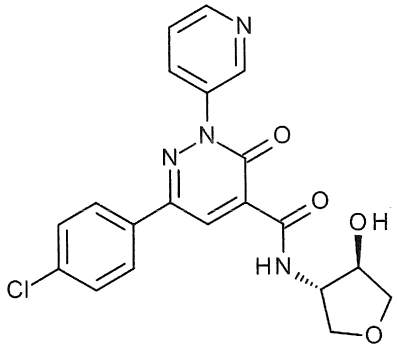


Dung dịch chứa 65 mg Hợp chất trung gian axit 3-(4-clophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxylic, 54 mg (1R,2S)-2-aminoxyclopentanol-hydroclorua (1:1), 150 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 12 mg 3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,47 - 1,66 (m, 3 H), 1,70 - 1,89 (m, 2 H), 1,94 - 2,04 (m, 1 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 5,08 (d, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 2 H), 8,06 - 8,10 (m, 2 H), 8,21 (dd, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 9,48 (dd, 1 H), 9,53 (d, 1 H), 9,74 (dd, 1 H).

Ví dụ 168

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

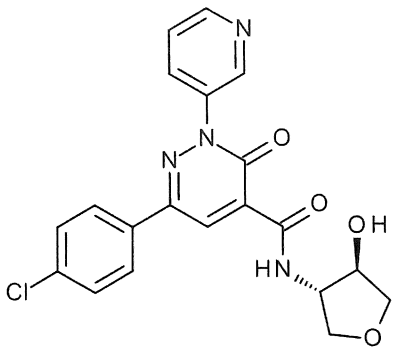


Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 130 mg trans-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 348 mg HATU, 0,24 ml etyldiisopropylamin và 2,8 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3,5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tiếp theo, bổ sung nước và chất kết tủa cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 68 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,54 (dd, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,98 (dd, 1 H), 4,17 (tt, 1 H), 4,25 (tt, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,99 - 8,03 (m, 2 H), 8,16 (ddd, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,42 (d, 1 H).

Ví dụ 169

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1



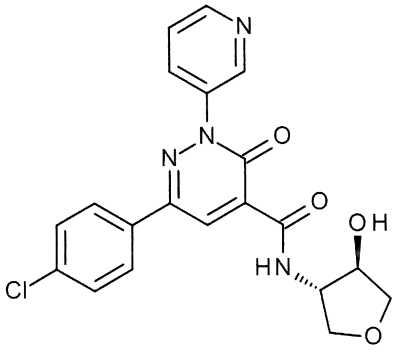
Tiến hành tách bằng HPLC 61 mg rac-6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 168) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 19 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,36 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

$[\alpha]_D^{20}$ = - 29,4° (c = 1,00, MeOH).

Ví dụ 170

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

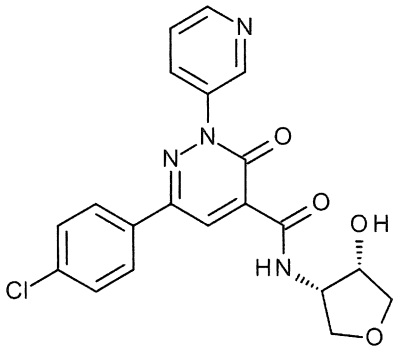


Tiến hành tách bằng HPLC 49 mg rac-6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 168) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 20 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,72 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: metyl tert.-butylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).
$[\alpha]_D^{20}$ = 30,2° (c = 1,00, MeOH).

Ví dụ 171

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



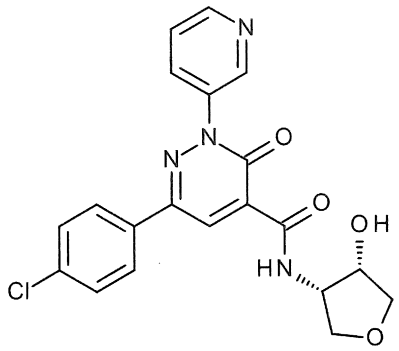
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 64 mg cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 174 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tiếp theo, bổ sung nước và chất kết tủa cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B

70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 31 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,45 (t, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 4,24 - 4,29 (m, 1 H), 4,31 - 4,40 (m, 1 H), 5,68 (d, 1 H), 7,57 - 7,61 (m, 2 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 8,00 - 8,03 (m, 2 H), 8,15 - 8,18 (m, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 2 H), 8,91 (d, 1 H), 9,81 (d, 1 H).

Ví dụ 172

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

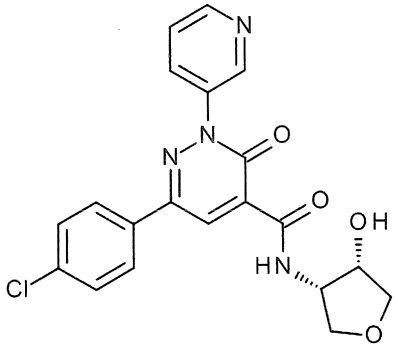


Tiến hành tách bằng HPLC 25 mg rac-6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 171) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 5 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 2,46 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 173

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

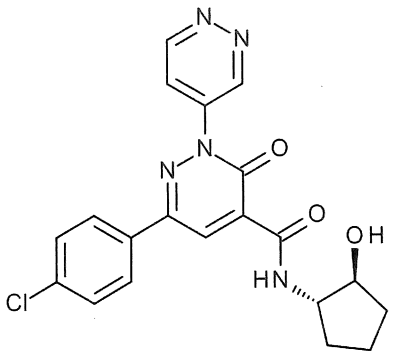


Tiến hành tách bằng HPLC 25 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 171) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 5 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,63 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 174

3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit

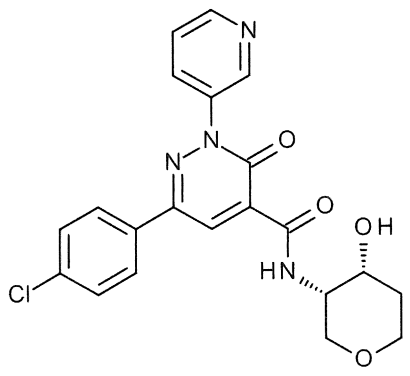


Dung dịch chứa 65 mg Hợp chất trung gian 3-(4-clophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxylic axit, 54 mg (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1), 150 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 14 mg 3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,41 - 1,57 (m, 2 H), 1,60 - 1,76 (m, 2 H), 1,79 - 1,88 (m, 1 H), 2,07 - 2,14 (m, 1 H), 3,90 - 3,98 (m, 1 H), 3,98 - 4,06 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 8,05 - 8,11 (m, 2 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 9,10 (d, 1 H), 9,48 (dd, 1 H), 9,75 (dd, 1 H).

Ví dụ 175

1,5-Anhydro-2-({[6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]cacbonyl}amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol

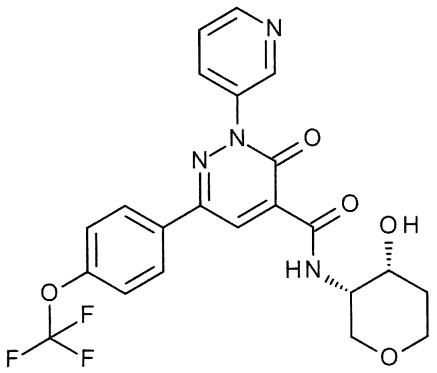


Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 73 mg (3S,4R)-3-aminooxan-4-ol hydroclorua (1:1), 174 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, bổ sung nước và chất kết tủa cho qua RP-HPLC (thiết bị: Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 43 mg 1,5-anhydro-2-({[6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]cacbonyl}amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,57 - 1,65 (m, 1 H), 1,72 - 1,81 (m, 1 H), 3,47 - 3,54 (m, 1 H), 3,56 (d, 2 H), 3,64 - 3,73 (m, 1 H), 3,88 - 3,95 (m, 1 H), 4,02 - 4,12 (m, 1 H), 5,23 (br s, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 2 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H), 8,68 - 8,71 (m, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 9,66 (d, 1 H).
$[\alpha]_D^{20}$ = 41,9° (c = 1,00, DMSO).

Ví dụ 176

1,5-Anhydro-2,4-dideoxy-2-[({3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-yl}cacbonyl)amino]-D-erythro-pentitol



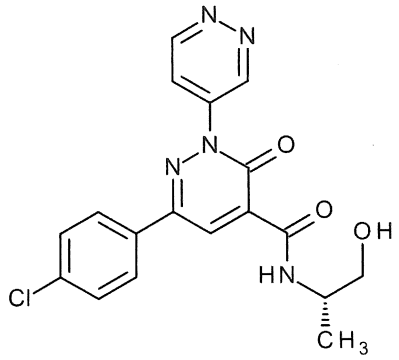
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 64 mg (3S,4R)-3-aminooxan-4-ol hydroclorua (1:1), 151 mg HATU, 0,1 ml etyldiisopropylamin và 2 mg 4-dimetylaminopyridin trong 1,5 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (HPLC (Thiết bị:

Waters Autopurified MS SingleQuad; cột: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; dung môi rửa giải A: nước + 0,1 vol % axit formic (99%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: 0-5,5 phút 5-100% B; lưu lượng 70 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 210-400 nm) để tạo ra 26 mg 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-[({3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-yl}cacbonyl)amino]-D-erythro-pentitol.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,57 - 1,66 (m, 1 H), 1,77 (td, 1 H), 3,47 - 3,53 (m, 1 H), 3,56 (d, 2 H), 3,65 - 3,73 (m, 1 H), 3,92 (dq, 1 H), 4,03 - 4,11 (m, 1 H), 5,23 (d, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,08 - 8,13 (m, 2 H), 8,15 - 8,19 (m, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 9,66 (d, 1 H).

Ví dụ 177

3-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit

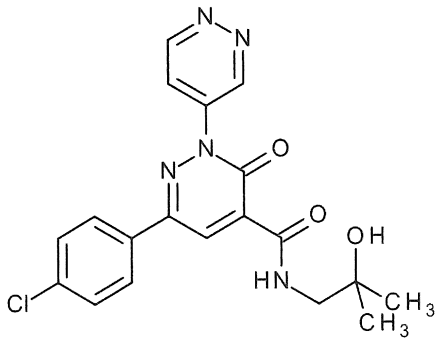


Dung dịch chứa 65 mg Hợp chất trung gian axit 3-(4-clophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxylic, 30 mg (2S)-2-aminopropan-1-ol, 150 mg HATU, 0,14 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ và ở 50°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 4 mg 3-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,17 (d, 3 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 4,96 (t, 1 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 8,07 - 8,11 (m, 2 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 9,23 (d, 1 H), 9,48 (dd, 1 H), 9,75 (dd, 1 H).

Ví dụ 178

3-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit

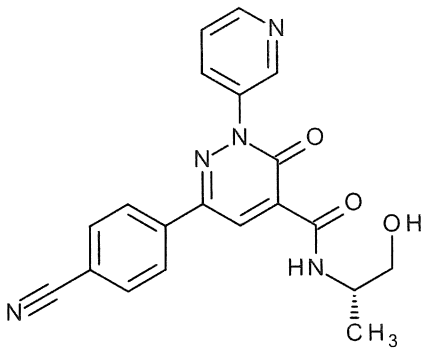


Dung dịch chứa 80 mg Hợp chất trung gian axit 3-(4-clophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxylic, 43 mg 1-amino-2-metylpropan-2-ol, 185 mg HATU, 0,17 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 2 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ và ở 50°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 28 mg 3-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,14 (s, 6 H), 3,32 (s, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 2 H), 8,06 - 8,11 (m, 2 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 9,34 (t, 1 H), 9,48 (dd, 1 H), 9,75 (dd, 1 H).

Ví dụ 179

6-(4-xyanophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

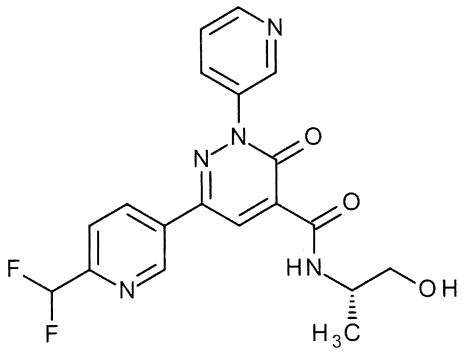


Dung dịch chứa 150 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-xyanophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 71 mg (2S)-2-aminopropan-1-ol, 358 mg HATU, 0,33 ml etyldiisopropylamin và 3 mg 4-dimetylaminopyridin trong 6 ml DMF được khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 15 mg 6-(4-xyanophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,16 (d, 3 H), 3,41 - 3,50 (m, 2 H), 3,99 - 4,09 (m, 1 H), 4,94 (t, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,97 - 8,01 (m, 2 H), 8,16 - 8,22 (m, 3 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 9,37 (d, 1 H).

Ví dụ 180

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

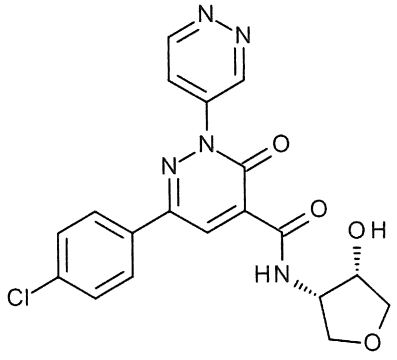


Dung dịch chứa 85 mg Hợp chất trung gian 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic axit, 37 mg (2S)-2-aminopropan-1-ol, 188 mg HATU, 0,17 ml etyldiisopropylamin và 1,5 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 40 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,17 (d, 3 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,16 - 8,21 (m, 1 H), 8,58 (dd, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 9,27 (d, 1 H), 9,37 (d, 1 H).

Ví dụ 181

3-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit



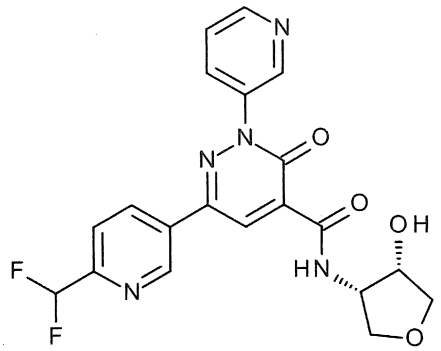
Dung dịch chứa 125 mg Hợp chất trung gian axit 3-(4-clophenyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxylic, 106 mg cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydoclorua, 289 mg HATU, 0,19 ml etyldiisopropylamin và 3 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ và ở 50°C trong 1 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-

18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 17 mg 3-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,47 (dd, 1 H), 3,63 (dd, 1 H), 3,94 (dd, 1 H), 4,02 (dd, 1 H), 4,29 (ddt, 1 H), 4,32 - 4,41 (m, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 7,58 - 7,63 (m, 2 H), 8,05 - 8,10 (m, 2 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 9,48 (dd, 1 H), 9,66 (d, 1 H), 9,74 (dd, 1 H).

Ví dụ 182

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

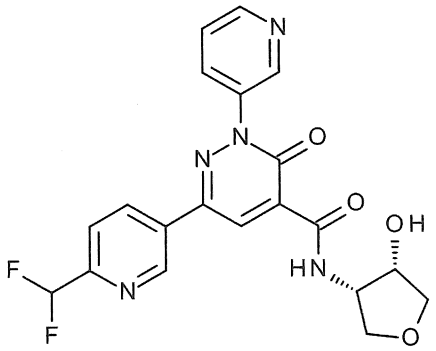


Dung dịch chứa 125 mg Hợp chất trung gian axit 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 101 mg cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua (1:1), 276 mg HATU, 0,25 ml etyldiisopropylamin và 2 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%), dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 86 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 3,46 (t, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 4,02 (dd, 1 H), 4,25 - 4,31 (m, 1 H), 4,32 - 4,40 (m, 1 H), 5,70 (d, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 8,19 (ddd, 1 H), 8,58 (dd, 1 H), 8,71 (dd, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,94 (d, 1 H), 9,28 (d, 1 H), 9,78 (d, 1 H).

Ví dụ 183

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1

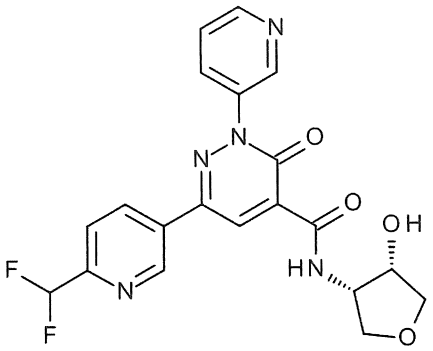


Tiến hành tách bằng HPLC 81 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 182) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Amyloza SA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 35 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,33 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

Ví dụ 184

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

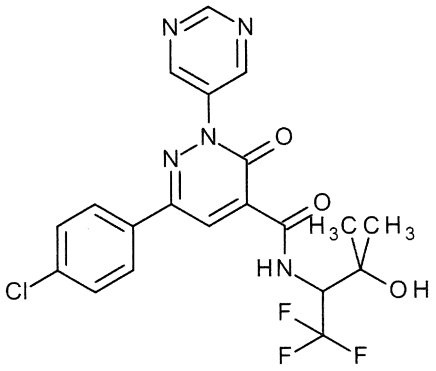


Tiến hành tách bằng HPLC 81 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 182) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Amyloza SA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm) tạo ra 35 mg 6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,74 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm).

<u>Ví dụ 185</u>

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

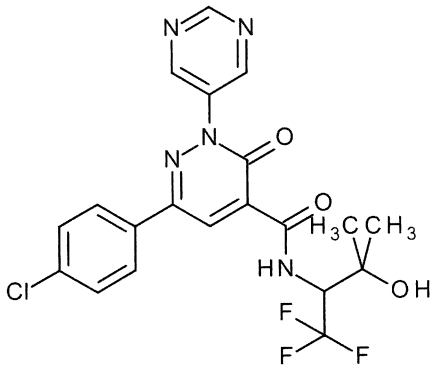


Dung dịch chứa 130 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 153 mg 3-amino-4,4,4-triflo-2-metylbutan-2-ol hydoclorua, 301 mg HATU, 0,21 ml etyldiisopropylamin và 3,6 mg 4-dimetylaminopyridin trong 3 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% thể tích axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 20 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,19 (s, 3 H), 1,35 (s, 3 H), 4,60 - 4,73 (m, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 8,08 (d, 2 H), 8,75 (s, 1 H), 9,26 (s, 2 H), 9,31 (s, 1 H), 9,90 (d, 1 H).

Ví dụ 186

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1



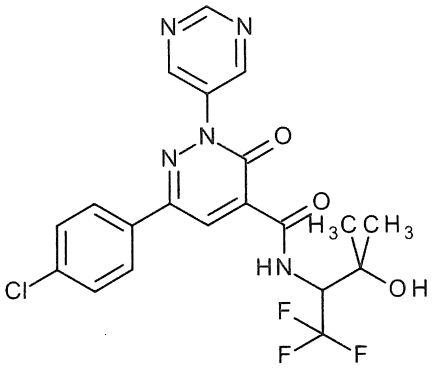
Tiến hành tách bằng HPLC 17 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 185) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Sepiatec: Prep SFC100; cột: Chiralpak IB 5µm 250x30mm; dung môi rửa giải A: CO2, dung môi rửa giải B: isopropanol; đẳng dòng: 30%B; lưu lượng 100,0 ml/phút; nhiệt độ: 40°C; BPR: 150ba (15.000 kPa); MWD @ 254nm) tạo ra 4 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-

hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1.

HPLC bất đối xứng: Rt = 1,62 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO2; dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 80%A+20%B; lưu lượng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100 ba (10.000 kPa); MWD @ 254 nm).

Ví dụ 187

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2

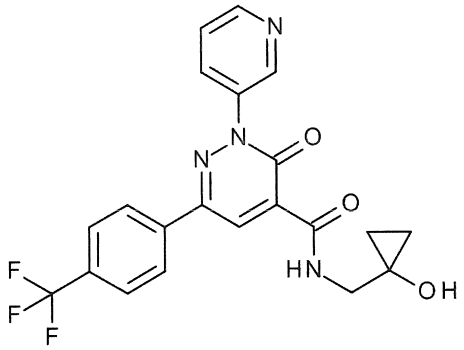


Tiến hành tách bằng HPLC 17 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (Ví dụ 185) trên cột bất đối xứng (thiết bị: Sepiatec: Prep SFC100; cột: Chiralpak IB 5µm 250x30mm; dung môi rửa giải A: CO2, dung môi rửa giải B: isopropanol; đẳng dòng: 30%B; lưu lượng 100,0 ml/phút; nhiệt độ: 40°C; BPR: 150ba (15.000 kPa); MWD @ 254nm) tạo ra 4 mg 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2.

HPLC bất đối xứng: Rt = 3,68 phút (thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IB 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO2; dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 80%A+20%B; lưu lượng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100 ba (10.000 kPa); MWD @ 254 nm).

Ví dụ 188

N-[(1-Hydroxyxyclopropyl)metyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

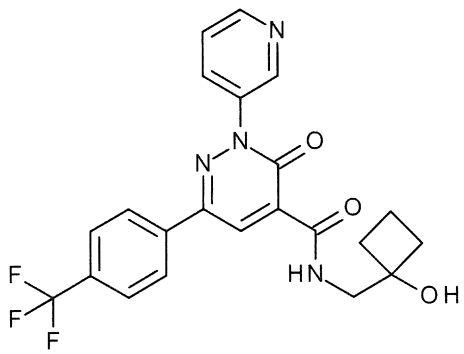


Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,28 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,0 ml). 1-(Aminometyl)xyclopropanol (48,2 mg, 0,55 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (217 µL, 1,25 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 243 µL, 50% trong DMF, 416 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 67 mg (51%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,52 - 0,57 (m, 2H), 0,59 - 0,64 (m, 2H), 3,47 (d, 2H), 5,52 (s, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,17 - 8,24 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,94 (dd, 1H), 9,58 (t, 1H).

Ví dụ 189

N-[(1-Hydroxyxyclobutyl)metyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

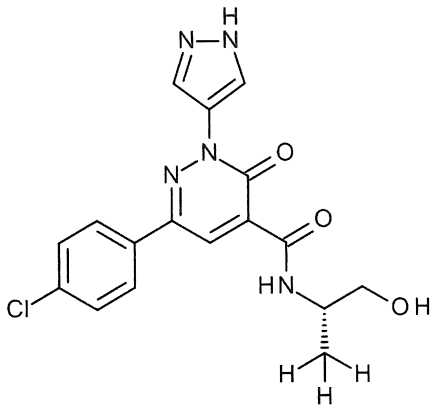


Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (100 mg, 0,28 mmol) được hoà tan trong DMF khan (2,0 ml). 1-(Aminometyl)xyclobutanol (59,0 mg, 0,55 mmol), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (217 µL, 1,25 mmol), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 243 µL, 50% trong DMF, 416 µmol) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) tạo ra 81 mg (66%) hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,44 - 1,57 (m, 1H), 1,59 - 1,68 (m, 1H), 1,92 - 2,00 (m, 4H), 3,49 (d, 2H), 5,41 (s, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,16 - 8,24 (m, 3H), 8,70 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,49 (t, 1H).

Ví dụ 190

(+)-6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (75 mg) được hoà tan trong DMF khan (2 ml). (2S)-2-Aminopropan-1-ol (36 mg), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,186 ml), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 207 µL, 50% trong DMF) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

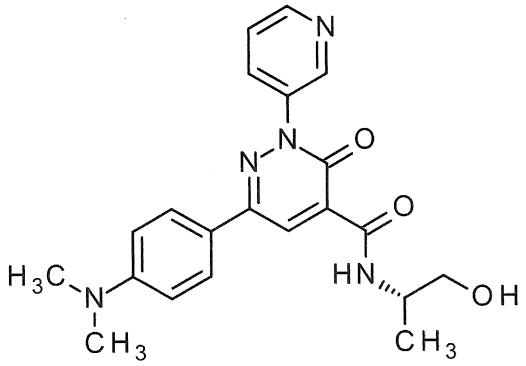
Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 46 mg hợp chất nêu ở đề mục này

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 4,96 (br s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 8,14 - 8,55 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 13,24 (br s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +18,4° (c = 1,00, metanol).

Ví dụ 191

6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

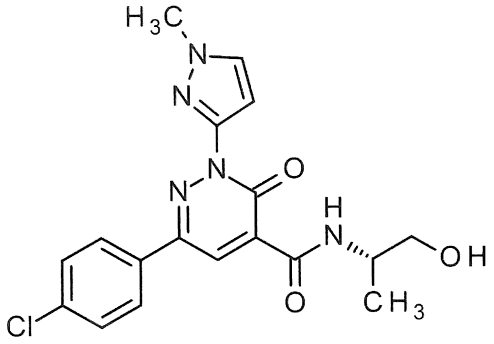


6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (14 mg) được hoà tan trong DMF (0,6 ml). Axit pyridin-3-yl boronic (11 mg), 2,2'-bipyridin (35 mg), natri cacbonat (5,6 mg), và đồng diaxetat khan (20 mg) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 14 giờ ở 80°C, làm nguội và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 5 mg 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 1,16 (d, 3 H), 2,98 (s, 6 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 1 H), 4,93 (t, 1 H), 6,78 - 6,83 (m, 2 H), 7,58 - 7,64 (m, 1 H), 7,75 - 7,81 (m, 2 H), 8,14 (ddd, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,67 (dd, 1 H), 8,89 (d, 1 H), 9,49 (d, 1 H).

Ví dụ 192

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

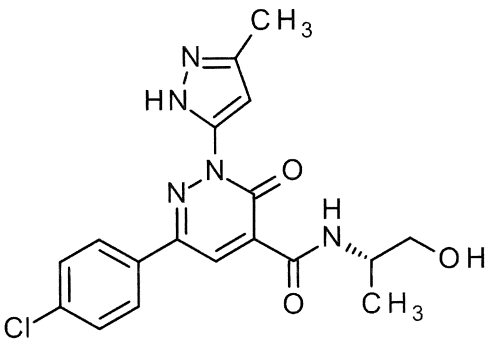


Dung dịch chứa 94 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 43 mg (2S)-2-amino-1-propanol, 216 mg HATU, 0,20 ml etyldiisopropylamin và 2 mg 4-dimetylaminopyridin trong 4 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 70% / B 30% → A 30% / B 70%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 62 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 1,16 (d, 3 H), 3,40 - 3,48 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,98 - 4,08 (m, 1 H), 4,93 (t, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 7,86 (d, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 2 H), 8,62 (s, 1 H), 9,41 (d, 1 H).

Ví dụ 193

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



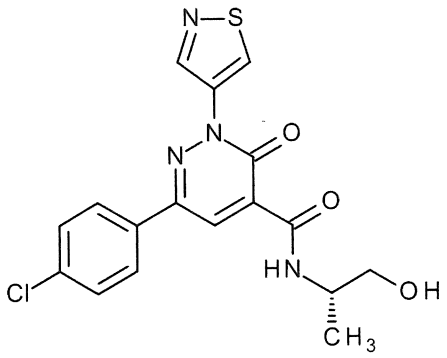
Dung dịch chứa 75 mg Hợp chất trung gian axit 6-(4-clophenyl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 34 mg (2S)-2-amino-1-

propanol, 172 mg HATU, 0,16 ml etyldiisopropylamin và 1 mg 4-dimetylaminopyridin trong 4 ml DMF được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được lọc và cho qua RP-HPLC (thiết bị: Bơm gradient Labomatic HD-3000 HPLC, Bộ gom phân đoạn Labomatic Labocol Vario-2000; cột: Chromatorex C-18 125 mm x 30 mm, dung môi rửa giải A: 0,1% axit formic trong nước, dung môi rửa giải B: axetonitril; gradient: A 85% / B 15% → A 45% / B 55%; lưu lượng: 150 ml/phút; Phát hiện UV: 254 nm) để tạo ra 44 mg 6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit.

δ [ppm] = 1,16 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,97 - ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): 4,08 (m, 1H), 4,93 (t, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,45 (d, 1H), 12,85 (s, 1H).

Ví dụ 194

(+)-6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



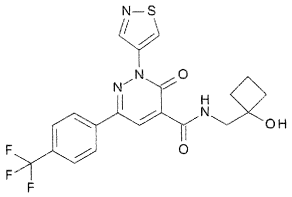
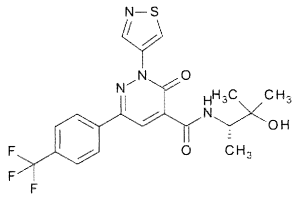
Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic (70 mg) được hoà tan trong DMF khan (2 ml). (2S)-2-Aminopropan-1-ol (31,5 mg), N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,164 ml), và anhydrit của axit propan phosphonic (T3P, 184 µL, 50% trong DMF) được bổ sung liên tiếp. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng.

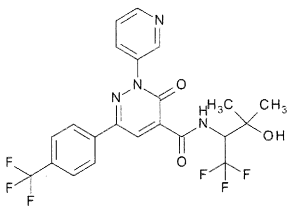
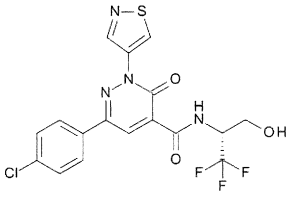
Hỗn hợp phản ứng thô được cô trong chân không và tinh chế bằng RP-HPLC (cột: X-Bridge C18 5µm 100x30mm, pha động: (nước + 0,2 % thể tích nước amoniac (32%)) / axetonitril, gradient) để tạo ra 47 mg hợp chất nêu ở đề mục này

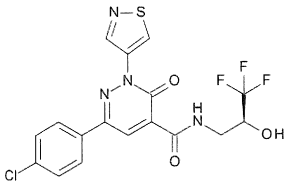
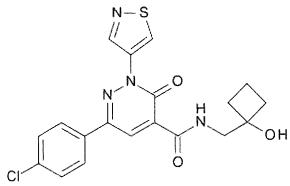
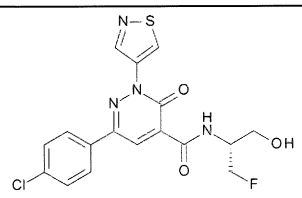
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,18 (d, 3H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 3,99 - 4,10 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,07 - 8,12 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 9,61 (s, 1H).
$[\alpha]_D^{20}$ = +9,55° (c = 1,00, DMSO).

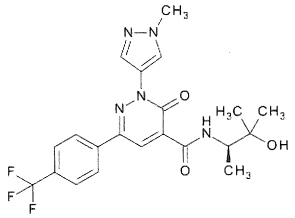
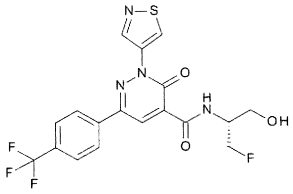
Các ví dụ sau được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được nêu trong bảng sử dụng quy trình được mô tả trong ví dụ 107 hoặc 127. Các chất đồng phân đối ảnh được tách từ raxemat của chúng bằng HPLC bất đối xứng sử dụng các điều kiện cột và dung môi đã nêu.

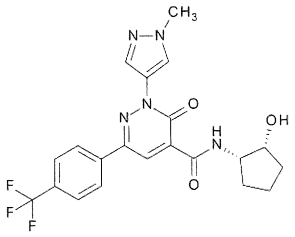
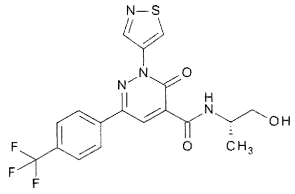
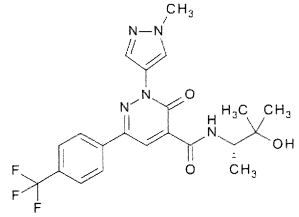
Bảng 2: Ví dụ 195 – 345

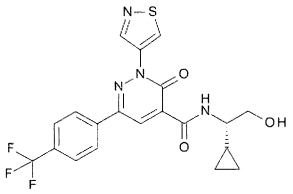
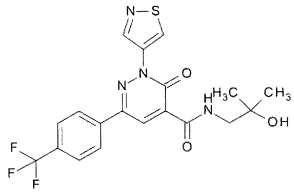
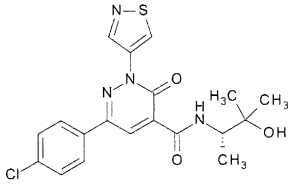
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
195		N-[(1-Hydroxyxyclobutyl)metyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-(aminometyl)xyclobutanol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,44 - 1,57 (m, 1H), 1,59 - 1,70 (m, 1H), 1,94 - 2,02 (m, 4H), 3,51 (d, 2H), 5,45 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,49 (t, 1H), 9,62 (s, 1H).
196		N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,89 - 3,97 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,49 (d, 1H), 9,62 (s, 1H).

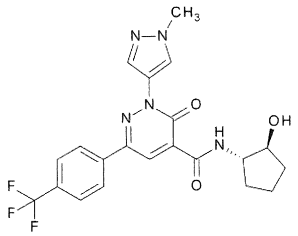
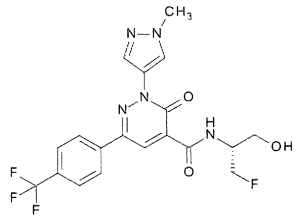
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		$[\alpha]_D^{20}$ = +29,8° (c = 1,00, DMSO)		
197		(+)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2, $[\alpha]_D^{20}$ = +35,8° (c = 1,00, metanol)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 3-amino-4,4,4-triflo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua, Chiralpak IB 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol, đẳng dòng: 22% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 254 nm	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 4,67 (quin, 1H), 5,22 (s, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 - 8,25 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,94 (dd, 1H), 10,00 (d, 1H). Rt = 3,69 min, Chiralpak IB 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol, đẳng dòng: 22% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 254 nm
198		6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-3,3,3-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,85 (dt, 1H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 5,47 (t, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,09 - 8,13 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,13

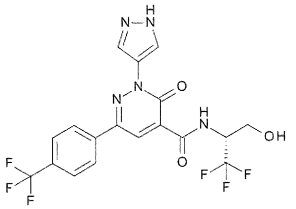
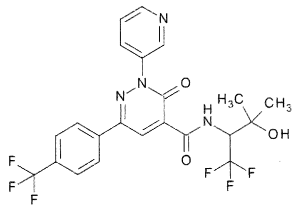
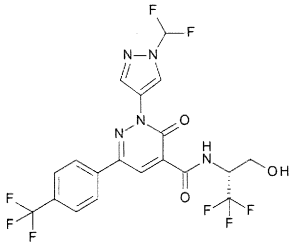
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +29,8° (c = 1,00, metanol)	triflopropan-1-ol hydroclorua	(s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,97 (d, 1H).
199		6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -6,9° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,49 (ddd, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 6,69 (br d, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,07 - 8,12 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,60 (t, 1H).
200		6-(4-clophenyl)-N-[(1-hydroxyxyclobutyl)metyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-(aminometyl)xyclobutanol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,44 - 1,57 (m, 1H), 1,59 - 1,69 (m, 1H), 1,93 - 2,01 (m, 4H), 3,50 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,50 (t, 1H), 9,60 (s, 1H).
201		6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,50 - 3,58 (m, 1H), 3,59 - 3,66 (m, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H),

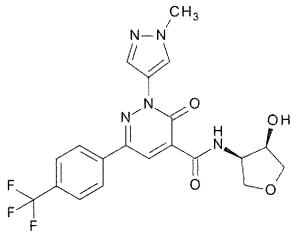
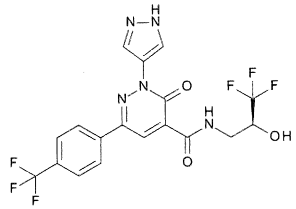
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +10,0° (c = 1,00, DMSO)	4-carboxylic, (2R)-2-amino-3-flopropan-1-ol hydroclorua	4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,58 (d, 1H), 9,61 (s, 1H).
202		N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -32,4° (c = 1,00, metanol)	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3R)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,90 - 3,99 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,62 (d, 1H).
203		N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +6,2° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-3-flopropan-1-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,51 - 3,58 (m, 1H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 4,20 - 4,34 (m, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,61 - 4,69 (m, 1H), 5,19 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,30 (d, 2H), 8,73 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,57 (d, 1H), 9,63 (s, 1H).

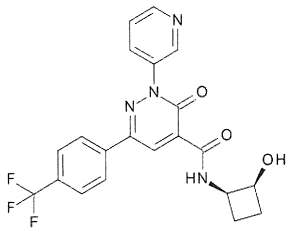
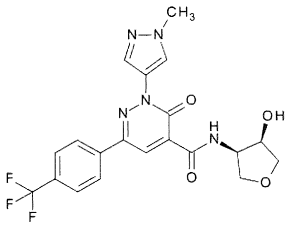
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
204		N-[(1S,2R)-2-Hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +11,0° (c = 1,00, metanol)	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (1R,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,49 - 1,67 (m, 3H), 1,72 - 1,92 (m, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 5,06 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,76 (d, 1H).
205		N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +24,3° (c = 1,00, metanol)	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,38 (d, 1H), 9,62 (s, 1H).
206		N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic,	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,90 - 3,99 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,29 (d,

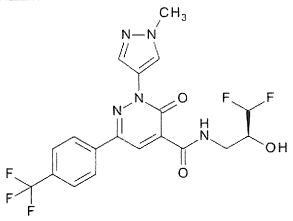
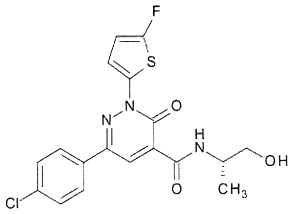
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +36,7° (c = 1,00, metanol)	(3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	2H), 8,58 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,62 (d, 1H).
207		N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +23,3° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, axit (2S)-2-amino-2-xyclopropyletanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,27 - 0,52 (m, 4H), 1,06 - 1,16 (m, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 3,54 - 3,65 (m, 2H), 4,96 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,71 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,51 (d, 1H), 9,63 (s, 1H).
208		N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 3,33 - 3,35 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,71 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,29 (d, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,50 (t, 1H), 9,63 (s, 1H).
209		6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-	6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,17 (s, 3H), 3,89

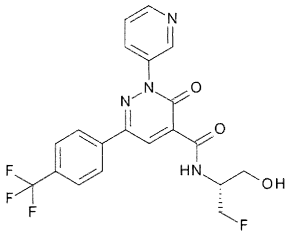
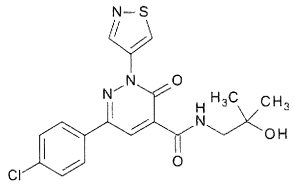
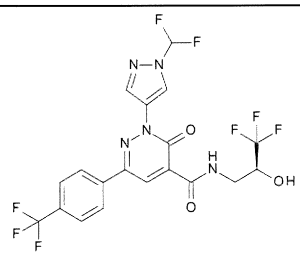
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +38,4° (c = 1,00, metanol)	4-carboxylic, axit (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	- 3,97 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 9,61 (s, 1H).
210		N-[(1S,2S)-2-Hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +48,9° (c = 1,00, metanol)	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,43 - 1,58 (m, 2H), 1,60 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,94 - 4,07 (m, 2H), 4,97 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,42 (d, 1H).
211		N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +18,0° (c = 1,00, metanol)	2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, axit (2R)-2-amino-3-flopropan-1-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,52 - 3,59 (m, 1H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,20 - 4,34 (m, 1H), 4,49 - 4,58 (m, 1H), 4,61 - 4,70 (m, 1H), 5,19 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,31 (d, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,71 (d, 1H).

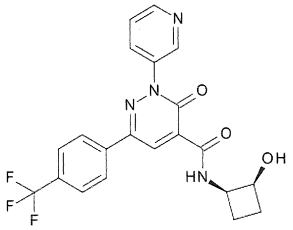
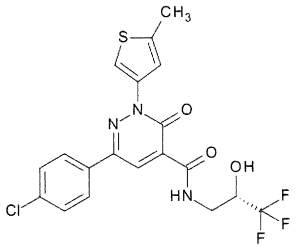
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
212		3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +34,0° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,69 - 3,77 (m, 1H), 3,85 (dt, 1H), 4,83 - 4,93 (m, 1H), 5,48 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,09 - 8,36 (m, 3H), 8,37 - 8,66 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,09 (d, 1H), 13,29 (br s, 1H).
213		3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 3-amino-4,4,4-triflo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 4,67 (quin, 1H), 5,22 (s, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 - 8,25 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 10,00 (d, 1H).
214		2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phen	Axit 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic,	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,70 - 3,76 (m, 1H), 3,83 - 3,89 (m, 1H), 4,82 - 4,95 (m, 1H), 5,48 (br s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,93 (t, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,55 (s,

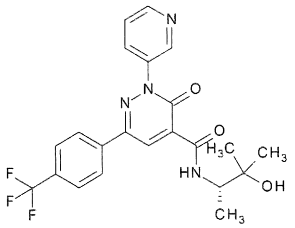
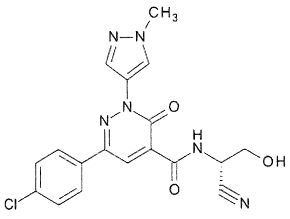
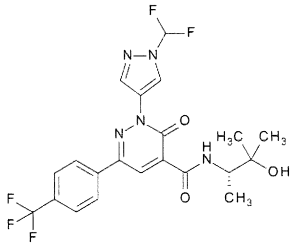
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +29,9° (c = 1,00, DMSO)	(2R)-2-amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua	1H), 8,75 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,99 (d, 1H).
215		N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydrofuran-3-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,48 (t, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 4H), 4,02 (t, 1H), 4,27 - 4,33 (m, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 5,71 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,89 (d, 1H).
216		3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -2,0° (c = 1,00, DMSO)	3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,50 (ddd, 1H), 3,78 (ddd, 1H), 4,20 - 4,30 (m, 1H), 6,69 (br d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,10 - 8,60 (m, 4H), 8,68 (s, 1H), 9,73 (t, 1H), 13,27 (br s, 1H).

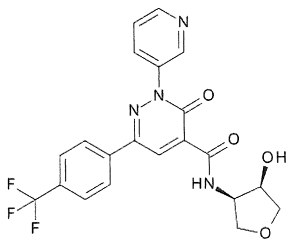
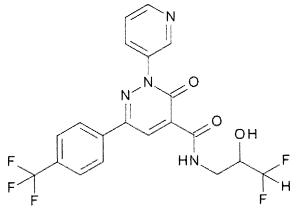
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
217		(+)-N-cis-2-Hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1, $[\alpha]_D^{20}$ = +34,0° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-2-aminoxyclobutanol hydroclorua Chiralpak IB 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 24% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 220 nm	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 1,74 - 1,92 (m, 2H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), 4,33 - 4,41 (m, 2H), 5,51 - 5,54 (m, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,17 - 8,23 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,88 (br d, 1H). Rt = 2,13 min, Chiralpak IB 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 24% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 220 nm
218		(+)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2,	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydrofuran-3-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 3,48 (t, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,92 - 3,98 (m, 4H), 4,02 (t, 1H), 4,27 - 4,33 (m, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 5,71 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,89 (d, 1H). Rt = 2,55 min,

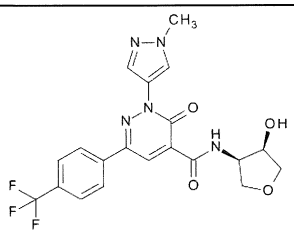
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		$[\alpha]_D^{20}$ = +27,8° (c = 1,00, metanol)	Chiralpak IC 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 36% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 254 nm	Chiralpak IC 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 36% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 254 nm
219		N-[(2S)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -0,1° +/- 0,33° (c = 1,00, DMSO)	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1-diflopropan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,42 (ddd, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,81 - 3,96 (m, 4H), 5,96 (dt, 1H), 6,03 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,65 (t, 1H).
220		6-(4-clophenyl)-2-(5-flo-2-thienyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,	6-(4-clophenyl)-2-(5-flo-2-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,11 (d, 2H),

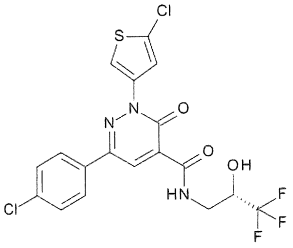
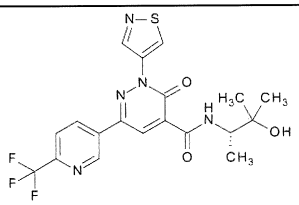
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		$[\alpha]_D^{20}$ = +6,4° +/-0,33° (c = 1,00, DMSO)	diflopropan-2-ol hydroclorua	8,60 (s, 1H), 9,22 (d, 1H).
221		N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +9,4° (c = 1,00, metanol)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-3-flopropan-1-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,58 - 3,64 (m, 1H), 4,19 - 4,33 (m, 1H), 4,47 - 4,55 (m, 1H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 5,17 (t, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,57 (d, 1H).
222		6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 3,31 - 3,35 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,70 (s, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,07 - 8,12 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 9,51 (t, 1H), 9,61 (s, 1H).
223		2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-	Axit 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,51 (ddd, 1H), 3,78 (ddd, 1H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 6,70 (br s, 1H), 7,91 (d, 2H),

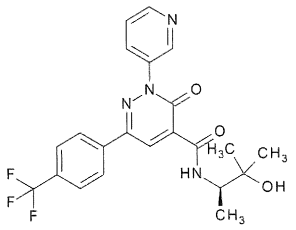
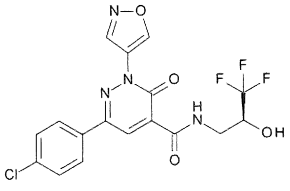
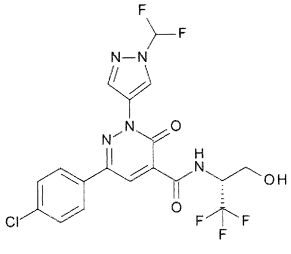
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -0,7° +/- 0,39 (c = 1,00, DMSO)	dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	7,94 (t, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,62 (t, 1H).
224		N-cis-2-Hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-2-aminoxyclobutanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,74 - 1,92 (m, 2H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), 4,33 - 4,41 (m, 2H), 5,53 (br s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,16 - 8,23 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,88 (br d, 1H).
225		6-(4-clophenyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -4,4° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,48 (ddd, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 6,68 (br d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,02 - 8,07 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 9,70 (t, 1H).

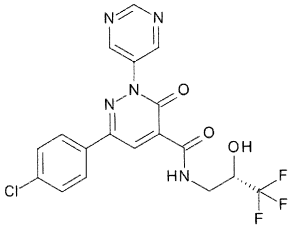
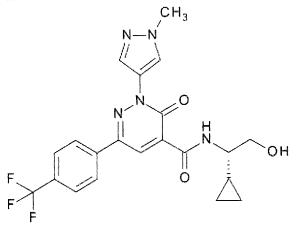
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
226		N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +32,6° (c = 1,00, DMSO)	3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, axit (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (s, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,17 - 8,23 (m, 3H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,50 (d, 1H).
227		6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyano-2-hydroxyetyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -19,8° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-amino-3-hydroxypropannitril hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,73 - 3,80 (m, 1H), 3,81 - 3,87 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,05 - 5,11 (m, 1H), 5,85 (t, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,10 - 8,15 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,08 (d, 1H).
228		2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-	Axit 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic,	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,19 (s, 3H), 3,90 - 3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,93 (t, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,69

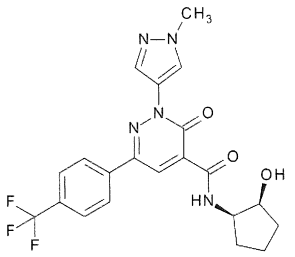
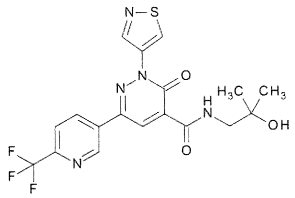
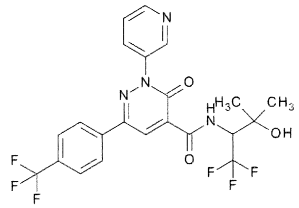
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +20,3° (c = 1,00, DMSO)	(3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	(s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,52 (d, 1H).
229		(+)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1, $[\alpha]_D^{20}$ = +24,8° (c = 1,00, metanol)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydrofuran-3-ol hydroclorua Chiralpak IA 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol, đẳng dòng: 27% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 254 nm	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,46 (t, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,25 - 4,31 (m, 1H), 4,32 - 4,40 (m, 1H), 5,70 (br d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,80 (d, 1H). Rt = 3,36 min, Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol, đẳng dòng: 27% B, 4,0 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 254 nm
230		(-)-N-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phen	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,40 (ddd, 1H), 3,66 (ddd, 1H), 3,79 - 3,91

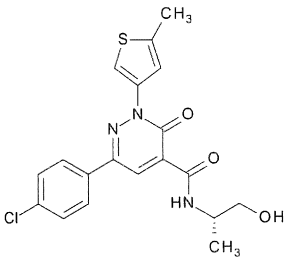
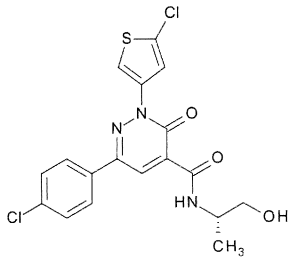
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2, $[\alpha]_D^{20}$ = -8,3° (c = 1,00, metanol)	yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 3-amino-1,1-difloropropan-2-ol hydroclorua Chiralpak IE 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: 2-metoxy-2-metylpropan và 0,1% thể tích dietylamin (99%), dung môi rửa giải B: metanol, đẳng dòng: 50% B, 40 ml/phút, 254 nm	(m, 1H), 5,94 (dt, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,53 (t, 1H). Rt = 1,76 min, Chiralpak IE 3µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: 2-metoxy-2-metylpropan và 0,1% thể tích dietylamin (99%), dung môi rửa giải B: metanol, đẳng dòng: 50% B, 1,4 ml/phút, 25°C, 254 nm
231		(-)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1, $[\alpha]_D^{20}$ = -23,2° (c = 1,00, metanol)	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydrofuran-3-ol hydroclorua Chiralpak IC 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A:	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,48 (t, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,92 - 3,98 (m, 4H), 4,02 (t, 1H), 4,27 - 4,33 (m, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 5,71 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,89 (d, 1H). Rt = 1,67 min, Chiralpak IC 5µm 100x4,6mm,

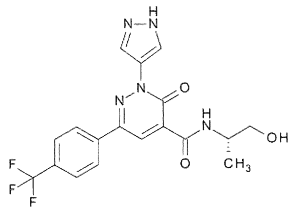
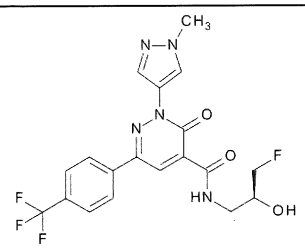
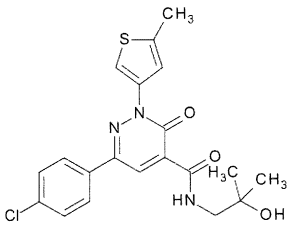
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
			CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 36% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 254 nm	dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 36% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 254 nm
232		6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -2,9° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,48 (ddd, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,05 - 8,09 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,61 (t, 1H).
233		N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +25,2° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,44 (d, 1H), 9,46 (d, 1H), 9,66 (s, 1H).

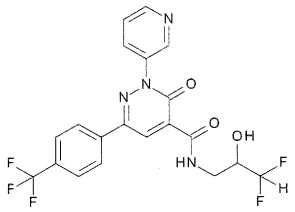
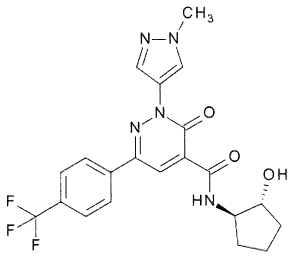
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
234		N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -29,2° (c = 1,00, metanol)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3R)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (s, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,17 - 8,23 (m, 3H), 8,70 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,50 (d, 1H).
235		6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -7,5° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,50 (ddd, 1H), 3,77 (ddd, 1H), 4,18 - 4,30 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 8,16 - 8,20 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,53 (t, 1H), 9,78 (s, 1H).
236		6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-	Axit 6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-3,3,3-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,69 - 3,75 (m, 1H), 3,85 (dt, 1H), 4,82 - 4,94 (m, 1H), 5,47 (t, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,14 - 8,19 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,69 (s, 1H),

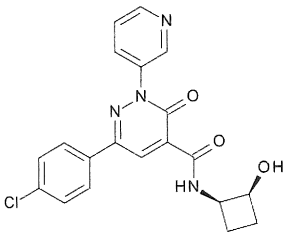
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +26,8° (c = 1,00, DMSO)	triflopropan-1-ol hydroclorua	9,08 (s, 1H), 10,01 (d, 1H).
237		6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -15,8° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,49 (ddd, 1H), 3,75 (ddd, 1H), 4,18 - 4,29 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,04 - 8,08 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 9,50 (t, 1H).
238		N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +27,3° (c = 1,00, metanol)	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-amino-2-xyclopropyletanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,28 - 0,52 (m, 4H), 1,07 - 1,17 (m, 1H), 3,43 - 3,49 (m, 1H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,96 (t, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,65 (d, 1H).

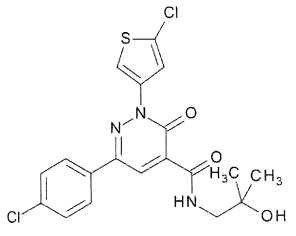
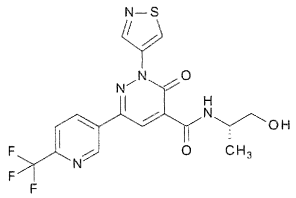
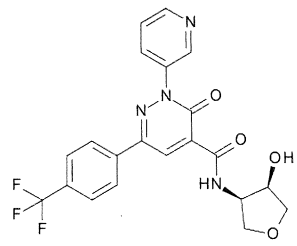
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
239		N-[(1R,2S)-2-Hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -7,1° (c = 1,00, metanol)	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (1S,2R)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,48 - 1,67 (m, 3H), 1,72 - 1,91 (m, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 5,06 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,76 (d, 1H).
240		N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 3,32 - 3,36 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,72 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,76 (dd, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,45 (d, 1H), 9,47 (t, 1H), 9,66 (s, 1H).
241		(-)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 3-amino-4,4,4-triflo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua,	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,20 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 4,67 (quin, 1H), 5,22 (s, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 - 8,25 (m, 3H), 8,71 (dd, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,94 (dd, 1H), 10,00 (d, 1H). Rt = 1,10 min,

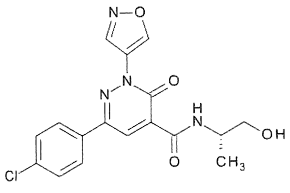
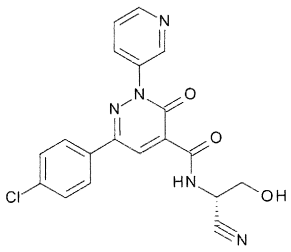
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		chất đồng phân đối ảnh 1, $[\alpha]_D^{20}$ = -20,0° (c = 1,00, metanol)	Chiralpak IB 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol, đẳng dòng: 22% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 254 nm	Chiralpak IB 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol, đẳng dòng: 22% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 254 nm
242		6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +12,0° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,95 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 9,48 (d, 1H).
243		6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +13,6° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,95 (t, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,40 (d, 1H).

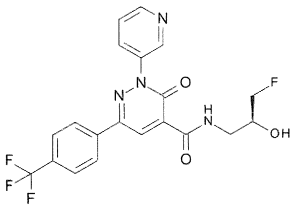
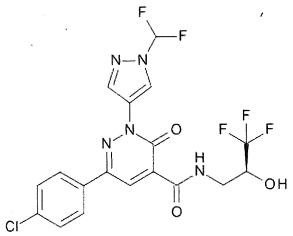
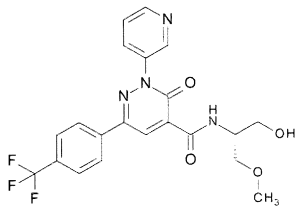
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
244		N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +11,8° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,27 - 8,47 (m, 4H), 8,66 (s, 1H), 9,51 (d, 1H), 13,26 (br s, 1H).
245		N-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +1,4 +/- 0,47° (c = 1,00, DMSO)	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-1-amino-3-flopropan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,34 - 3,41 (m, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,84 - 3,94 (m, 4H), 4,32 (ddd, 1H), 4,44 (ddd, 1H), 5,50 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 9,60 (t, 1H).
246		6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (s, 6H), 3,30 - 3,33 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,69 (s, 1H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,93 (d, 1H),

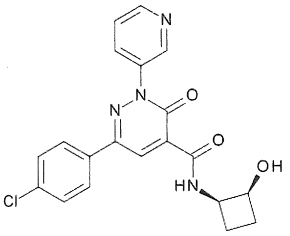
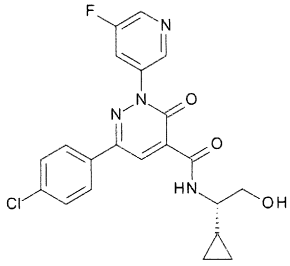
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
				8,02 - 8,06 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 9,60 (t, 1H).
247		(+)-N-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1, $[\alpha]_D^{20}$ = +15,8° (c = 1,00, metanol)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 3-amino-1,1-diflopropan-2-ol hydroclorua Chiralpak IE 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: 2-metoxy-2-metylpropan và 0,1% thể tích dietylamin (99%), dung môi rửa giải B: metanol, đẳng dòng: 50% B, 40 ml/phút, 254 nm	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,40 (ddd, 1H), 3,66 (ddd, 1H), 3,79 - 3,91 (m, 1H), 5,94 (dt, 1H), 6,01 (br d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,53 (t, 1H). Rt = 1,28 min, Chiralpak IE 3µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: 2-metoxy-2-metylpropan và 0,1% thể tích dietylamin (99%), dung môi rửa giải B: metanol, đẳng dòng: 50% B, 1,4 ml/phút, 25°C, 254 nm
248		N-[(1R,2R)-2-Hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phen	Axit 2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,43 - 1,58 (m, 2H), 1,60 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 1H),

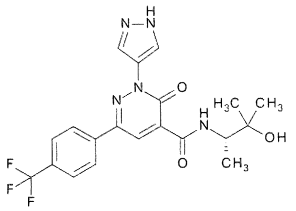
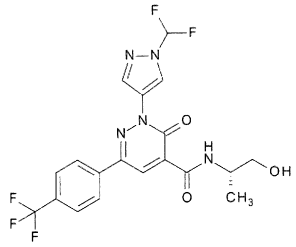
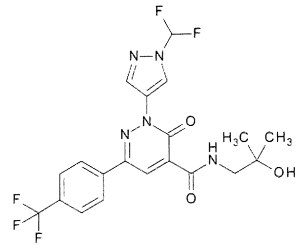
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -32,7° (c = 1,00, metanol)	4-carboxylic, (1R,2R)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua	3,91 - 3,99 (m, 4H), 4,00 - 4,07 (m, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,30 (d, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,42 (d, 1H).
249		(+)-6-(4-clophenyl)-N-cis-2-hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 1, $[\alpha]_D^{20}$ = +13,9° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-2-aminoxyclobutanol hydroclorua Chiralpak IB 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 28% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 220 nm	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,74 - 1,92 (m, 2H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), 4,33 - 4,41 (m, 2H), 5,52 (d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,91 - 8,92 (m, 1H), 9,89 (br d, 1H). Rt = 2,98 min, Chiralpak IB 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol, đẳng dòng: 24% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 220 nm

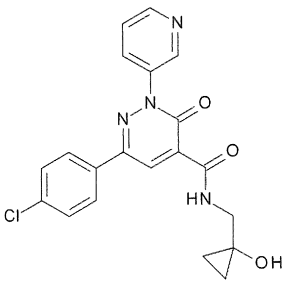
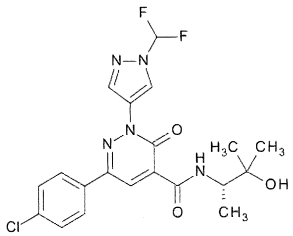
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
250		6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,14 (s, 6H), 3,30 - 3,33 (m, 2H và part of tín hiệu nước), 4,69 (s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,51 (t, 1H).
251		N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +9,3° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,01 - 4,11 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,35 (d, 1H), 9,44 (d, 1H), 9,66 (s, 1H).
252		(-)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2,	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydrofuran-3-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,46 (t, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,25 - 4,31 (m, 1H), 4,32 - 4,40 (m, 1H), 5,70 (br d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H),

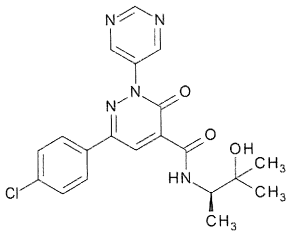
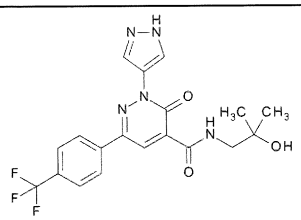
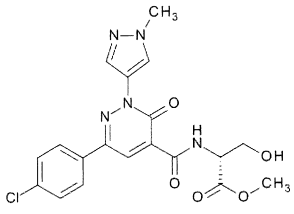
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		$[\alpha]_D^{20}$ = -16,6° (c = 1,00, metanol)	Chiralpak IA 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol, đẳng dòng: 27% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 254 nm	8,76 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,80 (d, 1H). Rt = 5,97 min, Chiralpak IA 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: metanol, đẳng dòng: 27% B, 4,0 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 254 nm
253		6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +96,8° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, axit (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 4,98 (br s, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,15 - 8,20 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).
254		6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyano-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,	6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-amino-3-hydroxypropannitril hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,71 - 3,78 (m, 1H), 3,78 - 3,84 (m, 1H), 5,06 (dt, 1H), 5,82 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,70

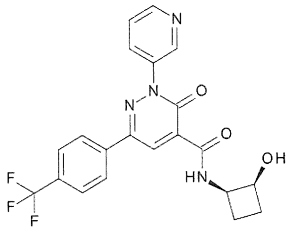
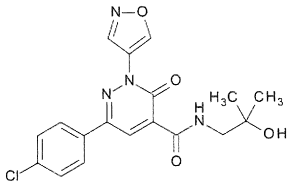
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		$[\alpha]_D^{20}$ = -16,5° (c = 1,00, DMSO)		(dd, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,96 (d, 1H).
255		N-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -3,9° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-1-amino-3-flopropan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,55 (dt, 1H), 3,82 - 3,95 (m, 1H), 4,30 (ddd, 1H), 4,42 (ddd, 1H), 5,48 (d, 1H), 7,65 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,16 - 8,24 (m, 3H), 8,70 (dd, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,48 (t, 1H).
256		6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -2,5° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,50 (ddd, 1H), 3,77 (ddd, 1H), 4,19 - 4,31 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,58 - 7,64 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,63 (t, 1H).
257		N-[(2R)-1-Hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,28 (s, 3H), 3,42 - 3,59 (m, 4H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 4,98 (t,

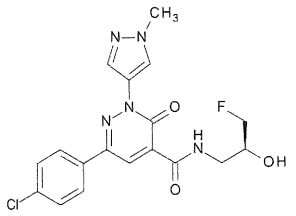
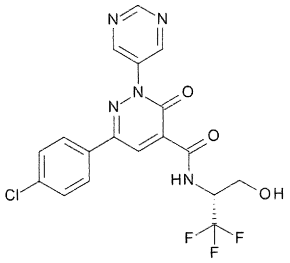
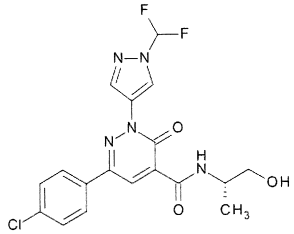
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -0,95° +/- 0,33° (c = 1,00, MeOH)	dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-3-metoxypropan-1-ol	1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,50 (d, 1H).
258		6-(4-clophenyl)-N-cis-2-hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-2-aminoxyclobutanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,74 - 1,91 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 2H), 4,33 - 4,41 (m, 2H), 5,49 - 5,54 (m, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 7,98 - 8,03 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,89 (br d, 1H).
259		6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +30,5° (c = 1,00, MeOH)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-amino-2-xyclopropyletanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,26 - 0,50 (m, 4H), 1,03 - 1,13 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 2H), 4,94 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 8,26 (ddd, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,77 (d, 1H),

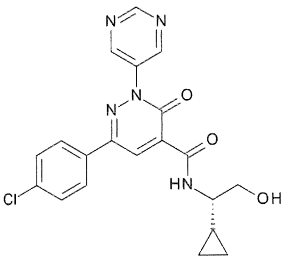
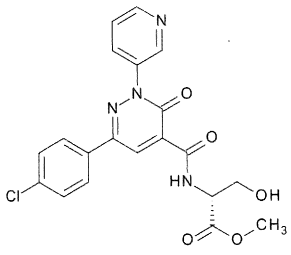
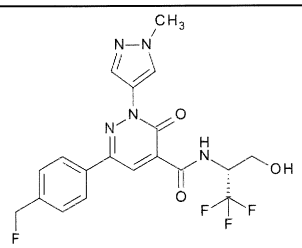
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
				8,86 (t, 1H), 9,47 (d, 1H).
260		N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +30,1° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,13 (s, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,90 - 3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,30 (d, 4H), 8,66 (s, 1H), 9,62 (d, 1H), 13,26 (br s, 1H).
261		2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +13,2° (c = 1,00, metanol)	Axit 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,53 (m, 2H), 4,01 - 4,12 (m, 1H), 4,98 (t, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,93 (t, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,42 (d, 1H).
262		2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-hydroxy-2-	Axit 2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-6-[4-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,16 (s, 6H), 3,33 - 3,36 (m, 2H và tín

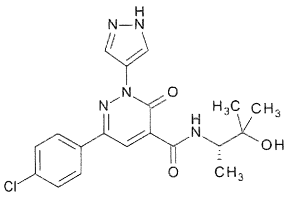
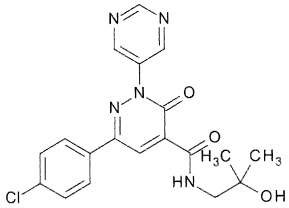
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		metylpropyl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	hiệu nước), 4,71 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,94 (t, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,53 (t, 1H).
263		6-(4-clophenyl)-N-[(1-hydroxyxyclopropyl)metyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-(aminometyl)xyclopropanol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,52 - 0,57 (m, 2H), 0,58 - 0,64 (m, 2H), 3,46 (d, 2H), 5,52 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,67 - 8,71 (m, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,60 (t, 1H).
264		6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +22,8° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,89 - 3,98 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,11 - 8,17 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,53 (d, 1H).

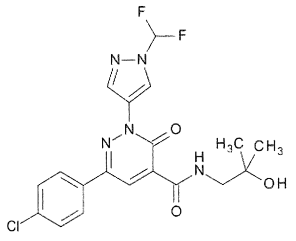
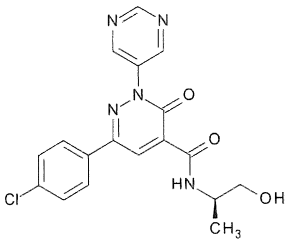
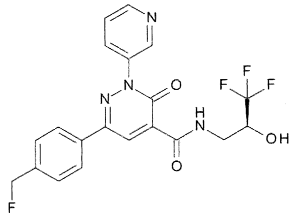
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
265		6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -27,7° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3R)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (s, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,16 (s, 3H), 3,87 - 3,96 (m, 1H), 4,67 (br s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,03 - 8,07 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 9,41 (d, 1H).
266		N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 3,33 - 3,36 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,71 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,11 - 8,61 (m, 4H), 8,67 (s, 1H), 9,64 (t, 1H), 13,27 (br s, 1H).
267		metyl N-{[6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]cacbonyl}-D-serinat, $[\alpha]_D^{20}$ = -6,8° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, metyl D-serinat hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,70 (s, 3H), 3,75 (ddd, 1H), 3,88 - 3,95 (m, 4H), 4,65 - 4,70 (m, 1H), 5,34 (t, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,09 - 8,13 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,11 (d, 1H).

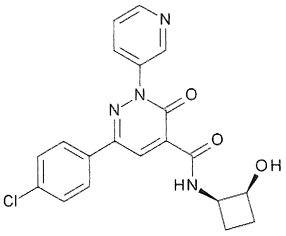
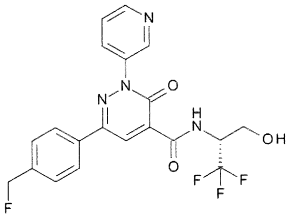
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
268		(-)-N-cis-2-Hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2, $[\alpha]_D^{20}$ = -26,8° (c = 1,00, MeOH)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-2-aminoxyclobutanol hydroclorua Chiralpak IB 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 24% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 220 nm	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 1,74 - 1,93 (m, 2H), 2,06 - 2,17 (m, 2H), 4,33 - 4,41 (m, 2H), 5,53 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,16 - 8,23 (m, 3H), 8,71 (br d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 9,88 (br d, 1H). Rt = 3,98 min, Chiralpak IB 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 24% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 220 nm
269		6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d$_6$): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 3,33 - 3,35 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,71 (s, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,15 - 8,21 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 9,41 - 9,46 (m, 2H), 9,80 (s, 1H).

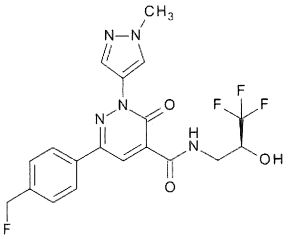
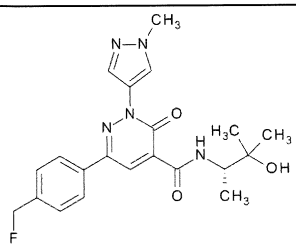
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
270		6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +1,7° +/- 0,6° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-1-amino-3-flopropan-2-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,34 - 3,40 (m, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,84 - 3,96 (m, 4H), 4,27 - 4,36 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H), 5,50 (d, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,08 - 8,13 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,62 (t, 1H).
271		6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +8,9° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,66 - 3,74 (m, 1H), 3,83 (dt, 1H), 4,80 - 4,93 (m, 1H), 5,45 (t, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,05 - 8,10 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 9,86 (d, 1H).
272		6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,	Axit 6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,52 (m, 2H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 4,97 (t, 1H), 7,59 - 7,63 (m, 2H), 7,92 (t, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H),

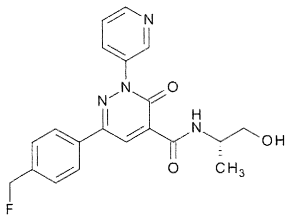
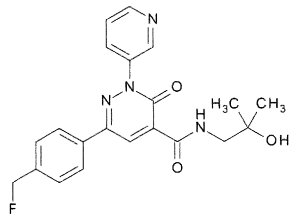
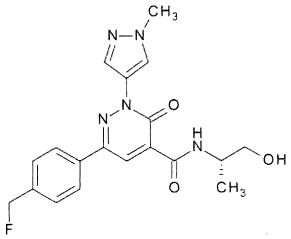
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		$[\alpha]_D^{20}$ = +13,7° (c = 1,00, metanol)		9,05 (s, 1H), 9,43 (d, 1H).
273		6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +24,9° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-amino-2-xyclopropyletanol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,26 - 0,51 (m, 4H), 1,04 - 1,14 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,52 - 3,64 (m, 2H), 4,94 (t, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,03 - 8,08 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 9,43 (d, 1H).
274		metyl N-{[6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]cacbonyl}-D-serinat	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, metyl D-serinat hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,68 (s, 3H), 3,73 (ddd, 1H), 3,88 (ddd, 1H), 4,63 - 4,67 (m, 1H), 5,32 (t, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 8,00 - 8,04 (m, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,69 - 8,71 (m, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,96 (d, 1H).
275		6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,68 - 3,76 (m, 1H), 3,85 (br dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,81 - 4,93

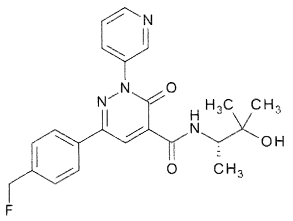
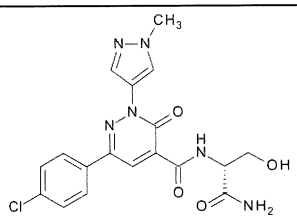
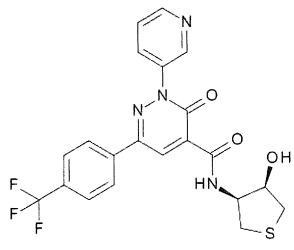
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +38,6° (c = 1,00, DMSO)	dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-3,3,3-triflopropan-1-ol	(m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 7,59 (dd, 2H), 8,11 - 8,16 (m, 3H), 8,60 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,14 (d, 1H).
276		6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +37,0° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,12 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 8,19 (br s, 1H), 8,50 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,63 (d, 1H), 13,24 (br s, 1H).
277		6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +24,9° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 6H), 3,31 - 3,33 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,69 (s, 1H), 7,57 - 7,62 (m, 2H), 8,03 - 8,08 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 9,41 (t, 1H).

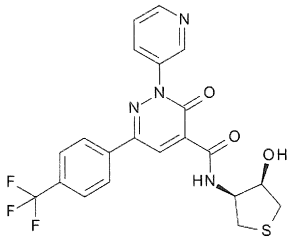
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
278		6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,15 (s, 6H), 3,33 - 3,34 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,71 (s, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 7,93 (t, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,54 (t, 1H).
279		6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -0,8° +/- 0,2°(c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-aminopropan-1-ol hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,99 - 4,10 (m, 1H), 4,96 (t, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 8,03 - 8,08 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 9,25 (s, 2H), 9,28 - 9,32 (m, 2H).
280		6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,48 (ddd, 1H), 3,76 (ddd, 1H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 5,51 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,57 (dd, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,68 - 8,71

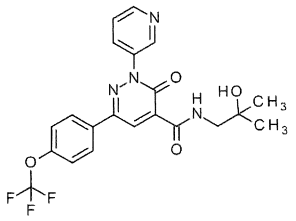
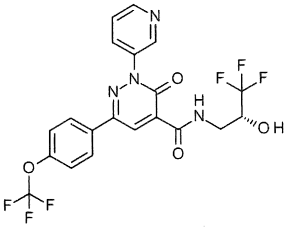
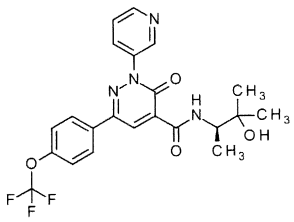
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		$[\alpha]_D^{20}$ = -11,7° (c = 1,00, DMSO)		(m, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,62 (t, 1H).
281		(-)-6-(4-clophenyl)-N-cis-2-hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2, $[\alpha]_D^{20}$ = -18,3° (c = 1,00, metanol)	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-2-aminoxyclobutanol hydroclorua Chiralpak IB 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: isopropanol, đẳng dòng: 28% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 220 nm	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,73 - 1,91 (m, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 2H), 4,34 - 4,40 (m, 2H), 5,51 (br d, 1H), 7,57 - 7,61 (m, 2H), 7,64 (ddd, 1H), 7,99 - 8,03 (m, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,70 (dd, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,89 (br d, 1H). Rt = 5,00 min, Chiralpak IB 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol, đẳng dòng: 24% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 220 nm
282		6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-2-amino-	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,66 - 3,74 (m, 1H), 3,83 (dt, 1H), 4,80 - 4,92 (m, 1H), 5,41 - 5,46 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 7,55 - 7,59 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H),

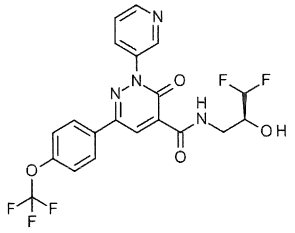
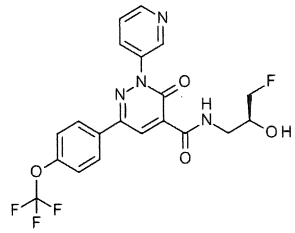
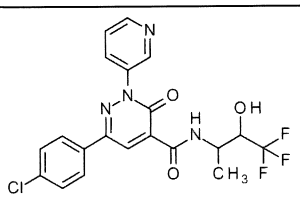
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +11,7° (c = 1,00, DMSO)	3,3,3-triflopropan-1-ol hydroclorua	8,05 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,71 (dd, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 9,99 (d, 1H).
283		6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +1,2° +/- 0,5° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,49 (ddd, 1H), 3,78 (dt, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 5,52 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,59 (br d, 2H), 8,09 - 8,15 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,76 (br t, 1H).
284		6-[4-(flometyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +26,1° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,18 (s, 3H), 3,89 - 3,99 (m, 4H), 4,67 (s, 1H), 5,52 (d, 2H), 7,58 (dd, 2H), 8,09 - 8,13 (m, 3H), 8,57 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,65 (d, 1H).

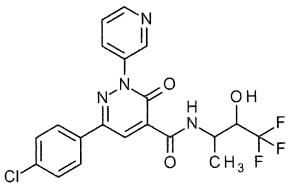
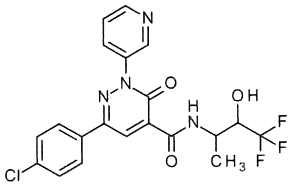
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
285		6-[4-(flometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +7,5° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,17 (d, 3H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 4,94 (t, 1H), 5,50 (d, 2H), 7,55 - 7,58 (m, 2H), 7,63 (ddd, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,17 (ddd, 1H), 8,68 - 8,71 (m, 2H), 8,91 (d, 1H), 9,42 (d, 1H).
286		6-[4-(flometyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,13 (s, 6H), 3,31 - 3,33 (m, 2H và tín hiệu nước), 4,67 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 7,55 - 7,58 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,93 (d, 1H), 9,53 (t, 1H).
287		6-[4-(flometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,19 (d, 3H), 3,43 - 3,52 (br d, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,00 - 4,12 (m, 1H), 4,96 (br s, 1H), 5,52 (d, 2H), 7,56 - 7,60 (m, 2H), 8,09 - 8,14 (m, 3H),

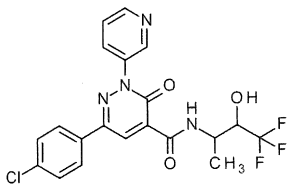
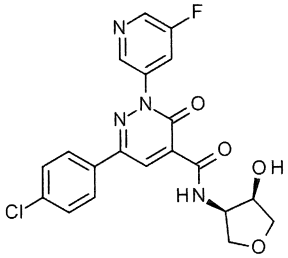
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		$[\alpha]_D^{20}$ = +13,5° (c = 1,00, DMSO)		8,57 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,55 (d, 1H).
288		6-[4-(flometyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = +20,0° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,10 (s, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,15 (s, 3H), 3,87 - 3,96 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 5,50 (d, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,63 (ddd, 1H), 8,00 - 8,04 (m, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,68 - 8,71 (m, 2H), 8,92 (d, 1H), 9,53 (d, 1H).
289		N-[(2R)-1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-yl]-6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, $[\alpha]_D^{20}$ = -64,5° (c = 1,00, DMSO)	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, D-serinamit hydroclorua	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3,64 - 3,71 (m, 1H), 3,76 - 3,82 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,45 - 4,50 (m, 1H), 5,11 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,58 - 7,63 (m, 2H), 8,09 - 8,13 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,96 (d, 1H).
290		N-cis-4-Hydroxytetrahydrothiophen-3-yl-3-oxo-2-	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phen	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,68 - 2,76 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 3,10

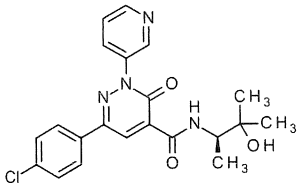
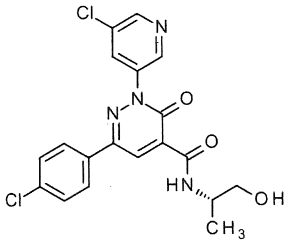
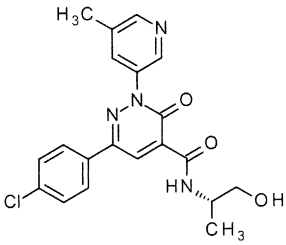
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydrothiophen-3-ol hydroclorua	(dd, 1H), 4,30 - 4,38 (m, 2H), 5,67 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 9,76 (d, 1H).
291		(-)-N-cis-4-hydroxytetrahydrothiophen-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2, $[\alpha]_D^{20}$ = -2,0° (c = 1,00, DMSO)	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydrothiophen-3-ol hydroclorua Chiralpak ID 5µ 250x30mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol, đẳng dòng: 30% B, 100 ml/phút, 40°C, BPR: 150ba (15.000 kPa), 254 nm	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2,69 - 2,76 (m, 2H), 2,99 - 3,06 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 4,30 - 4,39 (m, 2H), 5,67 (d, 1H), 7,64 (ddd, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,18 (ddd, 1H), 8,22 (d, 2H), 8,71 (dd, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 9,76 (d, 1H). Rt = 5,53 min, Chiralpak ID 5µm 100x4,6mm, dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: etanol, đẳng dòng: 30% B, 4 ml/phút, 37,5°C, BPR: 100 ba (10.000 kPa), 254 nm

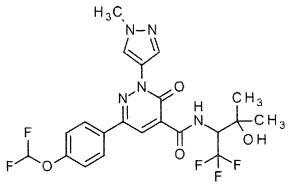
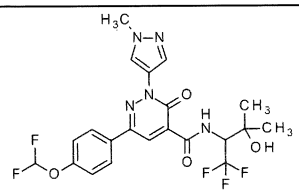
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
292		N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,13 (s, 6 H), 3,30 - 3,33 (m, 2 H), 4,68 (s, 1 H), 7,51 (br d, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,12 (d, 2 H), 8,18 (br d, 1 H), 8,69 (m, 2 H), 8,90 - 8,95 (m, 1 H), 9,49 - 9,55 (m, 1 H).
293		3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2R)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,43 - 3,53 (m, 1 H), 3,71 - 3,79 (m, 1 H), 4,17 - 4,28 (m, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,13 (d, 2 H), 8,17 (ddd, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 2 H), 8,93 (d, 1 H), 9,60 (t, 1 H).
294		N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3R)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,10 (s, 3 H), 1,13 (d, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 3,89 - 3,96 (dd, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 2 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 8,67 - 8,72 (m, 2 H),

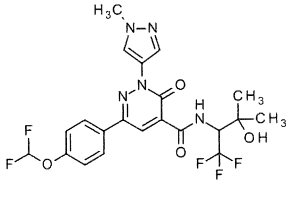
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
				8,92 (d, 1 H), 9,52 (t, 1 H).
295		N-[(2S)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1-diflopropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,36 - 3,44 (m, 1 H), 3,62 - 3,70 (m, 1 H), 3,78 - 3,91 (m, 1 H), 5,94 (dt, 1H), 6,00 (d, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,64 (dd, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 8,15 - 8,19 (m, 1 H), 8,67 - 8,71 (m, 2 H), 8,93 (d, 1 H), 9,55 (t, 1 H).
296		N-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-1-amino-3-flopropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,30 - 3,40 (m, 1H và tín hiệu nước), 3,50 - 3,59 (m, 1 H), 3,82 - 3,94 (m, 1 H), 4,26 - 4,46 (m, 2 H), 5,48 (br d, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 2 H), 8,15 - 8,19 (m, 1 H), 8,65 - 8,72 (m, 2 H), 8,93 (br s, 1 H), 9,50 (t, 1 H).
297		6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-	6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 1,62 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột:

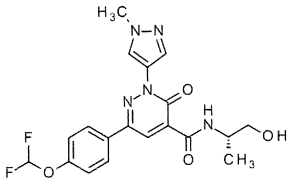
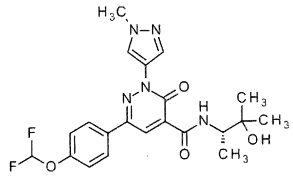
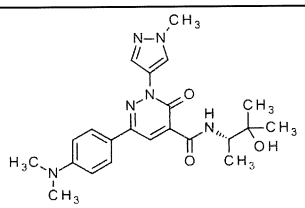
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit Chất đồng phân đối ảnh 1	yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: tert.-butylmetylete + 0,1% thể tích dietylamin (99%) / etanol 90:10, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm.
298		6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit Chất đồng phân đối ảnh 2	6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 2,31 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: tert.-butylmetylete + 0,1% thể tích dietylamin (99%) / etanol 90:10, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm.
299		6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 1,38 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: tert.-butylmetylete + 0,1%

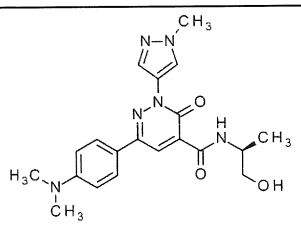
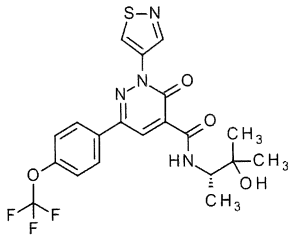
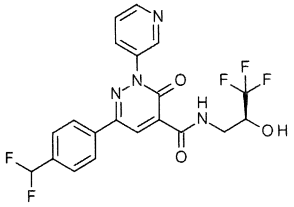
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		Chất đồng phân đối ảnh 3		thể tích dietylamin (99%) / etanol 90:10, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm.
300		6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit Chất đồng phân đối ảnh 4	6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 2,86 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: tert.-butylmetylete + 0,1% thể tích dietylamin (99%) / etanol 90:10, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm.
301		6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua 1:1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,45 (t, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 3,98 - 4,04 (m, 1 H), 4,25 - 4,30 (m, 1 H), 4,31 - 4,40 (m, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 8,01 - 8,06 (m, 2 H), 8,25 (dt, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,85

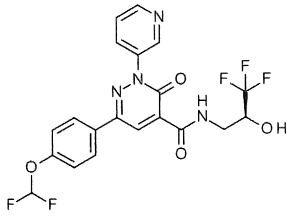
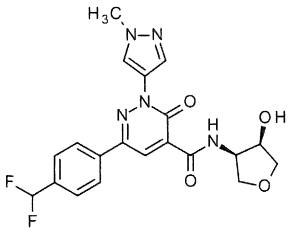
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
				(d, 1 H), 9,73 - 9,77 (m, 1 H).
302		6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3R)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,10 (s, 3 H), 1,13 (d, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 3,91 (dd, 1 H), 4,55 - 4,75 (m, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 2 H), 8,17 (br d, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,68 - 8,75 (m, 1 H), 8,88 - 8,98 (m, 1 H), 9,51 (d, 1 H).
303		6-(4-clophenyl)-2-(5-clopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-clopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,16 (d, 3 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 3,98 - 4,09 (m, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 8,03 (d, 2 H), 8,41 (t, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 9,31 - 9,36 (m, 1 H).
304		6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(5-metylpyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(5-metylpyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic,	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,16 (d, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 3,98 - 4,09 (m, 1 H), 4,94 (t, 1 H), 7,56

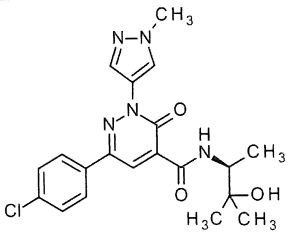
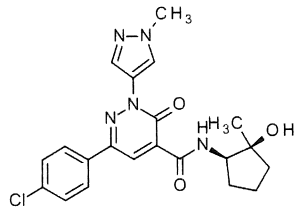
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		dihydropyridazin-4-carboxamit	(2S)-2-aminopropan-1-ol	- 7,61 (m, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 3 H), 8,54 (d, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 9,41 (d, 1 H).
305		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 3-amino-4,4,4-triflo-2-metylbutan-2-ol hydroclorua (1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,21 (s, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,63 - 4,74 (m, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 7,38 (t, 1H), 8,11 - 8,13 (m, 1 H), 8,13 - 8,17 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 10,18 (d, 1 H).
306		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit Chất đồng phân đối ảnh 1	6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; HPLC bất đối xứng điều chế: thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000;	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 3,87 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: tert.-butylmetylete + 0,1% thể tích dietylamin (99%) / metanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm.

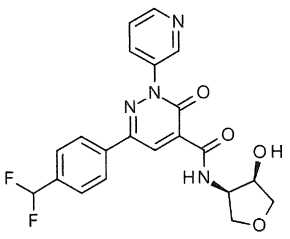
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
			Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: YMC Xenluloza SB 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: tert.-butylmetylete + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: metanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm.	$[\alpha]_D^{20}$ = 43,2° (c = 1,00, MeOH)
307		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit Chất đồng phân đối ảnh 2	6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; HPLC bất đối xứng, xem ví dụ 306	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 2,67 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: YMC Amyloza SA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: tert.-butylmetylete + 0,1% thể tích dietylamin (99%) / metanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; quét DAD: 254 nm.

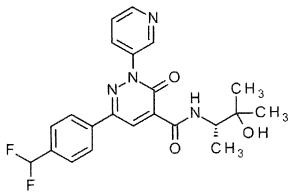
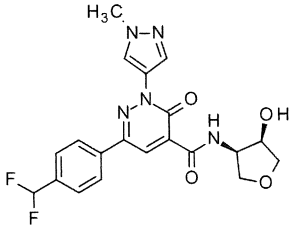
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
				$[\alpha]_D^{20}$ = -40,4° (c = 1,00, MeOH)
308		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,19 (d, 3 H), 3,40 - 3,53 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,98 - 4,13 (m, 1 H), 4,96 (t, 1 H), 7,30 - 7,35 (m, 2 H), 7,38 (t, 1H), 8,11 - 8,16 (m, 3 H), 8,56 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,55 (d, 1 H).
309		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua 1:1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,12 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,88 - 3,99 (m, 4 H), 4,68 (s, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 7,38 (t, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 3 H), 8,56 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,62 - 9,68 (d, 1 H).
310		6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-	Axit 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,12 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 3,00 (s, 6 H), 3,89 - 3,98 (m, 4 H), 4,65 (s, 1 H), 6,80 - 6,86 (m, 2 H), 7,85 - 7,91 (m, 2

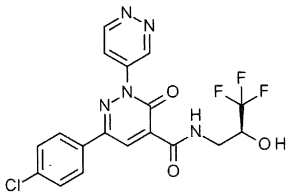
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		dihydropyridazin-4-carboxamit	metylbutan-2-ol hydroclorua 1:1	H), 8,07 (s, 1 H), 8,52 (s, 2 H), 9,69 - 9,75 (m, 1 H).
311		6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(dimetylamino)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,18 (d, 3 H), 3,00 (s, 6 H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,00 - 4,10 (m, 1 H), 4,95 (t, 1 H), 6,82 (d, 2 H), 7,87 (d, 2 H), 8,08 (d, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,59 - 9,65 (m, 1 H).
312		N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua 1:1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,12 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 8,17 - 8,21 (m, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 9,51 (d, 1 H), 9,61 (s, 1 H).
313		6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-	Axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,44 - 3,53 (m, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 4,23 (qd, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 8,13 (d,

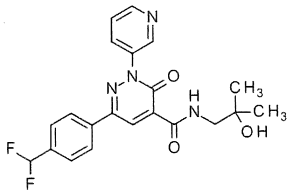
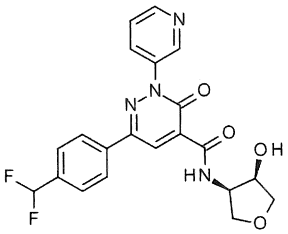
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		dihydropyridazin-4-carboxamit	1,1,1-triflopropan-2-ol	2 H), 8,18 (ddd, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 9,57 - 9,64 (m, 1 H).
314		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,42 - 3,52 (m, 1 H), 3,69 - 3,80 (m, 1 H), 4,17 - 4,29 (m, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 7,36 (t, 1H), 7,65 (br d, 1 H), 8,03 - 8,07 (m, 2 H), 8,15 - 8,19 (m, 1 H), 8,65 - 8,71 (m, 2 H), 8,92 (d, 1 H), 9,62 (t, 1 H).
315		6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit Chất đồng phân đối ảnhe 1	6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; HPLC bất đối xứng điều chế: thiết bị: Sepiatec: Prep SFC100; cột: Chiralpak IC 5µm 250x30mm;	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 2,72 phút Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-module; cột: Chiralpak IC 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: 2-propanol + 0,2 % thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 42%B; lưu lượng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C;

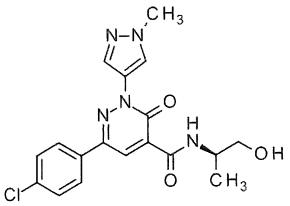
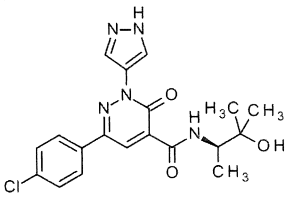
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
			dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: 2-propanol + 0,4 % thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 42%B; lưu lượng 100,0 ml/phút nhiệt độ: 40°C; BPR: 150ba (15.000 kPa); MWD @ 254nm.	BPR: 100ba (10.000 kPa); MWD @ 254nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,48 (t, 1 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,92 - 3,98 (m, 4 H), 4,02 (t, 1 H), 4,26 - 4,33 (m, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,21 (d, 2 H), 8,56 - 8,57 (m, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 9,90 (d, 1 H).
316		6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua 1:1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,12 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 4,67 (s, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 2 H), 8,06 - 8,14 (m, 3 H), 8,56 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 9,60 - 9,66 (m, 1 H).
317		6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,21 (s, 3 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,57 - 1,78 (m, 4 H), 2,15 - 2,24 (m, 1 H), 3,93 (s,

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	4-carboxylic; cis-2-amino-1-metylxyclopentanol axit trifloaxetic 1:1	3 H), 4,10 - 4,18 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 8,08 - 8,13 (m, 3 H), 8,55 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,50 (d, 1 H).
318		6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit Chất đồng phân đối ảnhe 1	Axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua 1:1; HPLC bất đối xứng điều chế: thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%);	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 1,89 phút thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1 % thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 90%A+10%B; lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; DAD 254 nm.

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
			dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 92%A+08%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm.	
319		6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua 1:1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,10 (s, 3 H), 1,13 (d, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 3,85 - 3,98 (m, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 7,13 (t, 1H), 7,63 (ddd, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,13 (d, 2 H), 8,18 (ddd, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 9,51 (d, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = 34,1° (c = 1,00, DMSO)
320		6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; HPLC bất đối	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 1,71 phút Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-module; cột: Chiralpak IC 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: 2-propanol +

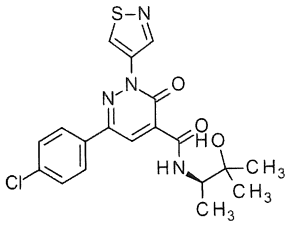
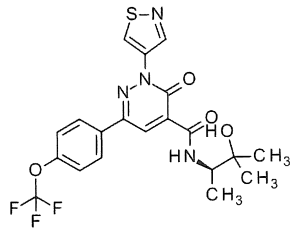
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
		Chất đồng phân đối ảnhe 2	xứng điều chế: thiết bị: Sepiatec: Prep SFC100; cột: Chiralpak IC 5µm 250x30mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: 2-propanol + 0,4% thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 42%B; lưu lượng 100,0 ml/phút nhiệt độ: 40°C; BPR: 150ba (15.000 kPa); MWD @ 254nm.	0,2% thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 42%B; lưu lượng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100ba (10.000 kPa); MWD @ 254nm.
321		3-(4-clophenyl)-6-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit	Axit 3-(4-clophenyl)-6-oxo-6H-[1,4'-bipyridazin]-5-carboxylic, (2S)-3-amino-1,1,1-triflopropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,49 (ddd, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 4,24 (qd, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 8,06 - 8,12 (m, 2 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,66 - 8,71 (m, 1 H), 9,41 - 9,47 (m, 1 H), 9,49 (dd, 1 H), 9,73 - 9,77 (m, 1 H).

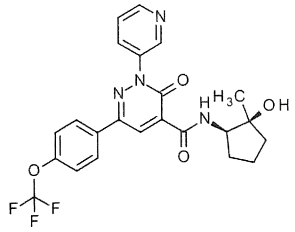
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
322		6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,13 (s, 6 H), 3,31 (s, 2H), 4,68 (s, 1 H), 7,13 (t, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 8,13 (d, 2 H), 8,19 (ddd, 1 H), 8,70 (br d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 9,49 - 9,54 (m, 1 H).
323		6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit Chất đồng phân đối ảnhe 2	Axit 6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-4-aminotetrahydro-3-furanol hydroclorua 1:1; HPLC bất đối xứng điều chế: thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm;	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 2,61 phút Thiết bị: Agilent: 1260, Aurora SFC-module; cột: Chiralpak IC 5µm 100x4,6mm; dung môi rửa giải A: CO_2, dung môi rửa giải B: 2-propanol + 0,2% thể tích dietylamin (99%); đẳng dòng: 42%B; lưu lượng 4,0 ml/phút; nhiệt độ: 37,5°C; BPR: 100ba (10.000 kPa); MWD @ 254nm.

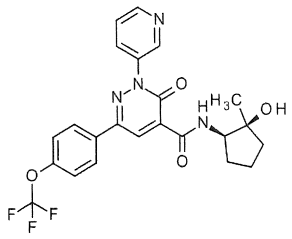
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
			dung môi rửa giải A: axetonitril + 0,1% thể tích dietylamin (99%); dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 92%A+08%B; lưu lượng 50,0 ml/phút; UV 254 nm.	
324		6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic; (2R)-2-aminopropan-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,19 (d, 3 H), 3,42 - 3,52 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,99 - 4,12 (m, 1 H), 4,94 (br s, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2 H), 8,08 - 8,12 (m, 3 H), 8,56 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,49 - 9,56 (m, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -10,9° (c = 1,00, DMSO)
325		6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3R)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,13 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,86 - 4,00 (m, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 8,07 - 8,12 (m, 2 H), 8,17 (br s, 1 H), 8,51 (br s, 1

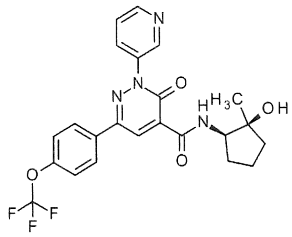
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	Nguyên liệu ban đầu	Phân tích dữ liệu
				H), 8,59 (s, 1 H), 9,58 - 9,68 (m, 1 H), 13,23 (br s, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = - 24,7° (c = 1,00, DMSO)

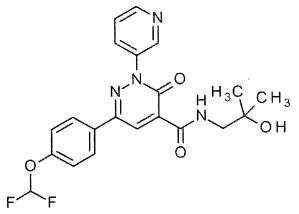
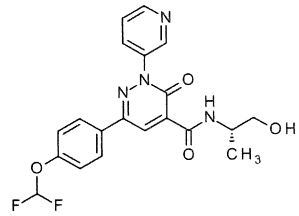
Các ví dụ sau được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu được nêu trong bảng sử dụng quy trình được mô tả trong Hợp chất trung gian 119. Các chất đồng phân đối ảnh được tách từ raxemat của chúng bằng HPLC bất đối xứng sử dụng các điều kiện cột và dung môi đã nêu.

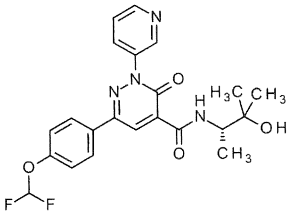
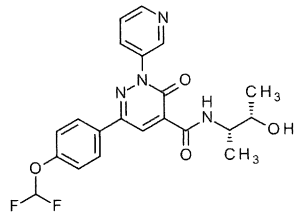
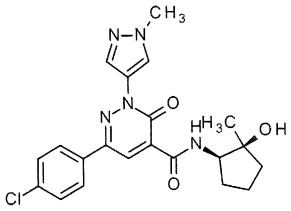
326		6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-thiazol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,12 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 3,85 - 3,98 (m, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 8,06 - 8,11 (m, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,50 (d, 1 H), 9,61 (s, 1 H).
327		N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-thiazol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,12 (s, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 8,17 - 8,21 (m, 2 H), 8,66 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,51 (d, 1 H), 9,61 (s, 1 H).

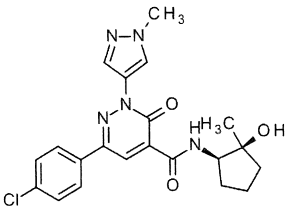
328		N-[(cis)-2-Hydroxy-2-metylxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, axit cis-2-amino-1-metylxyclopentan-1-ol trifloaxetic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,17 (s, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 1 H), 1,53 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 4,10 - 4,17 (m, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 2 H), 8,17(ddd, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,37 (d, 1 H).

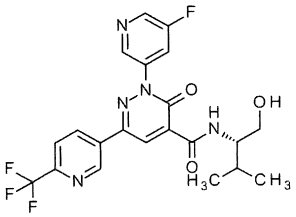
329		N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 1	N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; HPLC bất đối xứng điều chế: thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%) dung môi rửa giải B: 2-propanol; đẳng dòng: 60%A+40%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm.	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 2,80 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%) / 2-propanol 60:40, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; UV 254 nm.

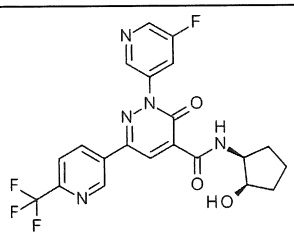
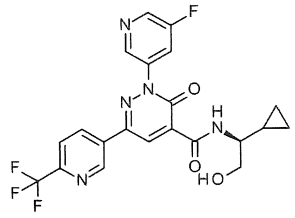
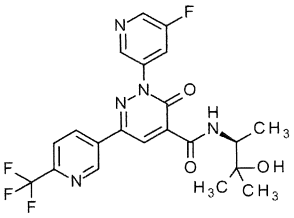
330		N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, Chất đồng phân đối ảnh 2	N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; HPLC bất đối xứng điều chế: thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%) dung môi rửa giải B: 2-propanol; đẳng dòng: 60%A+40%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm.	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 3,50 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%) / 2-propanol 60:40, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; UV 254 nm.

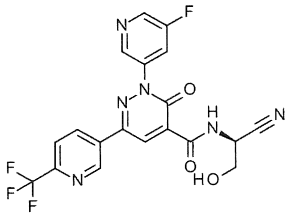
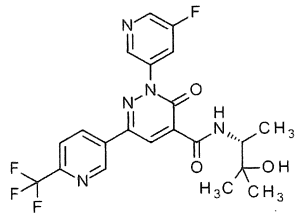
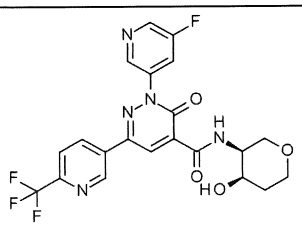
331		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,13 (s, 6 H), 3,30 - 3,32 (m, 2 H), 4,68 (s, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 2 H), 8,15 - 8,20 (m, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 9,53 (t, 1 H).
332		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (S)-(+)-2-amino-1-propanol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,16 (d, 3 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 3,98 - 4,10 (m, 1 H), 4,94 (s br, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 8,02 - 8,07 (m, 2 H), 8,16 (ddd, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,42 (d, 1 H).

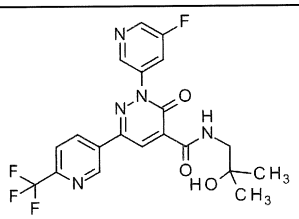
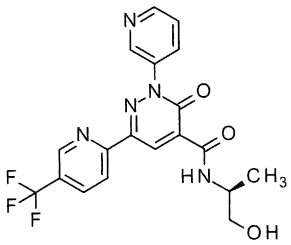
333		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (S)-3-amino-2-metylbutan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,10 (s, 3 H), 1,13 (d, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 3,86 - 3,96 (m, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 2 H), 8,17 - 8,19 (ddd, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,53 (d, 1 H).
334		6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-[(2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 6-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S,3S)-3-aminobutan-2-ol hydroclorua (1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,04 (d, 3 H), 1,15 (d, 3 H), 3,67 - 3,75 (m, 1 H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 2 H), 8,17 (ddd, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 9,44 (d, 1 H).
335		6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;	6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 2,96 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: hexan + 0,1% thể tích

		Chất đồng phân đối ảnh 1	HPLC bất đối xứng điều chế: thiết bị: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%) dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm.	dietylamin (99%) / etanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút; nhiệt độ: 25°C; UV 254 nm.
336		6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; Chất đồng phân đối ảnh 2	6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; HPLC bất đối xứng điều chế: thiết bị: Labomatic	Analytical HPLC bất đối xứng: Rt = 5,10 phút Thiết bị: Agilent HPLC 1260; cột: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; dung môi rửa giải: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%) / etanol 50:50, lưu lượng 1,4 ml/phút;

			HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, cột: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; dung môi rửa giải A: hexan + 0,1% thể tích dietylamin (99%) dung môi rửa giải B: etanol; đẳng dòng: 50%A+50%B; lưu lượng 40,0 ml/phút; UV 254 nm.	nhiệt độ: 25°C; UV: 254 nm.
337		2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-amino-3-metylbutan-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0,90 (d, 3 H), 0,93 (d, 3 H), 1,93 - 2,03 (m, 1 H), 3,41 - 3,49 (m, 1 H), 3,52 - 3,60 (m, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 4,83 (t br, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,27 - 8,32 (m, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,89 - 8,91 (m, 1 H), 9,26 (d, 1 H), 9,39 (d, 1 H).

338		2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, cis-(1R,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,47 - 1,65 (m, 3 H), 1,70 - 1,88 (m, 2 H), 1,93 - 2,04 (m, 1 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 5,07 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,29 (ddd, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,89 (t, 1 H), 9,38 (d, 1 H), 9,58 (d, 1 H).
339		N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-amino-2-xyclopropyletan-1-ol hydroclorua (1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0,26 - 0,33 (m, 1 H), 0,33 - 0,40 (m, 1 H), 0,41 - 0,51 (m, 2 H), 1,04 - 1,15 (m, 1 H), 3,41 - 3,49 (m, 1 H), 3,53 - 3,64 (m, 2 H), 4,95 (t, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,28 - 8,32 (m, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,90 (t, 1 H), 9,39 (d, 1 H), 9,44 (d, 1 H).
340		2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-	Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (S)-3-amino-2-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,11 (d, 3 H), 1,14 (d, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,29 (ddd, 1 H), 8,68 (dd, 1 H), 8,78

		dihydropyridazin-4-carboxamit	metylbutan-2-ol hydroclorua (1:1)	(d, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,90 (t, 1 H), 9,37 - 9,42 (m, 2 H).
341		N-[(1S)-1-xyano-2-hydroxyetyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (2S)-2-amino-3-hydroxypropan nitril	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3,73 - 3,86 (m, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 1 H), 5,84 (t, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,27 - 8,32 (m, 1 H), 8,72 (dd, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,91 (t, 1 H), 9,41 (d, 1 H), 9,84 (d, 1 H).
342		2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3R)-3-amino-2-metylbutan-2-ol hydroclorua (1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,11 (s, 3 H), 1,14 (d, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,27 - 8,32 (m, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,90 (t, 1 H), 9,37 - 9,44 (m, 2 H).
343		1,5-Anhydro-2,4-dideoxy-2-[({2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-	Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, (3S,4R)-3-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,59 - 1,68 (m, 1 H), 1,73 - 1,83 (m, 1 H), 3,47 - 3,54 (m, 1 H), 3,57 (d, 2 H), 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 3,91 - 3,97 (m, 1 H), 4,04 - 4,12 (m, 1 H), 5,25 (d,

		yl}cacbonyl)amino]-D-erythro-pentitol	aminooxan-4-ol hydroclorua (1:1)	1 H), 8,03 - 8,08 (m, 1 H), 8,26 - 8,32 (m, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,88 - 8,91 (m, 1 H), 9,39 (d, 1 H), 9,55 (d, 1 H).
344		2-(5-flopyridin-3-yl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit 2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylic, 1-amino-2-metylpropan-2-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,14 (s, 6 H), 4,68 - 4,71 (s, 1 H), 8,04 - 8,07 (m, 1 H), 8,27 - 8,32 (m, 1 H), 8,70 (dd, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,89 - 8,92 (m, 1 H), 9,37 - 9,43 (m, 2 H).
345		N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit	Axit N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-6-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, pyridin-3-ylboronic	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1,16 (d, 3 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 4,00 - 4,10 (m, 1 H), 4,96 (t, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,18 - 8,22 (m, 1 H), 8,32 - 8,38 (m, 2 H), 8,72 (d br, 1 H), 8,92 - 8,95 (m, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,17 - 9,19 (m, 1 H), 9,36 (d, 1 H).

Phần thử nghiệm – các thử nghiệm sinh học

Các ví dụ được thử nghiệm một hoặc nhiều lần trong các thử nghiệm sinh học chọn lọc. Khi được thử nghiệm nhiều hơn một lần, số liệu được báo cáo ở dạng các trị số trung bình hoặc trị số trung vị, trong đó

- trị số trung bình, còn được gọi là trị số trung bình số học, là tổng các trị số thu được chia cho số lần thử nghiệm, và
- trị số trung vị là số nhóm ở giữa của các trị số khi được sắp xếp theo thứ tự tăng dần hoặc giảm dần. Nếu như số trị số trong tập hợp dữ liệu là lẻ, thì trị số trung vị là trị số ở giữa. Nếu số trị số trong tập hợp dữ liệu là chẵn, thì trị số trung vị là trị số trung bình số học của hai trị số ở giữa.

Các hợp chất theo các ví dụ được tổng hợp một hoặc nhiều lần. Khi được tổng hợp nhiều hơn một lần, số liệu từ các thử nghiệm sinh học là các trị số trung bình hoặc trị số trung vị được tính toán nhờ sử dụng các tập hợp số liệu thu được từ thử nghiệm của một hoặc nhiều lô tổng hợp.

Hoạt tính *in vitro* của các hợp chất theo sáng chế có thể được chứng minh trong các thử nghiệm dưới đây:

Thử nghiệm hoạt hóa chéo ở dòng tế bào người (các thử nghiệm in vitro 1 và 2)

Các thử nghiệm hoạt hóa chéo được thực hiện ở các tế bào u nguyên bào đệm U87 (ATCC) biểu hiện nội sinh AHR. Ngoài các tế bào được chuyển nhiễm một cách ổn định cấu trúc gen thông báo luciferaza firefly có thể cảm ứng bằng AHR mà mang các điểm gắn kết AHR (DRE) trong promotơ và cấu trúc gen thông báo renilla với promotơ hoạt tính chủ yếu. Axit kynurenic là phối tử hoạt hóa AHR nội sinh và được sử dụng để kích thích sơ bộ các tế bào thử nghiệm trước khi thử nghiệm các tính chất đối kháng của các hợp chất.

Thử nghiệm *in vitro* 1: Sự đối kháng trong dòng tế bào người

Các tế bào trong môi trường (RPMI không có tryptophan, 1% FCS, 2mM Glutamin) được bổ sung 150uM axit kynurenic được phát triển trong 20 giờ với sự không có mặt (đối chứng âm tính) hoặc có mặt của nồng độ gia tăng của các hợp chất thử nghiệm (các dung dịch pha loãng điển hình: 72 pmol/L, 0,25 nmol/L, 0,89 nmol/L;

3,1 nmol/L, 11 nmol/L, 38 nmol/L, 130 nmol/L, 470 nmol/L, 1,6 µmol/L, 5,7 µmol/L và 20 µmol/L làm hai lần). Để làm đối chứng ức chế dương tính, các tế bào được bổ sung 150 µM axit kynurenic được ủ với sự có mặt của 5 µM Staurosporin. Sự chuẩn hóa được thực hiện bằng các đối chứng dương và âm tính.

Hoạt tính luciferaza Firefly và Renilla được xác định bằng hệ thử nghiệm DualGlo Luciferase (Promega, #2920). Hoạt tính Renilla được sử dụng để đánh giá tác động độc hại của các hợp chất.

Thử nghiệm *in vitro* 2: Sự chủ vận trong dòng tế bào người

Các tế bào trong môi trường (RPMI không có tryptophan, 1% FCS, 2mM Glutamin) được phát triển trong 20 giờ với sự không có mặt (đối chứng âm tính) hoặc có mặt của nồng độ gia tăng của các hợp chất thử nghiệm (các dung dịch pha loãng điển hình: 72 pmol/L, 0,25 nmol/L, 0,89 nmol/L; 3,1 nmol/L, 11 nmol/L, 38 nmol/L, 130 nmol/L, 470 nmol/L, 1,6 µmol/L, 5,7 µmol/L và 20 µmol/L làm hai lần). Để làm đối chứng hoạt hóa dương tính, các tế bào được ủ bằng 300uM axit kynurenic. Sự chuẩn hóa được thực hiện bằng các đối chứng dương và âm tính.

Hoạt tính luciferaza Firefly được xác định bằng hệ thử nghiệm SteadyGlo Luciferase (Promega, #2520).

Thử nghiệm *in vitro* 3: Biểu hiện CYP1A1 được điều hòa bằng AHR ở dòng tế bào người

Để đánh giá hoạt tính ức chế AHR của các chất được mô tả trong đơn sáng chế, khả năng của chúng trong việc đối kháng sự điều hòa gen AHR được cảm ứng bằng phối tử theo cách thức phụ thuộc liều được định lượng. Nhằm mục đích này, phân tích PCR định lượng được sử dụng để xác định sự biểu hiện của gen được điều hòa bởi AHR: CYP1A1 trong dòng tế bào đơn nhân U937 của người khi kích thích bằng 200uM KA với sự có mặt và không có mặt của chất ức chế AHR. Các tế bào U937 được gieo ở nồng độ $2x10^5$ tế bào/lỗ trong 100ul môi trường sinh trưởng (RPMI 1640, 20%FCS) trong các đĩa vi chuẩn độ 96 lỗ. Sự biểu hiện CYP1A1 được cảm ứng bằng 200uM KA (đối chứng dương tính) với sự có mặt hoặc không có mặt của các chất trong 6 giờ. Các tế bào U937 của người được ủ một cách điển hình bằng tám nồng độ khác nhau của các chất (1nM, 3nM, 10nM, 30nM, 100nM, 300nM, 1uM và 3uM) và được phân tích hai lần trên cùng đĩa vi chuẩn độ. Sau khi kích thích, các tế bào được dung giải bằng dung

dịch dung giải axit nucleic (# 4305895, Applied Biosystems) và ARN được phân ly bằng cách sử dụng Trạm điều chế axit nucleic 6100 (Applied Biosystems) và được phiên mã ngược thành cADN sử dụng kit tổng hợp SuperScript VILO cADN (# 11754-250, Invitrogen). Các tế bào không được kích thích được sử dụng làm đối chứng âm tính. Các đầu dò Taqman đối với CYP1A1 người (Hs01054797_g1) và HPRT người (Hs02800695_m1) được sử dụng để phân tích sự biểu hiện theo lần của CYP1A1 của HPRT. Sự định lượng được thực hiện trên Taqman SDS7900HT.

Bảng 3: Các trị số IC_{50} của các ví dụ chọn lọc trong thử nghiệm 1 - 3 *in vitro*

Ví dụ	**Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]**	**Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]**		**Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]**
1	7,38 E-9	> 2,00 E-5		4,30 E-9
2	2,57 E-9	> 2,00 E-5		3,03 E-9
3	1,05 E-7	> 2,00 E-5		
4	9,52 E-9	> 2,00 E-5		
5	5,99 E-9	> 2,00 E-5		3,45 E-9
6	1,81 E-7	> 2,00 E-5		
7	2,05 E-8	> 2,00 E-5		
8	1,90 E-8	> 2,00 E-5		1,58 E-8
9	1,64 E-7	> 2,00 E-5		
10	4,25 E-9	> 2,00 E-5		1,02 E-8
11	4,55 E-9	> 2,00 E-5		1,50 E-10
12	2,32 E-8	> 2,00 E-5		1,85 E-8
13	3,25 E-8	> 2,00 E-5		2,00 E-8
14	1,21 E-8	> 2,00 E-5		2,55 E-8
15	2,65 E-8	> 2,00 E-5		1,22 E-7
16	3,69 E-9	> 2,00 E-5		2,49 E-9
17	1,50 E-8	> 2,00 E-5		2,50 E-8
18	1,42 E-8	> 2,00 E-5		1,13 E-8
19	3,92 E-9	> 2,00 E-5		6,43 E-9
20	2,67 E-8	> 2,00 E-5		6,31 E-8
21	2,80 E-8	> 2,00 E-5		1,82 E-8

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
22	2,00 E-8	> 2,00 E-5		1,12 E-8
23	4,57 E-8	> 2,00 E-5		
24	8,75 E-8	> 2,00 E-5		
25	6,82 E-8	> 2,00 E-5		9,11 E-8
26	8,75 E-8	> 2,00 E-5		
27	1,77 E-7	> 2,00 E-5		
28	2,93 E-7	> 2,00 E-5		
29	7,61 E-8	> 2,00 E-5		
30	6,08 E-8	> 2,00 E-5		
31	2,44 E-7	> 2,00 E-5		
32	3,56 E-8	> 2,00 E-5		2,19 E-8
33	2,66 E-9	> 2,00 E-5		
34	1,30 E-7	> 2,00 E-5		
35	1,50 E-9	> 2,00 E-5		4,10 E-8
36		> 2,00 E-5		
37	2,64 E-9	> 2,00 E-5		4,23 E-10
38	3,43 E-8	> 2,00 E-5		3,62 E-8
39	2,08 E-9	> 2,00 E-5		3,39 E-9
40	1,10 E-6	> 2,00 E-5		
41	1,65 E-6	> 2,00 E-5		
42	1,57 E-6	> 2,00 E-5		
43	2,30 E-8	> 2,00 E-5		
44	1,16 E-8	> 2,00 E-5		9,43 E-9
45	4,15 E-8	> 2,00 E-5		8,35 E-8
46	1,48 E-9	> 2,00 E-5		1,36 E-9
47	1,52 E-9	> 2,00 E-5		1,66 E-9
48	2,49 E-9	> 2,00 E-5		
49	6,50 E-9	> 2,00 E-5		7,55 E-9
50	8,39 E-9	> 2,00 E-5		6,74 E-9
51	9,54 E-9	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
52	1,15 E-8	> 2,00 E-5		
53	1,16 E-8	> 2,00 E-5		1,11 E-8
54	1,43 E-8	> 2,00 E-5		
55	1,79 E-8	> 2,00 E-5		
56	2,56 E-8	> 2,00 E-5		
57	7,48 E-9	> 2,00 E-5		
58	1,86 E-8	> 2,00 E-5		1,08 E-8
59	2,00 E-8	> 2,00 E-5		
60	2,18 E-8	> 2,00 E-5		
61	2,84 E-8	> 2,00 E-5		3,89 E-8
62	2,95 E-8	> 2,00 E-5		1,91 E-8
63	8,10 E-8	> 2,00 E-5		
64	8,16 E-8	> 2,00 E-5		
65	2,55 E-8	> 2,00 E-5		
66	2,59 E-7	> 2,00 E-5		
67	4,30 E-9	> 2,00 E-5		
68	2,42 E-8	> 2,00 E-5		2,18 E-8
69	2,14 E-7	> 2,00 E-5		
70	1,59 E-7	> 2,00 E-5		
71	3,80 E-8	> 2,00 E-5		6,07 E-8
72	1,82 E-7	> 2,00 E-5		4,95 E-7
73	2,83 E-7	> 2,00 E-5		3,55 E-7
74	1,52 E-7	> 2,00 E-5		
75	8,34 E-8	> 2,00 E-5		
76	1,19 E-8	> 2,00 E-5		1,38 E-8
77	1,12 E-8	> 2,00 E-5		8,70 E-9
78	6,68 E-9	> 2,00 E-5		4,81 E-9
79	3,95 E-8	> 2,00 E-5		8,04 E-8
80	2,71 E-8	> 2,00 E-5		3,26 E-8
81	1,06 E-7	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
82	3,76 E-8	> 2,00 E-5		3,45 E-8
83	4,61 E-9	> 2,00 E-5		
84	1,63 E-7	> 2,00 E-5		
85	3,60 E-8	> 2,00 E-5		
86	5,59 E-8	> 2,00 E-5		
87	2,96 E-8	> 2,00 E-5		2,15 E-8
88	7,80 E-8	> 2,00 E-5		
89	4,80 E-9	> 2,00 E-5		2,64 E-9
90	2,17 E-8	> 2,00 E-5		4,02 E-8
91	4,81 E-8	> 2,00 E-5		
92	1,90 E-8	> 2,00 E-5		2,76 E-9
93	2,48 E-8	> 2,00 E-5		4,32 E-9
94	8,44 E-9	> 2,00 E-5		1,65 E-8
95	6,23 E-8	> 2,00 E-5		
96	3,67 E-9	> 2,00 E-5		3,77 E-9
97	7,06 E-9	> 2,00 E-5		
98	2,51 E-7	> 2,00 E-5		
99	1,29 E-7	> 2,00 E-5		
100	1,27 E-8	> 2,00 E-5		
101	9,54 E-9	> 2,00 E-5		
102	1,88 E-9	> 2,00 E-5		1,69 E-9
103	1,33 E-8	> 2,00 E-5		2,45 E-8
104	2,02 E-8	> 2,00 E-5		1,48 E-8
105	2,37 E-9	> 2,00 E-5		1,86 E-9
106		> 2,00 E-5		
107	1,23 E-8	> 2,00 E-5		
108		> 2,00 E-5		
109	1,63 E-9	> 2,00 E-5		
110	3,31 E-9	> 2,00 E-5		
111	2,65 E-8	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
112	1,15 E-9	> 2,00 E-5		9,05 E-10
113	4,83 E-8	> 2,00 E-5		1,05 E-7
114	8,55 E-8	> 2,00 E-5		
115	2,63 E-9	> 2,00 E-5		1,09 E-8
116	1,15 E-7	> 2,00 E-5		
117		> 2,00 E-5		
118	4,51 E-8	> 2,00 E-5		5,70 E-8
119	3,06 E-9	> 2,00 E-5		5,72 E-9
120	6,79 E-8	> 2,00 E-5		
121	2,54 E-9	> 2,00 E-5		
122	2,65 E-8	> 2,00 E-5		
123	5,70 E-9	> 2,00 E-5		
124	3,64 E-9	> 2,00 E-5		
125	3,82 E-9	> 2,00 E-5		4,40 E-9
126	4,60 E-9	> 2,00 E-5		5,15 E-9
127	4,17 E-9	> 2,00 E-5		
128	5,05 E-9	> 2,00 E-5		
129	5,53 E-9	> 2,00 E-5		
130	6,54 E-9	> 2,00 E-5		6,42 E-9
131	6,23 E-9	> 2,00 E-5		7,29 E-9
132	6,88 E-9	> 2,00 E-5		
133	7,52 E-9	> 2,00 E-5		
134	7,68 E-9	> 2,00 E-5		9,89 E-9
135	7,91 E-9	> 2,00 E-5		
136	6,04 E-8	> 2,00 E-5		
137	4,23 E-9	> 2,00 E-5		
138	9,04 E-9	> 2,00 E-5		7,61 E-9
139	9,20 E-9	> 2,00 E-5		9,16 E-9
140	9,55 E-9	> 2,00 E-5		
141	1,48 E-7	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
142	8,32 E-9	> 2,00 E-5		
143	9,61 E-9	> 2,00 E-5		
144	3,14 E-8	> 2,00 E-5		
145	6,90 E-9	> 2,00 E-5		
146	1,03 E-8	> 2,00 E-5		
147	1,22 E-8	> 2,00 E-5		1,11 E-8
148	1,53 E-8	> 2,00 E-5		
149	1,88 E-8	> 2,00 E-5		1,12 E-8
150	1,99 E-8	> 2,00 E-5		
151	2,11 E-8	> 2,00 E-5		
152	2,41 E-8	> 2,00 E-5		2,13 E-8
153	2,42 E-8	> 2,00 E-5		2,17 E-8
154	3,68 E-8	> 2,00 E-5		
155	9,05 E-8	> 2,00 E-5		
156	2,50 E-8	> 2,00 E-5		
157	3,93 E-8	> 2,00 E-5		
158	2,18 E-8	> 2,00 E-5		2,52 E-8
159	5,70 E-8	> 2,00 E-5		9,79 E-8
160	7,92 E-8	> 2,00 E-5		
161	1,03 E-7	> 2,00 E-5		
162	2,73 E-8	> 2,00 E-5		3,73 E-8
163	1,34 E-7	> 2,00 E-5		
164	1,57 E-7	> 2,00 E-5		
165	2,09 E-7	> 2,00 E-5		
166	1,80 E-7			
167	2,39 E-7	> 2,00 E-5		
168	2,40 E-7			
169	3,17 E-8	> 2,00 E-5		
170	5,73 E-8	> 2,00 E-5		2,24 E-8
171	5,84 E-8	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
172	2,95 E-8	> 2,00 E-5		2,34 E-8
173	5,49 E-8	> 2,00 E-5		1,40 E-7
174	6,15 E-8	> 2,00 E-5		
175	6,61 E-8	> 2,00 E-5		1,12 E-7
176	6,61 E-8	> 2,00 E-5		3,88 E-8
177	4,65 E-7	> 2,00 E-5		
178	5,94 E-7	> 2,00 E-5		
179	7,36 E-7	> 2,00 E-5		
180	7,94 E-7	> 2,00 E-5		
181	9,11 E-7	> 2,00 E-5		
182	6,11 E-6	> 2,00 E-5		
183	1,97 E-6	> 2,00 E-5		
184	3,81 E-6	> 2,00 E-5		
185	3,71 E-8	> 2,00 E-5		
186	1,31 E-7	> 2,00 E-5		
187	3,35 E-8	> 2,00 E-5		
188	1,25 E-8	> 2,00 E-5		
189	3,03 E-9	> 2,00 E-5		
190	6,56 E-8	> 2,00 E-5		
191	3,35 E-9	> 2,00 E-5		
192	3,41 E-7	> 2,00 E-5		4,30 E-9
193	3,52 E-7	> 2,00 E-5		3,03 E-9
194	3,09 E-9	> 2,00 E-5		7,60 E-9
195	3,63 E-10	> 2,00 E-5		
196	4,18 E-10	> 2,00 E-5		
197	5,02 E-10	> 2,00 E-5		
198	5,99 E-10	> 2,00 E-5		
199	6,94 E-10	> 2,00 E-5		
200	7,34 E-10	> 2,00 E-5		
201	8,23 E-10	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
202	8,25 E-10	> 2,00 E-5		
203	8,52 E-10	> 2,00 E-5		
204	1,00 E-9	> 2,00 E-5		1,55 E-9
205	1,06 E-9	> 2,00 E-5		
206	1,07 E-9	> 2,00 E-5		
207	1,21 E-9	> 2,00 E-5		
208	1,22 E-9	> 2,00 E-5		
209	1,24 E-9	> 2,00 E-5		
210	1,46 E-9	> 2,00 E-5		2,02 E-9
211	1,62 E-9	> 2,00 E-5		2,67 E-9
212	1,69 E-9	> 2,00 E-5		
213	1,92 E-9	> 2,00 E-5		
214	2,07 E-9	> 2,00 E-5		
215	2,21 E-9	> 2,00 E-5		
216	2,38 E-9	> 2,00 E-5		
217	2,44 E-9	> 2,00 E-5		7,01 E-9
218	2,78 E-9	> 2,00 E-5		4,01 E-9
219	3,21 E-9	> 2,00 E-5		
220	3,36 E-9	> 2,00 E-5		1,96 E-9
221	3,63 E-9	> 2,00 E-5		
222	4,27 E-9	> 2,00 E-5		
223	4,31 E-9	> 2,00 E-5		
224	4,37 E-9	> 2,00 E-5		
225	5,04 E-9	> 2,00 E-5		
226	5,91 E-9	> 2,00 E-5		
227	5,99 E-9	> 2,00 E-5		1,16 E-8
228	1,33 E-8	> 2,00 E-5		
229	7,09 E-9	> 2,00 E-5		1,22 E-8
230	7,57 E-9	> 2,00 E-5		1,04 E-8
231	7,89 E-9	> 2,00 E-5		9,93 E-9

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
232	8,16 E-9	> 2,00 E-5		7,38 E-9
233	8,23 E-9	1,72 E-5		
234	8,42 E-9	> 2,00 E-5		9,60 E-9
235	8,87 E-9	> 2,00 E-5		
236	9,03 E-9	> 2,00 E-5		
237	9,38 E-9	> 2,00 E-5		7,86 E-9
238	9,88 E-9	> 2,00 E-5		1,47 E-8
239	1,00 E-8	> 2,00 E-5		
240	1,06 E-8	> 2,00 E-5		2,27 E-8
241	1,09 E-8	> 2,00 E-5		3,63 E-8
242	1,11 E-8	> 2,00 E-5		
243	1,18 E-8	> 2,00 E-5		
244	1,19 E-8	> 2,00 E-5		
245	1,28 E-8	> 2,00 E-5		
246	1,32 E-8	> 2,00 E-5		
247	1,39 E-8	> 2,00 E-5		
248	1,41 E-8	> 2,00 E-5		3,13 E-8
249	1,53 E-8	> 2,00 E-5		
250	1,69 E-8	> 2,00 E-5		1,05 E-8
251	1,79 E-8	> 2,00 E-5		
252	1,80 E-8	> 2,00 E-5		
253	1,94 E-8	> 2,00 E-5		
254	2,29 E-8	> 2,00 E-5		
255	2,58 E-8	> 2,00 E-5		
256	2,60 E-8	> 2,00 E-5		
257	2,63 E-8	> 2,00 E-5		
258	2,75 E-8	> 2,00 E-5		
259	2,81 E-8	> 2,00 E-5		
260	2,94 E-8	> 2,00 E-5		1,44 E-8
261	3,30 E-8	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
262	4,12 E-8	> 2,00 E-5		
263	4,19 E-8	> 2,00 E-5		
264	4,44 E-8	> 2,00 E-5		8,56 E-8
265	4,88 E-8	> 2,00 E-5		
266	5,68 E-8	> 2,00 E-5		
267	5,69 E-8	> 2,00 E-5		
268	5,69 E-8	> 2,00 E-5		
269	6,17 E-8	> 2,00 E-5		
270	6,45 E-8	> 2,00 E-5		
271	7,20 E-8	> 2,00 E-5		
272	9,11 E-8	> 2,00 E-5		
273	1,01 E-7	> 2,00 E-5		
274	1,11 E-7	> 2,00 E-5		
275	1,30 E-7	> 2,00 E-5		
276	1,31 E-7	> 2,00 E-5		
277	1,39 E-7	> 2,00 E-5		
278	1,40 E-7	> 2,00 E-5		
279	1,68 E-7	> 2,00 E-5		
280	1,78 E-7	> 2,00 E-5		
281	2,61 E-7	> 2,00 E-5		
282	3,04 E-7	> 2,00 E-5		
283	4,30 E-7	> 2,00 E-5		
284	5,71 E-7	> 2,00 E-5		
285	6,02 E-7	> 2,00 E-5		
286	6,72 E-7	> 2,00 E-5		
287	7,21 E-7	> 2,00 E-5		
288	8,20 E-7	> 2,00 E-5		
289	8,75 E-7	> 2,00 E-5		
290	2,82 E-9	> 2,00 E-5		
291	4,38 E-9	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
292	4,59 E-8	> 2,00 E-5		4,33 E-8
293	8,22 E-8	> 2,00 E-5		
294	4,98 E-8	> 2,00 E-5		
295	3,19 E-8	> 2,00 E-5		8,99 E-8
296	1,18 E-7	> 2,00 E-5		
297	1,49 E-9	> 2,00 E-5		
298	3,69 E-9	> 2,00 E-5		
299	1,33 E-8	> 2,00 E-5		
300		> 2,00 E-5		
301	3,10 E-8	> 2,00 E-5		
302	8,15 E-8	> 2,00 E-5		
303	1,33 E-7	> 2,00 E-5		
304	3,49 E-7	> 2,00 E-5		
305	1,64 E-9	> 2,00 E-5		
306	1,33 E-9	> 2,00 E-5		
307	7,39 E-8	> 2,00 E-5		
308	2,19 E-8	> 2,00 E-5		3,37 E-8
309	1,64 E-8	> 2,00 E-5		4,03 E-8
310	1,70 E-9	> 2,00 E-5		1,69 E-9
311	1,82 E-9	> 2,00 E-5		1,03 E-9
312	1,85 E-9	> 2,00 E-5		
313	2,63 E-9	> 2,00 E-5		3,81 E-9
314	5,80 E-9	> 2,00 E-5		1,09 E-8
315	1,59 E-8	> 2,00 E-5		1,19 E-8
316	2,06 E-8	> 2,00 E-5		
317	3,03 E-8	> 2,00 E-5		3,73 E-8
318	3,20 E-8	> 2,00 E-5		
319	3,55 E-8	> 2,00 E-5		2,23 E-8
320	4,41 E-8	> 2,00 E-5		
321	5,06 E-8	> 2,00 E-5		

Ví dụ	Thử nghiệm 1: AHR-luc Hum Antagonism IC_{50} [M]	Thử nghiệm 2: AHR-luc Hum Agonism IC_{50} [M]		Thử nghiệm 3: Hum CYP1A1 Antagonism IC_{50} [M]
322	5,67 E-8	> 2,00 E-5		3,11 E-8
323	6,04 E-8	> 2,00 E-5		
324	1,22 E-7	> 2,00 E-5		
325	2,42 E-7	> 2,00 E-5		
326	5,04 E-10	> 2,00 E-5		
327	2,58 E-9	> 2,00 E-5		
328	3,06 E-8	> 2,00 E-5		
329	2,94 E-8	> 2,00 E-5		
330	9,27 E-8	> 2,00 E-5		
331	2,34 E-7	> 2,00 E-5		
332	9,45 E-8	> 2,00 E-5		
333	7,49 E-8	> 2,00 E-5		
334	6,02 E-8	> 2,00 E-5		
335	1,13 E-8	> 2,00 E-5		
336	4,29 E-8	> 2,00 E-5		
337	2,08 E-8	> 2,00 E-5		
338	2,41 E-8	> 2,00 E-5		
339	2,76 E-8	> 2,00 E-5		
340	4,97 E-8	> 2,00 E-5		
341	1,02 E-7	> 2,00 E-5		
342	1,32 E-7	> 2,00 E-5		
343	1,71 E-7	> 2,00 E-5		
344	1,74 E-7	> 2,00 E-5		
345	5,53 E-8	> 2,00 E-5		

Thử nghiệm *in vitro* 4: Giải phóng sự sản xuất TNFα từ các bạch cầu đơn nhân sơ cấp của người

Khả năng của các chất trong việc tăng cường hoạt tính tế bào miễn dịch được xác định. Các chất được thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc nghịch đảo sự

ức chế sản sinh TNFα được cảm ứng bởi KA của các bạch cầu đơn nhân của người được kích thích bằng LPS. Các bạch cầu đơn nhân của người được tinh chế bằng cách chọn lọc âm tính từ các PBMC của người cho sử dụng các hạt Miltenyi và được cấy với tỷ lệ $2x10^5$ tế bào/lỗ trong môi trường phát triển đầy đủ (RPMI 1640, 10% FCS). Các bạch cầu đơn nhân được ủ bằng 10ng/mL LPS (O127:B8, #L4516, Sigma) và 200uM KA (#3375, Sigma) và các chất được bổ sung ở nồng độ 1μM, 0,3μM và 0,1μM và được nuôi cấy trong 18 giờ. Một mình LPS được dùng làm đối chứng dương tính. Sự sản sinh TNFα trong dịch nổi được đo bằng thử nghiệm miễn dịch Meso Scale Discovery và khả năng của các chất trong việc giải phóng sự sản sinh TNFα được tính dưới dạng phần trăm của mức kích thích LPS và mức ức chế cảm ứng bởi KA và được chuẩn hóa đến đáp ứng đặc hiệu với người cho bằng hợp chất đối kháng AHR tham chiếu GNF-351 (Smith et al., J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(1):318-27). Bảng 4 thể hiện mức phần trăm giải phóng TNFα cao nhất so với mức phần trăm giải phóng cao nhất khi dùng GNF-351 (quan sát được chủ yếu ở nồng độ 0,3 và 0,1μM) và nồng độ tại đó mức giải phóng cao nhất được quan sát với hợp chất thử nghiệm.

Bảng 4: Tế bào bạch cầu đơn nhân to của người: hiệu quả của các ví dụ chọn lọc trong thử nghiệm 4 *in vitro*

Ví dụ	**Các cá thể cho** **% giải cứu TNFα bình thường hoá đến hợp chất tham khảo**	**Các cá thể cho** **Nồng độ giải cứu cao nhất**
5	67 99 61	1μM 1μM 1μM
7	126 63 49	0,1μM 1μM 1μM
8	99 55 104 109 36	1μM 1μM 1μM 1μM 0,1μM
12	74	0,1μM

Ví dụ	Các cá thể cho % giải cứu TNFα bình thường hoá đến hợp chất tham khảo	Các cá thể cho Nồng độ giải cứu cao nhất
	122 213 109	1μM 0,1μM 0,3μM
13	24 85	1μM 1μM
16	249 165	1μM 1μM
17	438 296	1μM 1μM
18	83 73 76 105	1μM 1μM 0,3μM 0,3μM
21	87 77	0,3μM 1μM
22	66 71	1μM 1μM
23	274 81	1μM 1μM
24	84 59	0,3μM 1μM
25	46 53	1μM 1μM
27	87 105	1μM 0,3μM
29	66 88	1μM 1μM
36	74 65	1μM 1μM
47	68 64	1μM 1μM

Ví dụ	Các cá thể cho % giải cứu TNFα bình thường hoá đến hợp chất tham khảo	Các cá thể cho Nồng độ giải cứu cao nhất
69	88 97	0,1μM 0,1μM
79	76 63	0,3μM 0,1μM
88	69 35	1μM 1μM
110	85 42	0,1μM 0,3μM
113	91 51	1μM 1μM
138	49 84	0,1μM 0,3μM
147	50 89	0,1μM 0,3μM
184	63 62	0,1μM 1μM
186	65 108	0,1μM 0,3μM

Thử nghiệm in vivo: hiệu lực của các chế phẩm chứa hợp chất ví dụ và chất đối kháng trục PD-1/-L1

Các con vật được mua từ Charles River Sulzfeld, Germany và được dùng cho thử nghiệm ở độ tuổi 7 tuần tuổi. Sự chăm sóc, cho ăn và tình trạng sức khỏe của con vật là theo hướng dẫn chăm sóc động vật. Các tế bào B16F10-OVA là tế bào u hắc sắc tố của chuột B16F10 được biến đổi bằng virut để biểu hiện lòng trắng trứng. Các tế bào B16F10-OVA được nuôi cấy bằng RPMI 1640 với 10% FCS + 2,5μg/ml blasticidin và được tách ít nhất 3 lần trước khi chủng. Blasticidin kháng sinh được loại bỏ 1 một lần chuyển trước khi chủng. Các con chuột nhắt cái C57/ BL6N được chủng bằng 100.000 tế bào khối u B16F10OVA trong 50% môi trường/50% matrigel dưới da ở sườn. Sau 5 ngày, các con vật này được chia ngẫu nhiên và việc điều trị bắt đầu. Chất đối kháng AhR được hoà tan trong Etanol/Solutol/Nước (10/40/50) và được dùng với liều 30

mg/kg, hằng ngày, qua đường miệng (p.o.). Kháng thể kháng PD-L1 (TPP-3911) được dùng với liều lượng 10 mg/kg, 3 ngày một lần (q3d), trong màng bụng (i.p.). Isotyp mIgG1 đối chứng được dùng với liều lượng 10 mg/kg 3 ngày một lần (q3d) (TPP-3267), trong màng bụng (i.p.).

Kháng thể kháng PDL1 là thể khảm của miền biến đổi của atezolizumab với các miền CH1, 2 và 3 của IgG1 của chuột. TPP-3911. Kháng thể isotyp là IgG1 chuột (dòng vô tính MOPC-21, BioXCell BE0083).

Kích cỡ khối u được đo bằng cách sử dụng thước kẹp xác định chiều dài (a) và chiều rộng (b). Thể tích khối u được tính theo:

$$v = \frac{\text{a x } b^2}{2}$$

Dựa trên thể tích khối u, hiệu quả được tính bằng cách chia thể tích khối u của nhóm điều trị tương ứng cho thể tích khối u của nhóm đối chứng (T/C).

	Đối chứng: isotyp + chất dẫn	aPDL1 + chất dẫn	Ví dụ 17 + isotyp	Ví dụ 17 + aPDL1
T/C	1,00	0,96	0,92	0,71

Thử nghiệm in vivo: hiệu lực của các chế phẩm chứa hợp chất ví dụ và chất đối kháng trục CTLA4

Các con vật được mua từ Charles River Sulzfeld, Germany và được dùng cho thử nghiệm ở độ tuổi 8 tuần tuổi. Sự chăm sóc, cho ăn và tình trạng sức khỏe của con vật là theo hướng dẫn chăm sóc động vật. Các tế bào B16F10-OVA là tế bào u hắc sắc tố của chuột B16F10 được biến đổi bằng virut để biểu hiện lòng trắng trứng. Các tế bào B16F10-OVA được nuôi cấy bằng RPMI 1640 với 10% FCS + 2,5µg/ml blasticidin và được tách ít nhất 3 lần trước khi chủng. Blasticidin kháng sinh được loại bỏ 1 một lần chuyển trước khi chủng. Các con chuột nhắt cái C57/ BL6J được chủng bằng 10.000 tế bào khối u B16F10-OVA trong 50% môi trường/50% matrigel dưới da ở sườn. Sau 7 ngày, các con vật này được chia ngẫu nhiên và việc điều trị bắt đầu vào ngày 8. Chất đối kháng AhR được hoà tan trong Etanol/Solutol/Nước (10/40/50) và được dùng với liều 30 mg/kg, hằng ngày, qua đường miệng (p.o.). Kháng thể kháng CTLA4 được dùng với liều lượng 1 mg/kg, 3 ngày một lần (q3d), trong màng bụng (i.p.). Kháng thể kháng

CTLA4 đặc hiệu chuột với isotyp IgG1 chuột Hamster Siri (Dòng vô tính: 9H10 (kháng chuột CTLA4), Fa. BioXCell BE0131). Kháng thể isotyp là IgG1 chuột Hamster Siri (TPP-9833).

Kích cỡ khối u được đo bằng cách sử dụng thước kẹp xác định chiều dài (a) và chiều rộng (b). Thể tích khối u được tính theo:

$$v = \frac{\text{a x } b^2}{2}$$

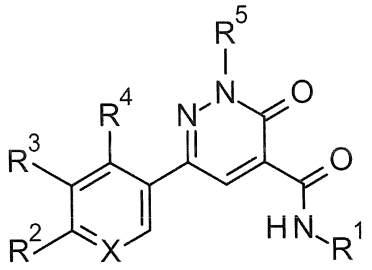
Dựa trên thể tích khối u, hiệu quả được tính bằng cách chia thể tích khối u của nhóm điều trị tương ứng cho thể tích khối u của nhóm đối chứng (T/C).

	Đối chứng: isotyp + chất dẫn	aCTLA4 (1mg/kg) + chất dẫn	Ví dụ 17 + aCTLA4 (1mg/kg)	Ví dụ 131 + isotyp	Ví dụ 17 + aCTLA4 (1mg/kg)	Ví dụ 131 + aCTLA4 (1mg/kg)
T/C	1,00	0,81	0,90	1,05	0,64	0,59

Các dòng vô tính MOPC-21 và 9H10 (kháng chuột CTLA4) có thể, ví dụ, được mua qua công ty Bio X Cell, 10 Technology Dr., Suit 2B, West Lebanon, NH 03784-1671 USA (Catalog#:BE0083 (invivoMab quality) #BP0083 (in vivo Plus quality), respectively Catalog#: BE0131).

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức chung (I):



(I),

trong đó:

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm này C_2-C_6-hydroxyalkyl tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_4-alkoxy hoặc C_3-C_6-xycloalkyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc C_3-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc C_3-C_6-xycloalkyl-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc (C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-C_1-C_3-alkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro, flo, clo hoặc metyl;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-haloalkyl, C_3-C_6-xycloalkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là C_2-C_6-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_6-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOR^{10}$, -$CONR^{11}R^{12}$, C_1-C_2-alkoxy hoặc xyclopropyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_4-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc
C_3-C_6-xycloalkyl-metyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc
(C_3-C_6-xycloalkyl)$_2$-metyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen, hoặc
heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng C_1-C_3-alkyl và/hoặc một đến ba lần bằng halogen;

R^2 là clo, xyano, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro hoặc flo;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là heteroaryl đơn vòng, mà tuỳ ý được thế một đến ba lần, độc lập với nhau, bằng R^6;

R^6 là metyl, diflometyl, metoxy, halogen hoặc xyano;

X là CH hoặc N;

R^{10} là C_1-C_4-alkyl;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, độc lập với nhau là hydro hoặc C_1-C_3-alkyl, hoặc
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng liên kết tạo thành vòng dị vòng chứa nitơ có 4 đến 6- cạnh, vòng này tùy ý chứa một nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ O, S, NH, NR^a trong đó R^a là nhóm C_1-C_4-alkyl;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

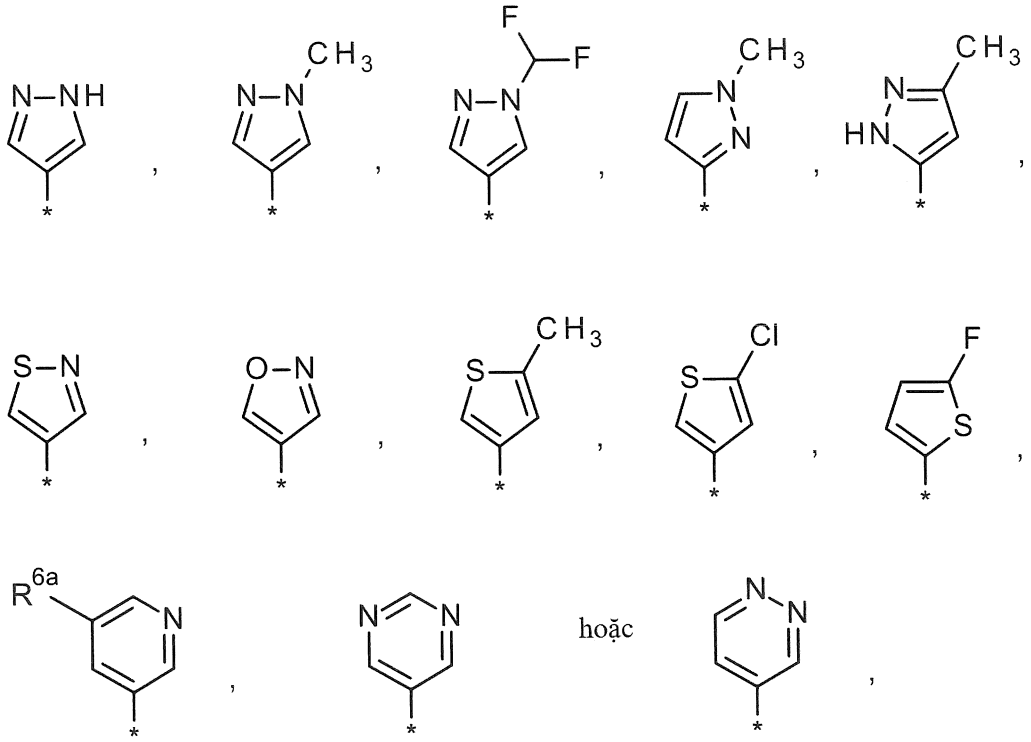
R^1 là C_2-C_5-hydroxyalkyl, trong đó nhóm C_2-C_5-hydroxyalkyl này tuỳ ý được thế một lần bằng xyano, -$COOCH_3$, -$CONH_2$, metoxy hoặc xyclopropyl và tuỳ ý một đến ba lần bằng flo, hoặc
C_4-C_6-xycloalkyl được thế một lần bằng hydroxy và tuỳ ý một lần bằng metyl và/hoặc một đến hai lần bằng flo, hoặc
C_3-C_4-xycloalkyl-metyl được thế một lần bằng hydroxy, hoặc
heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một lần bằng hydroxy, heteroxycloalkyl này chứa một nguyên tử oxy;

R^2 là clo, dimetylamino, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^3 là hydro;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 là nhóm được chọn từ:



trong đó * dùng để chỉ điểm gắn của nhóm nêu trên với phần còn lại của phân tử;

R^{6a} là hydro, metyl, flo hoặc clo;

X là CH hoặc N;

các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

N-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2R)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(1-hydroxybutan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2R)-1-hydroxybutan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-1-hydroxybutan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(1-hydroxypropan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2R)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-6-(4-metylphenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-2-hydroxy-3-metoxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-2-hydroxy-3-metoxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(3R,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(3R,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
1,5-anhydro-2-({[6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl}amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol;
6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(3R,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(3S,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(1R)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3,3-diflo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-(1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-(1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2R)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-flo-3-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(3,3-diflo-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(2-hydroxyxyclopentyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(1R,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-(1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(2S)-1-hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-(2,3-dihydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit
6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1S,2R)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1R,2S)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-(4-clophenyl)-N-[(1R,2S)-3,3-diflo-2-hydroxyxyclohexyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(cis)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)-6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-6-[4-(diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[4-(diflometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(1-hydroxypropan-2-yl)-6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-(4-metylphenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(3S,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(3R,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(3R,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(3S,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(3R,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clo-2-flophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clo-2-flophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclohexyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxyxyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(trans)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(3S,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(3R,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(3R,4R)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-[(trans)-2-hydroxyxyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

1,5-anhydro-2-({[6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl}amino)-2,4-dideoxy-cis-pentitol;

1,5-anhydro-2-({[6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl}amino)-2,4-dideoxy-D-erythro-pentitol;

1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-[({3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-yl}carbonyl)amino]-cis-pentitol;

1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-[({3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-yl}carbonyl)amino]-D-erythro-pentitol;

3-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

6-(4-xyanophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-xyanophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

3-(4-clophenyl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-6-oxo-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit;

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(cis)-4-metyltetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(3R,4S)-4-metyltetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]-N-[(3S,4R)-4-metyltetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-[(2S)-1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(1-hydroxyxyclopropyl)metyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(1-hydroxyxyclobutyl)metyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-[4-(dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(3-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;

N-[(1-Hydroxyxyclobutyl)metyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

(+)-3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 2

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(1-hydroxyxyclobutyl)metyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(1S,2R)-2-Hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit,

N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(1S,2S)-2-Hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

3-Oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

3-Oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

(+)-N-cis-2-Hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 1

(+)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 2

N-[(2S)-3,3-Diflo-2-hydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-(5-flo-2-thienyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-1-flo-3-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-cis-2-Hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyano-2-hydroxyetyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

(+)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 1

(-)-N-(3,3-Diflo-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 2

(-)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 1

6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(1R,2S)-2-Hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

(-)-3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 1

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(5-metyl-3-thienyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-(3,3-Diflo-2-hydroxypropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 1

N-[(1R,2R)-2-Hydroxyxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

(+)-6-(4-clophenyl)-N-cis-2-hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 1

6-(4-clophenyl)-2-(5-clo-3-thienyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-1-Hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

(-)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrofuran-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyano-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-1-Hydroxy-3-metoxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-cis-2-hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(1-hydroxyxyclopropyl)metyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

Metyl N-{[6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl}-D-serinat

(-)-N-cis-2-Hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân đối ảnh 2

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-2-(1,2-oxazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

Metyl N-{[6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl]carbonyl}-D-serinat

6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

(-)-6-(4-clophenyl)-N-cis-2-hydroxyxyclobutyl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2

6-[4-(flometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(flometyl)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(flometyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(flometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(flometyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(flometyl)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(flometyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-yl]-6-(4-clophenyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-cis-4-Hydroxytetrahydrothiophen-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

(-)-N-cis-4-Hydroxytetrahydrothiophen-3-yl-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometyl)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh 2

N-(2-Hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

3-Oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3,3-Diflo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-flo-2-hydroxypropyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 1

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 2

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 3

6-(4-clophenyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-(4,4,4-triflo-3-hydroxybutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 4

6-(4-clophenyl)-2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-2-(5-clopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(5-metylpyridin-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 1

6-[4-(Diflometoxy)phenyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-N-(1,1,1-triflo-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 2

6-[4-(Diflometoxy)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometoxy)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Dimetylamino)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometyl)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometoxy)phenyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 1

6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-(2-hydroxy-2-metylxyclopentyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 1

6-[4-(Diflometyl)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 2

3-(4-clophenyl)-6-oxo-N-[(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropyl]-6H-1,4'-bipyridazin-5-carboxamit

6-[4-(Diflometyl)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(Diflometyl)phenyl]-N-[(cis)-4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit chất đồng phân 2

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2R)-3-Hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(1,2-thiazol-4-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân 1

N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[4-(triflometoxy)phenyl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, chất đồng phân 2

6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-[4-(diflometoxy)phenyl]-N-[(2S,3S)-3-hydroxybutan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; chất đồng phân 1

6-(4-clophenyl)-N-[(cis)-2-hydroxy-2-metylxyclopentyl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit; chất đồng phân 2

2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(1S)-1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2S)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(1S)-1-xyano-2-hydroxyetyl]-2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

2-(5-flopyridin-3-yl)-N-[(2R)-3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

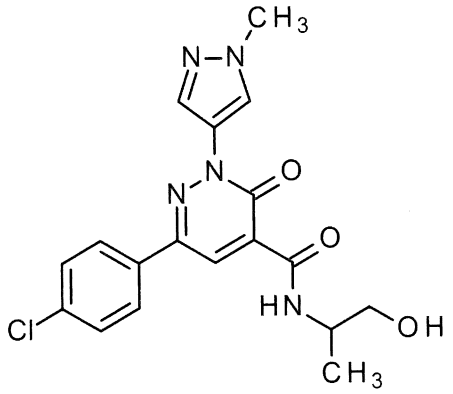
1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-[({2-(5-flopyridin-3-yl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-yl}carbonyl)amino]-D-erythro-pentitol

2-(5-flopyridin-3-yl)-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-oxo-6-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3-oxo-2-(pyridin-3-yl)-6-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit

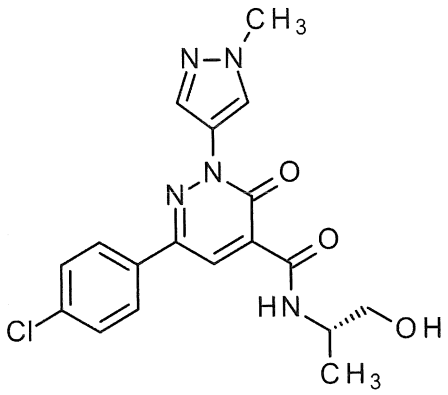
các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 6-(4-clophenyl)-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit:



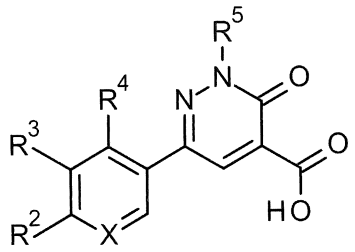
các chất đa hình, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các raxemat, các chất hỗ biến, các N-oxit, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 6-(4-clophenyl)-N-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit:



các chất đa hình, các hydrat và các solvat, cũng như các muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng và các solvat của các muối này, cũng như các hỗn hợp của chúng.

7. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung (VII):



(VII),

trong đó X, R^2, R^3, R^4 và R^5 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

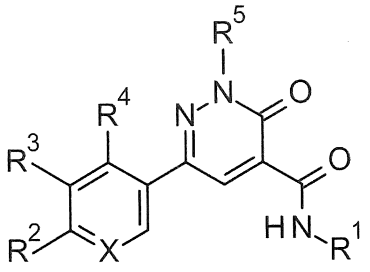
phản ứng với hợp chất có công thức chung (VIII):

$H_2N\text{-}R^1$

(VIII),

trong đó R^1 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

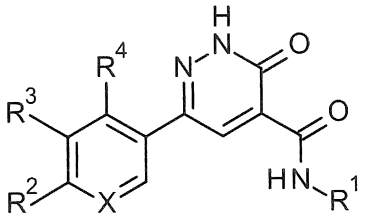
nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



(I),

trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3.

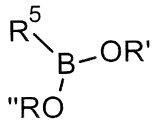
8. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất trung gian có công thức chung (XII):



(XII),

trong đó X, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3,

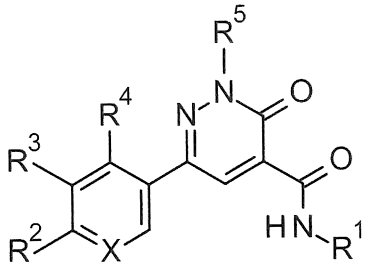
phản ứng với hợp chất có công thức chung (XIV):



(XIV),

trong đó R^5 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và R' và R'' đồng thời là H hoặc C_1-C_4-alkyl hoặc cùng nhau tạo thành nhóm C_2-C_7-alkylen dưới dạng một phần của nhóm 1,2- hoặc 1,3-diol boronic este hoặc –CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-;

nhờ đó, tạo ra hợp chất có công thức chung (I):



(I),

trong đó X, R^1, R^2, R^3, R^4 và R^5 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 3.

9. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

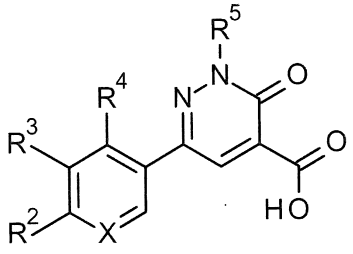
10. Dược phẩm kết hợp chứa:

- một hoặc nhiều thành phần hoạt tính thứ nhất, cụ thể là các hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và
- một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược lý chống ung thư hoặc
- một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch có hoạt tính dược lý.

11. Dược phẩm kết hợp theo điểm 10, khác biệt ở chỗ, chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch có hoạt tính dược lý là kháng thể.

12. Dược phẩm kết hợp theo điểm 10 hoặc 11, khác biệt ở chỗ, chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch có hoạt tính dược lý là kháng thể TPP-3911.

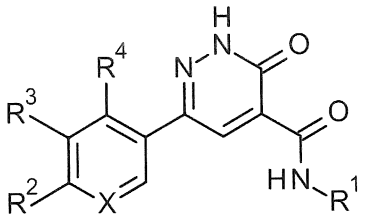
13. Hợp chất có công thức chung (VII):



(VII),

trong đó X, R^2, R^3, R^4 và R^5 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

14. Hợp chất có công thức chung (XII):



(XII),

trong đó X, R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức chung (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

1/1

Fig. 1

<SEQ ID No.: 1>

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPP
SSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLT
LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

Fig. 2

<SEQ ID No.: 2>

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSSAK
TTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY
TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPP
KPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSE
LPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSL
TCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTC
SVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Bayer Aktiengesellschaft

Bayer Pharma Aktiengesellschaft

<120> Hợp chất 2-heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit, phương pháp điều chế chúng và hợp chất trung gian của chúng, dược phẩm và dược phẩm kết hợp chứa hợp chất này

<130> BHC 16 3 071 FC

<160> 2

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 214
<212> PRT
<213> Kháng thể chuột được làm giống như của người

<220>
<223> Chuỗi nhẹ của kháng thể TPP-3911

<400> 1

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala
			20					25				30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45		
Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Leu	Tyr	His	Pro	Ala
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile
	130					135					140				
Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu
145					150					155					160
Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	Ser
				165					170					175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	Tyr
			180					185					190		
Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser
		195					200					205			
Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys										
	210														

<210> 2
<211> 442
<212> PRT
<213> Kháng thể chuột được làm giống như của người

<220>
<223> Chuỗi nặng của kháng thể TPP-3911

<400> 2

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
            20                  25                  30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
        115                 120                 125
Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
    130                 135                 140
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145                 150                 155                 160
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
            180                 185                 190
Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
        195                 200                 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
    210                 215                 220
Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225                 230                 235                 240
Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
                245                 250                 255
Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
            260                 265                 270
Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
        275                 280                 285
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
    290                 295                 300
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305                 310                 315                 320
Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
                325                 330                 335
Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
            340                 345                 350
Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
        355                 360                 365
Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
```

```
    370                 375                 380
Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
385                 390                 395                 400
Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
                405                 410                 415
Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
            420                 425                 430
Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```