(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) **1-0053572**

(51)[2020.01] **C07D 239/88**; A61K 31/5025; A61P 29/00; C07D 239/93; C07D 471/04; C07D 401/04; C07D 403/04; C07D 405/04; C07D 409/04; A61K 31/502; C07D 239/96

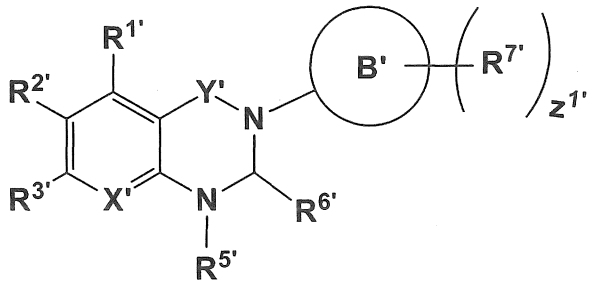
(13) **B**

(21) 1-2021-08243 (22) 23/06/2020
(86) PCT/IB2020/055921 23/06/2020 (87) WO2020/261114 30/12/2020
(30) 62/867,714 27/06/2019 US; 62/896,698 06/09/2019 US
(45) 25/11/2025 452 (43) 25/04/2022 409A
(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford Middlesex TW89GS, United Kingdom
(72) WASHBURN, David G. (US); HOANG, Tram H. (US); MILLER, William H. (US); GUANG, Jie (CN); ELBAN, Mark (US); DAVIS, Roderick S. (US); HO, Ming-Hsun (TW); ROMANO, Joseph J. (US); VIMAL, Mythily (GB); YING, Maben (CN).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 2,3-DIHYDROQUINAZOLIN CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ NAV1.8 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-08243

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất 2,3-dihydroquinazolin ức chế $Na_V1.8$ có Công thức (X):



(X);

trong đó Y', X', B', R1', R2', R3', R5', R6', R7', và z1 là như được xác định ở đây; hoặc các muối dược dụng hoặc các dạng hỗ biến của chúng, các dược phẩm hoặc các chế phẩm phối chế dược lý, phương pháp hoặc quy trình điều chế hợp chất, các phương pháp, các hợp chất để sử dụng, việc sử dụng và/hoặc các liệu pháp kết hợp để điều trị chứng đau và/hoặc (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, tương ứng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất 2,3-dihydroquinazolin là chất ức chế $Na_v1.8$ có Công thức (X) hoặc các muối dược dụng hoặc các dạng hỗ biến của chúng, các dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng, phương pháp hoặc quy trình điều chế hợp chất, phương pháp, hợp chất để sử dụng trong, việc sử dụng cho và/hoặc các liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan hoặc liên kết với chứng đau, tương ứng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đau là cơ chế bảo vệ mà nhờ đó động vật tránh sự tổn thương mô tiềm ẩn, tuy nhiên, có nhiều dấu hiệu bệnh trong đó chứng đau vượt qua tính hữu dụng của nó và trở thành gánh nặng làm tàn tật. Các dấu hiệu trong đó chứng đau vượt quá tính hữu dụng của nó có thể được phân loại rộng rãi là các chứng đau trong đó sự thương tổn hoặc chấn thương dây thần kinh là sự khơi mào (đau do bệnh lý thần kinh), các chứng đau trong đó sự đáp ứng viêm hoặc sự rối loạn điều hòa chuyển hóa làm nhạy hóa sự đáp ứng đau (chứng đau do viêm) và chứng đau trong đó tổn thương hoặc thủ thuật phẫu thuật dẫn đến sự tăng ngắn hạn sự đáp ứng đau (đau sau phẫu thuật/cấp cứu).

Các kênh natri đóng mở theo điện áp nằm dưới sự truyền tín hiệu điện ở tất cả các mô dễ bị kích động bằng việc thiết lập ngưỡng và làm cơ sở cho sự gia tăng các dưới điện thế hoạt động. Có chín đồng dạng phân biệt của các kênh natri đóng mở theo điện áp. Chúng được ký hiệu là $Na_v1.1$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$ và $Na_v1.9$ được biểu hiện chủ yếu trên các dây thần kinh ngoại vi nơi mà chúng điều khiển tính dễ bị kích động thần kinh. $Na_v1.5$ là đồng dạng kênh natri chính được biểu hiện trên tế bào cơ tim, $Na_v1.4$ được biểu hiện và hoạt động ở cơ xương khớp, trong khi $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$ và $Na_v1.6$ được biểu hiện rộng rãi ở hệ thần kinh trung ương (CNS) và đến phạm vi ở hệ thần kinh ngoại biên. Vai trò chính của chín kênh natri đóng mở theo điện áp này là rõ ràng trong đó chúng kiểm soát sự đi vào của natri vào trong tế bào nhưng các tính chất

sinh lý của chúng thay đổi mà ảnh hưởng lớn đến đặc tính sinh lý học của loại tế bào tương ứng của chúng (Catterall, 2012).

Hiện nay, các chất ức chế kênh natri không chọn lọc được sử dụng trong lâm sàng làm các liệu pháp không loạn nhịp tim và chống động kinh, các chất này bao gồm lidocain, carbamazepin, amitriptylin và mexiletin. Tuy nhiên, vì các chất này thể hiện thiếu tính chọn lọc giữa các đồng dạng kênh natri khác nhau, tính sinh học trị liệu của chúng bị giảm mạnh do các tác dụng phụ bất lợi, được trung gian lớn bởi hoạt tính ở CNS và tim. Điều này đã thúc đẩy các nỗ lực để phát triển các thuốc mới mà chọn lọc đối với các đồng dạng kênh natri cụ thể để tránh các tác dụng phụ ở CNS và hệ tim mạch.

Kênh $Na_v1.8$ được biểu hiện ở các tế bào thần kinh của hạch rễ lưng (DRG) và được biểu hiện cao ở các tế bào thần kinh đường kính nhỏ của mô này mà tạo thành các sợi thần kinh thụ cảm đau C và Aδ (Abrahamsen, 2008; Amaya, 2000; Novakovic, 1998). Kênh này được đề xuất là đích trị liệu cho chứng mất cảm giác đau ngay khi nó được tách dòng ban đầu từ DRG chuột cống (Akopian, 1996) do vai trò sinh lý nổi bật ở loại mô này và đặc tính biểu hiện bị hạn chế. $Na_v1.8$ được xác định tiếp theo, được tách dòng và được phân tích đặc điểm từ mô DRG người (Rabart 1998). Mối liên quan gần nhất về mặt phân tử của $Na_v1.8$ là $Na_v1.5$ mà chia sẻ độ tương đồng trình tự là ~ 60 %. $Na_v1.8$ đã biết trước đây là SNS (kênh natri tế bào thần kinh giao cảm), PN3 (kênh natri dây thần kinh ngoại vi loại 3), và vì nó thể hiện các tính chất dược lý đặc trưng ở tính kháng phong bế của nó bởi tetrodotoxin, nó cũng được mô tả là kênh natri kháng TTX.

Sự hỗ trợ đối với $Na_v1.8$ làm đích trị liệu cho các dấu hiệu đau đến từ một số nguồn. $Na_v1.8$ đã được chỉ ra là dẫn phần lớn dòng trong quá trình đi lên của điện thế hoạt động ở các tế bào thần kinh DRG (Blair & Bean, 2002) và do đó tốc độ mồi lại của nó cũng quan trọng đối với khả năng kích thích của các tế bào thần kinh này một cách tương ứng (Blair and Bean, 2003). Sự biểu hiện và hoạt động tăng của $Na_v1.8$ đã được báo cáo trong sự đáp ứng với các kích thích đau như các yếu tố trung gian viêm (England 1996 & Gold 1996), tổn thương dây thần kinh (Roza 2003 & Ruangsri 2011), và bên trong các u thần kinh đau (Black 2008 & Coward 2000). Sự bất hoạt gen mã hóa Nav1.8

ở chuột nhắt dẫn đến kiểu hình đau giảm cụ thể là đối với các thử thách viêm (Akopian 1999). Sự giảm mARN mã hóa $Na_v1.8$ cũng dẫn đến các kiểu hình đau giảm ở các mô hình loài gặm nhấm, cụ thể là ở các mô hình bệnh lý thần kinh (Lai 2002). Sự can thiệp dược lý qua các chất ức chế phân tử nhỏ chọn lọc đã chứng tỏ hiệu quả ở mô hình loài gặm nhấm của chứng đau do viêm cũng như đau do bệnh lý thần kinh (Jarvis 2007 & Payne 2015). Bằng chứng di truyền củng cố cho $Na_v1.8$ cũng có mặt ở bệnh nhân bị đau bệnh lý thần kinh cấp mà có nhiều đột biến chức năng đã được báo cáo là nguyên nhân gây các bệnh lý thần kinh đau theo đợt và các bệnh lý thần kinh sợi nhỏ (Faber 2012, Han 2014 & Eijkenboom 2018).

Do đó, có nhu cầu phát triển các hợp chất mới theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất ức chế $Na_v1.8$ hoặc các muối dược dụng của chúng có cơ thể hoạt động và hoạt tính dược lý mới.

Từ những điều nêu trên, hiện cần phát triển:

- Các hợp chất mới hoặc các muối dược dụng và/hoặc các dạng hỗ biến tương ứng của chúng hoặc dược phẩm tương ứng của chúng theo sáng chế, thể hiện hoạt tính dược lý là chất ức chế $Na_v1.8$;
- phương pháp ức chế kênh natri đóng mở theo điện áp Na_v 1.8 ở đối tượng;
- các phương pháp, các hợp chất để sử dụng và/hoặc việc sử dụng tương ứng của chúng, để điều trị:
  - (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, mà bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: đau do nhiều loại bệnh khác nhau gây ra (như được xác định ở đây); đau do chấn thương; hoặc đau do các thủ thuật điều trị bệnh (tức là, như y khoa hoặc nha khoa), hoặc
  - làm giảm hoặc làm nhẹ đi mức độ nghiêm trọng của (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau như ở đây; và/hoặc
- các liệu pháp kết hợp liên kết để điều trị (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, đau do chấn thương; hoặc (các) thủ thuật điều trị y khoa hoặc nha khoa.

Sáng chế nhằm giải quyết các vấn đề này và các vấn đề khác trong tình trạng kỹ thuật.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, sáng chế đề cập đến các hợp chất 2,3-dihydroquinazolin ức chế $Na_V1.8$ có Công thức (X) hoặc các muối dược dụng hoặc các dạng hỗ biến của chúng, dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng, phương pháp hoặc quy trình điều chế hợp chất, phương pháp, hợp chất để sử dụng trong, việc sử dụng cho và/hoặc các liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan hoặc liên kết với chứng đau, tương ứng.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất 2,3-dihydroquinazolin ức chế $Na_V1.8$ mới có Công thức bất kỳ trong số các Công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của nó (tức là, bao gồm công thức tổng quát con, như được xác định trên đây) theo sáng chế và các dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các quy trình để điều chế hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, bao gồm các công thức con tương ứng được xác định ở đây), hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng hoặc các dược phẩm tương ứng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp để điều trị, các hợp chất để sử dụng trong, các sử dụng để và/hoặc các liệu pháp kết hợp để điều trị (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, như đau do nhiều loại bệnh khác nhau gây ra, đau do chấn thương; hoặc đau do các thủ thuật điều trị bệnh (tức là, như y khoa hoặc nha khoa).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất 2,3-dihydroquinazolin ức chế $Na_V1.8$ có Công thức (X) hoặc các muối dược dụng hoặc các dạng hỗ biến của chúng, các dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng, các phương pháp hoặc quy trình điều chế hợp chất, phương pháp, hợp chất để sử dụng trong, các sử dụng để và/hoặc các liệu pháp

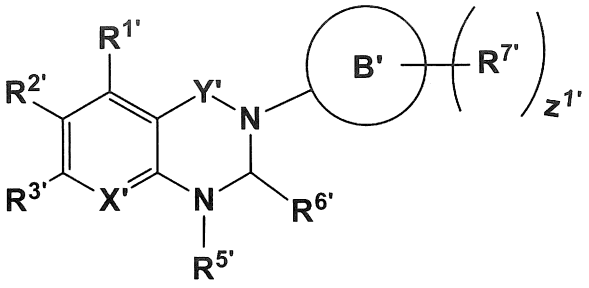
kết hợp để điều trị chứng đau và/hoặc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến chứng đau, tương ứng.

Các hợp chất

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất 2,3-dihydroquinazolin ức chế $Na_v1.8$ mới có Công thức bất kỳ trong số các Công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, bao gồm các công thức tổng quát con, như được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của nó.

Theo khía cạnh khác, cần hiểu rằng các khía cạnh khác nhau của sáng chế như được xác định trong toàn bộ bản mô tả này có thể được làm thích ứng để sử dụng hoặc bao hàm các hợp chất có các Công thức như được xác định trên đây trong toàn bộ bản mô tả.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (X):



(X)

trong đó:

Y' được chọn từ: CH_2, C=O và C=S;

X' là N hoặc C-$R^{4'}$;

trong đó:

$R^{4'}$ được chọn từ: hydro, halogen, -C≡N, -NR^aR^b, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c và -$S(O)_pR^d$,

trong đó, khi $R^{4'}$ là (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c, mạch alkyl, khi có mặt, được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế được chọn độc lập từ: halogen, -C≡N, oxo, -NR^aR^b, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng

hoặc phân nhánh, (C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh và $-OR^c$;

$R^{1'}$, $R^{2'}$ và $R^{3'}$ được chọn độc lập từ: hydro, halogen, -C≡N, $-NR^aR^b$, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, vòng cacbon, dị vòng, bixycloalkyl, $-OR^c$ và $-S(O)_pR^d$,

trong đó, khi loại bất kỳ trong số $R^{1'}$, $R^{2'}$ và $R^{3'}$ là (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc $-OR^c$, mạch alkyl, khi có mặt, được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế được chọn độc lập từ: halogen, -C≡N, $-NR^aR^b$, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, (C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, oxo và $-OR^c$;

$R^{5'}$ được chọn từ: vòng cacbon, $-CH_2$-vòng cacbon chưa no, dị vòng, hoặc bixycloalkyl,

trong đó, $R^{5'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: -C≡N, $-NR^aR^b$, halogen, oxo, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-OR^c$, và (C_{3-6})xycloalkyl,

trong đó mỗi trong số: (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, mạch alkyl của $-OR^c$, khi có mặt, và (C_{3-6})-xycloalkyl được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế được chọn độc lập từ: halogen, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$alkyl, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-OC_{1-4}$alkyl và $-OC_{1-4}$alkyl được thế bằng từ 1 đến 6 nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$alkyl, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-OC_{1-3}$alkyl, và $-OC_{1-3}$alkyl được thế từ 1 đến 6 lần bằng flo;

$R^{6'}$ là hydro, oxo, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc (C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

B' được chọn từ: aryl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

mỗi $R^{7'}$ được chọn độc lập từ: halogen, oxo, -C≡N, $-NR^aR^b$, $-OR^c$, $-S(O)_pR^d$, (C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, bixycloalkyl và (C_{3-6})-xycloalkyl,

trong đó, khi $R^{7'}$ là (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc $-OR^c$, mạch alkyl, khi có mặt, được thế tùy ý bằng một đến ba nhóm thế được chọn độc lập từ: halogen, -C≡N, $-NR^aR^b$, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, (C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, oxo và $-OR^c$;

R^d là hydro, -OH, $-NR^aR^b$, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, (C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc (C_{3-6})-xycloalkyl;

trong mỗi lần xuất hiện, R^a, R^b và R^c được chọn độc lập từ: hydro, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, và (C_{3-6})-xycloalkyl,

trong đó mỗi trong số: (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, và (C_{3-6})-xycloalkyl được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế độc lập được chọn từ: halogen, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$alkyl, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-OC_{1-4}$alkyl và $-OC_{1-4}$alkyl được thế bằng từ 1 đến 6 nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$alkyl, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-OC_{1-3}$alkyl, và $-OC_{1-3}$alkyl được thế 1 đến 6 lần bằng flo;

$z^{1'}$ là số nguyên từ 0 đến 5; và

p là 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là Y' là CH_2.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là Y' là C=O.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là Y' là C=S.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là khi Y' là C=O, thì $R^{6'}$ là hydro.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là X' là N.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là X' là C-H.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là X' là $C-CH_3$.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là X' là C-F.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là X' là C-Cl.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là X' là C-Br.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là $R^{1'}$, $R^{2'}$ và $R^{3'}$ được chọn

độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và oxetanyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là $R^{1'}$, $R^{2'}$ và $R^{3'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, -C≡N, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, và $-CF_2CH_2OH$.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là $R^{5'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và $-CH_2$-phenyl,

trong đó, $R^{5'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, và xyclopropyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là $R^{5'}$ là phenyl, trong đó phenyl

được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế độc lập được chọn từ: -C≡N, $-NR^aR^b$, halogen, oxo, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-OR^c$, và (C_{3-6})xycloalkyl,

trong đó mỗi trong số: (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, mạch alkyl của $-OR^c$, khi có mặt, và (C_{3-6})-xycloalkyl được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế được chọn độc lập từ: halogen, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$alkyl, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-OC_{1-4}$alkyl và $-OC_{1-4}$alkyl được thế bằng từ 1 đến 6 nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, oxo, -OH, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$alkyl, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-OC_{1-3}$alkyl, và $-OC_{1-3}$alkyl được thế từ 1 đến 6 lần bằng flo.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là $R^{5'}$ là phenyl,

trong đó, $R^{5'}$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, -

CF_2CH_2OH, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, và $-OCH_2CH_2OH$.

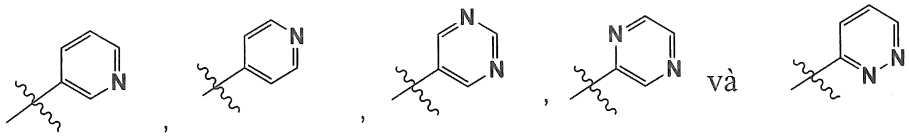
Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là $R^{6'}$ là hydro, oxo hoặc $-CH_3$.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là $R^{6'}$ là hydro.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là B' được chọn từ: pyridinyl, pyrimidinyl, phenyl, pyridazinyl, tetrahydrothiophenyl, pyrazolyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyridinyl, pyrazinyl, furanyl và hexahydropyrimidinyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là B' là pyridinyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là B' được chọn từ:



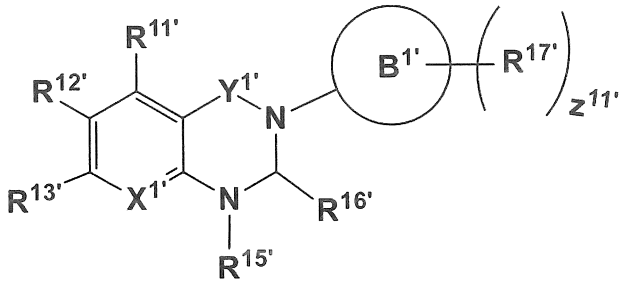
Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là mỗi $R^{7'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NH(C_{1-4})alkyl$, $-C\equiv N$, -OH, oxo, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-OCH_2C(O)OH$, $-NC(O)CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là each $R^{7'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, oxo, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, và $-OCH_2C(O)OH$.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là mỗi $R^{7'}$ được chọn độc lập từ: $-CH_3$ và oxo.

Đối với các hợp chất có Công thức (X), thích hợp là $Z^{1'}$ là số nguyên từ 1 đến 4, thích hợp là số nguyên từ 1 đến 3, thích hợp là số nguyên được chọn từ 1 và 2.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (XI):



(XI)

trong đó:

$Y^{1'}$ được chọn từ: CH_2, C=O và C=S;

$X^{1'}$ là N hoặc C-$R^{14'}$;

trong đó:

$R^{14'}$ được chọn từ: hydro, halogen, -C≡N, -NR^aR^b, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c và -$S(O)_pR^d$,

trong đó, khi $R^{4'}$ là (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c, mạch alkyl, khi có mặt, được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, và brom;

$R^{11'}$, $R^{12'}$ và $R^{13'}$ được chọn độc lập từ: hydro, halogen, -C≡N, -NR^aR^b, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, xycloakyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, -OR^c và -$S(O)_pR^d$,

trong đó, khi loại bất kỳ trong số $R^{11'}$, $R^{12'}$ và $R^{13'}$ là (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc -OR^c, mạch alkyl, khi có mặt, được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế được chọn độc lập từ: halogen, -NR^aR^b, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, (C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh và -OR^c;

$R^{15'}$ được chọn từ: phenyl, xycloalkyl, -CH_2-phenyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, và bixycloalkyl,

trong đó, $R^{15'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: -C≡N, -NR^aR^b, halogen, oxo, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c, và (C_{3-6})xycloalkyl,

trong đó mỗi trong số: (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, mạch alkyl của -OR^c, khi có mặt, và (C_{3-6})-xycloalkyl được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế được chọn độc lập từ: halogen, oxo, -OH, -NH_2, -NHC_{1-2}alkyl, và -N(C_{1-2}alkyl)$_2$;

$R^{16'}$ là hydro, oxo, (C_{1-4})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc (C_{1-4})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

$B^{1'}$ được chọn từ: phenyl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

mỗi $R^{17'}$ được chọn độc lập từ: halogen, oxo, -C≡N, -NR^aR^b, -OR^c, -$S(O)_pR^d$, (C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, và (C_{3-6})-xycloalkyl,

trong đó, khi $R^{17'}$ là (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc -OR^c, mạch alkyl, khi có mặt, được thế tùy ý bằng một đến ba nhóm thế được chọn độc lập từ: halogen, -NR^aR^b, oxo và -OR^c;

R^d là hydro, -OH, -NR^aR^b, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, (C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc (C_{3-6})-xycloalkyl;

trong mỗi lần xuất hiện, R^a, R^b và R^c được chọn độc lập từ: hydro, (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, và (C_{3-6})-xycloalkyl,

trong đó mỗi trong số: (C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, và (C_{3-6})-xycloalkyl được thế tùy ý bằng một đến sáu nhóm thế độc lập được chọn từ: halogen, oxo, -OH, -NH_2, -NHC_{1-4}alkyl, và -N(C_{1-4}alkyl)$_2$;

$z^{11'}$ là số nguyên từ 0 đến 5; và

p là 0, 1 hoặc 2;

hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $Y^{1'}$ là CH_2.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $Y^{1'}$ là C=O.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $Y^{1'}$ là C=S.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là khi $Y^{1'}$ là C=O, $R^{16'}$ là hydro.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $X^{1'}$ là N.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $X^{1'}$ là C-H.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $X^{1'}$ là C-CH_3.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $X^{1'}$ là C-F.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $X^{1'}$ là C-Cl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $X^{1'}$ là C-Br.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $R^{11'}$, $R^{12'}$ và $R^{13'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, -CH_3, -CF_3, -CHF_2, -OCH_3, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -CF_2CH_2OH, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_3$, -C≡N, -OH, -$S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và oxetanyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $R^{11'}$, $R^{12'}$ và $R^{13'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, -C≡N, -CH_3, -CF_3, -CHF_2, -OCH_3, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, và -CF_2CH_2OH.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $R^{15'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và -CH_2-phenyl,

trong đó, $R^{15'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CF_3, -CF_2CH_2OH, -$C(O)NH_2$, -OCH_3, -NH_2, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_2CH_2OH, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_3$, -C≡N, -OH, và xyclopropyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $R^{15'}$ là phenyl,

trong đó, $R^{15'}$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ: flo, clo, brom, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CF_3, -CF_2CH_2OH, -$C(O)NH_2$, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, và -

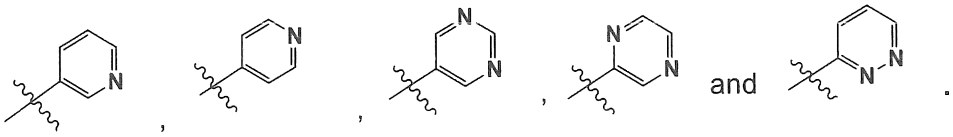
OCH_2CH_2OH.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $R^{16'}$ là hydro, oxo hoặc -CH_3.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $R^{16'}$ là hydro.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $B^{1'}$ được chọn từ: pyridinyl, pyrimidinyl, phenyl, pyridazinyl, tetrahydrothiophenyl, pyrazolyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyridinyl, pyrazinyl, furanyl và hexahydropyrimidinyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $B^{1'}$ là pyridinyl.



Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $B^{1'}$ được chọn từ:

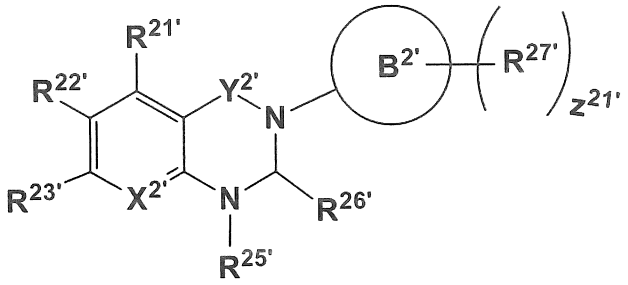
Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là mỗi $R^{17'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)_2$ và -$C(CH_3)_3$, -CF_3, -CF_2CH_2OH, -$C(O)NH_2$, -OCH_3, -NH_2, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_2CH_2OH, -$N(C_{1-4}alkyl)_2$, -$NH(C_{1-4})alkyl$, -C≡N, -OH, oxo, -C(O)OH, -$C(O)CH_3$, -$OCH_2C(O)OH$, -$NC(O)CH_3$, -$NHCH_2CH_2OH$, -$S(O)_2CH_3$, -$S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là mỗi $R^{17'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CF_3, -CF_2CH_2OH, -$C(O)NH_2$, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, oxo, -C(O)OH, -$C(O)CH_3$, và -$OCH_2C(O)OH$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là mỗi $R^{17'}$ được chọn độc lập từ: -CH_3 và oxo.

Đối với các hợp chất có Công thức (XI), thích hợp là $Z^{11'}$ là số nguyên từ 1 đến 4, thích hợp là số nguyên từ 1 đến 3, thích hợp là số nguyên được chọn từ 1 và 2.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (XII):



(XII)

trong đó:

$Y^{2'}$ được chọn từ: CH_2, C=O và C=S;

$X^{2'}$ là N hoặc C-$R^{24'}$;

trong đó:

$R^{24'}$ được chọn từ: hydro, flo, clo, brom, và $-CH_3$;

$R^{21'}$, $R^{22'}$ và $R^{23'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và oxetanyl;

$R^{25'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và $-CH_2$-phenyl,

trong đó, $R^{25'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, và xyclopropyl;

$R^{26'}$ là hydro, oxo, hoặc $-CH_3$;

$B^{2'}$ được chọn từ: pyridinyl, pyrimidinyl, phenyl, pyridazinyl, tetrahydrothiophenyl, pyrazolyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyridinyl, pyrazinyl, furanyl và hexahydropyrimidinyl;

mỗi $R^{27'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NH(C_{1-4})alkyl$, -C≡N, -OH, -C(O)OH,

-C(O)CH_3, oxo, -$OCH_2C(O)OH$, -NC(O)CH_3, -$NHCH_2CH_2OH$, -$S(O)_2CH_3$, -$S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl; và

$Z^{21'}$ là số nguyên từ 0 đến 4;

hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $Y^{2'}$ là CH_2.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $Y^{2'}$ là C=O.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $Y^{2'}$' là C=S.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là khi $Y^{2'}$ là C=O, $R^{26'}$ là hydro.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $X^{2'}$ là N.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $X^{2'}$ là C-H.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $X^{2'}$ là C-CH_3.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $X^{2'}$ là C-F.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $X^{2'}$ là C-Cl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $X^{2'}$ là C-Br.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $R^{21'}$, $R^{22'}$ và $R^{23'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, -CH_3, -CF_3, -CHF_2, -OCH_3, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -CF_2CH_2OH, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_3$, -C≡N, -OH, -$S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và oxetanyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $R^{21'}$, $R^{22'}$ và $R^{23'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, -C≡N, -CH_3, -CF_3, -CHF_2, -OCH_3, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, và -CF_2CH_2OH.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $R^{25'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và -CH_2-phenyl,

trong đó, $R^{25'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, và xyclopropyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $R^{25'}$ là phenyl,

trong đó, $R^{25'}$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, và $-OCH_2CH_2OH$.

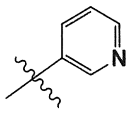
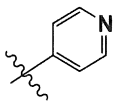
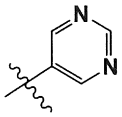
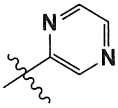
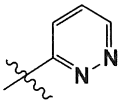
Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $R^{26'}$ là hydro, oxo hoặc $-CH_3$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $R^{26'}$ là hydro.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $B^{2'}$ được chọn từ: pyridinyl, pyrimidinyl, phenyl, pyridazinyl, tetrahydrothiophenyl, pyrazolyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyridinyl, pyrazinyl, furanyl và hexahydropyrimidinyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $B^{2'}$ là pyridinyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $B^{2'}$ được chọn từ:


,

,

,

và

.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là mỗi $R^{27'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NH(C_{1-4})alkyl$, -C≡N, -OH, oxo, $-C(O)OH$, $-C(O)CH_3$, $-OCH_2C(O)OH$, $-NC(O)CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl.

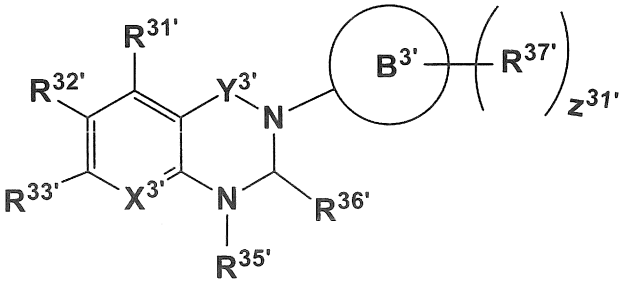
Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là mỗi $R^{27'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, -

$C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, oxo, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, và $-OCH_2C(O)OH$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là mỗi $R^{27'}$ được chọn độc lập từ: $-CH_3$ và oxo.

Đối với các hợp chất có Công thức (XII), thích hợp là $Z^{21'}$ là số nguyên từ 1 đến 4, thích hợp là số nguyên từ 1 đến 3, thích hợp là số nguyên được chọn từ 1 và 2.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (XIII):



(XIII)

trong đó:

$Y^{3'}$ được chọn từ: CH_2, C=O và C=S;

$X^{3'}$ là N hoặc $C-R^{34'}$;

trong đó:

$R^{34'}$ được chọn từ: hydro, flo, clo, brom, và $-CH_3$;

$R^{31'}$, $R^{32'}$ và $R^{33'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và oxetanyl;

$R^{35'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và $-CH_2$-phenyl,

trong đó, $R^{35'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế

được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -

OH, và xyclopropyl;

$R^{36'}$ là hydro, oxo, hoặc $-CH_3$;

$B^{3'}$ được chọn từ: pyridinyl, pyrimidinyl, phenyl, pyridazinyl, tetrahydrothiophenyl, pyrazolyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyridinyl, pyrazinyl, furanyl và hexahydropyrimidinyl;

mỗi $R^{37'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NH(C_{1-4})alkyl$, $-C\equiv N$, -OH, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, oxo, $-OCH_2C(O)OH$, $-NC(O)CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl; và

$Z^{31'}$ là số nguyên từ 0 đến 4;

miễn là khi $Y^{3'}$ là O, thì $R^{36'}$ là hydro;

hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $Y^{3'}$ là CH_2.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $Y^{3'}$ là C=O.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $Y^{3''}$ là C=S.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $X^{3'}$ là N.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $X^{3'}$ là C-H.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $X^{3'}$ là $C-CH_3$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $X^{3'}$ là C-F.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $X^{3'}$ là C-Cl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $X^{3'}$ là C-Br.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $R^{31'}$, $R^{32'}$ và $R^{33'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-C\equiv N$, -OH, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và

oxetanyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $R^{31'}$, $R^{32'}$ và $R^{33'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, -C≡N, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, và $-CF_2CH_2OH$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $R^{31'}$ và $R^{33'}$ hydro, và $R^{32'}$ được chọn từ: hydro, flo, clo, brom, -C≡N, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, và $-CF_2CH_2OH$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $R^{35'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và $-CH_2$-phenyl,

trong đó, $R^{35'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, và xyclopropyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $R^{35'}$ là phenyl,

trong đó, $R^{35'}$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, và $-OCH_2CH_2OH$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $R^{35'}$ là phenyl,

trong đó, $R^{35'}$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, $-CH_3$, và $-OCH_3$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $R^{36'}$ là hydro, oxo hoặc $-CH_3$.

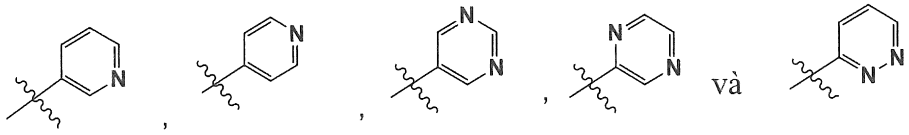
Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $R^{36'}$ là hydro.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $B^{3'}$ được chọn từ: pyridinyl, pyrimidinyl, phenyl, pyridazinyl, tetrahydrothiophenyl, pyrazolyl,

piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyridinyl, pyrazinyl, furanyl và hexahydropyrimidinyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $B^{3'}$ là pyridinyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $B^{3'}$ được chọn từ:



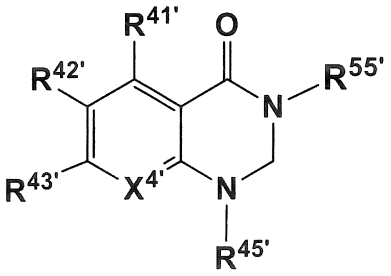
Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là mỗi $R^{37'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NH(C_{1-4})alkyl$, $-C\equiv N$, -OH, oxo, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, $-OCH_2C(O)OH$, $-NC(O)CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là mỗi $R^{37'}$ được chọn độc lập từ: flo, clo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, oxo, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, và $-OCH_2C(O)OH$.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là mỗi $R^{37'}$ được chọn độc lập từ: $-CH_3$ và oxo.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIII), thích hợp là $Z^{31'}$ là số nguyên từ 1 đến 4, thích hợp là số nguyên từ 1 đến 3, thích hợp là số nguyên được chọn từ 1 và 2.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (XIV):



(XIV)

trong đó:

$X^{4'}$ là N hoặc C-$R^{44'}$;

trong đó:

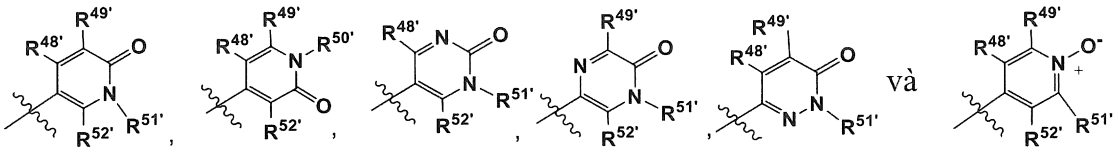
$R^{44'}$ được chọn từ: hydro, flo, clo, brom, và $-CH_3$;

$R^{41'}$, $R^{42'}$ và $R^{43'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và oxetanyl;

$R^{45'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và $-CH_2$-phenyl,

trong đó, $R^{45'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, và xyclopropyl; và

$R^{55'}$ được chọn từ:



hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng,

trong đó, $R^{48'}$, $R^{49'}$, $R^{50'}$, $R^{51'}$ và $R^{52'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NH(C_{1-4})alkyl$, -C≡N, -OH, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, $-OCH_2C(O)OH$, $-NC(O)CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl;

hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $X^{4'}$ là N.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $X^{4'}$ là C-H.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $X^{4'}$ là C-CH_3.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $X^{4'}$ là C-F.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $X^{4'}$ là C-Cl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $X^{4'}$ là C-Br.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $R^{41'}$, $R^{42'}$ và $R^{43'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, -CH_3, -CF_3, -CHF_2, -OCH_3, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -CF_2CH_2OH, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_3$, -C≡N, -OH, -$S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và oxetanyl.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $R^{41'}$, $R^{42'}$ và $R^{43'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, -C≡N, -CH_3, -CF_3, -CHF_2, -OCH_3, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, và -CF_2CH_2OH.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $R^{41'}$ và $R^{43'}$ là hydro và $R^{42'}$ được chọn từ: hydro, -CH_3, flo, clo, brom, -C≡N, -CF_3, -CHF_2, -OCH_3, -OCH_2CF_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, và -CF_2CH_2OH.

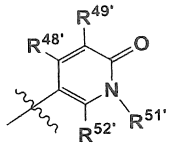
Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $R^{45'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và -CH_2-phenyl,

trong đó, $R^{45'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CF_3, -CF_2CH_2OH, -$C(O)NH_2$, -OCH_3, -NH_2, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, -OCH_2CH_2OH, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_3$, -C≡N, -OH, và xyclopropyl.

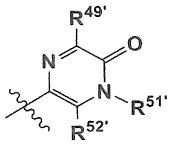
Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $R^{45'}$ là phenyl,

trong đó, $R^{45'}$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CF_3, -CF_2CH_2OH, -$C(O)NH_2$, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCHF_2$, -OCF_3, và -OCH_2CH_2OH.

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $R^{55'}$ được chọn từ:



và

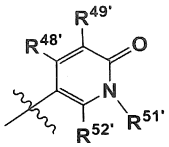


,

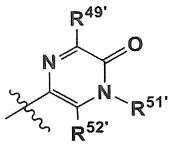
hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng,

trong đó, $R^{48'}$, $R^{49'}$, $R^{51'}$ và $R^{52'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NH(C_{1-4})alkyl$, $-C\equiv N$, -OH, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, $-OCH_2C(O)OH$, $-NC(O)CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl;

Đối với các hợp chất có Công thức (XIV), thích hợp là $R^{55'}$ được chọn từ:



và

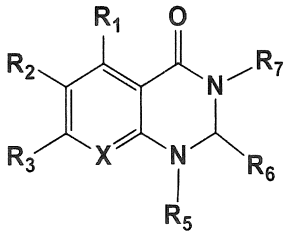


,

hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng,

trong đó, $R^{48'}$, $R^{49'}$, $R^{51'}$ và $R^{52'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, và $-OCH_2C(O)OH$.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I):



(I);

trong đó:

X là N hoặc C-R^4;

R^1, R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^4 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^1, R^2 hoặc R^3 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, vòng -CH_2-vòng cacbon chưa no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

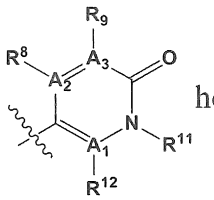
vòng dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

trong đó:

R^5 được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

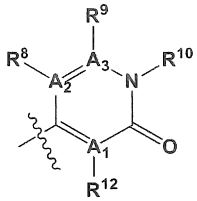
R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^7 là



(a)

hoặc



(b)

; hoặc

dạng hỗ biến tương ứng của chúng;

trong đó:

A_1, A_2 hoặc A_3 là N hoặc C;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, $-OR^c$, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{10} hoặc R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} hoặc R^{12} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

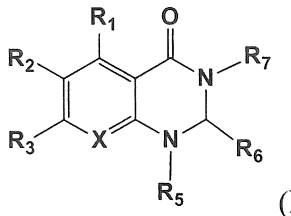
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định trong R^d là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IA):



(IA);

trong đó:

X là N hoặc C-R^4;

R^1 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^4 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^1, R^2 hoặc R^3 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, vòng -CH_2-vòng cacbon chưa no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

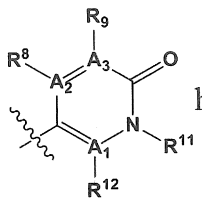
vòng dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitrơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

trong đó:

R^5 được thế tùy ý bằng -hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

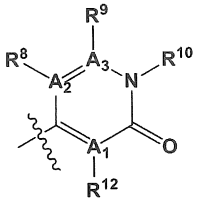
R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^7 là



(a)

hoặc



(b)

; hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng

trong đó:

A_1, A_2 hoặc A_3 là N hoặc C;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{10} hoặc R^{11} là -hydro, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} hoặc R^{12} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d tương ứng, là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, trong đó X là N hoặc X là C-R^4.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (I) hoặc Công thức (IA), trong đó X là C-R^4.

trong đó:

R^4 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, $-NHR^a$, $-NR^aR^b$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, $-OR^c$ hoặc $-S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^4 được thế tùy ý bằng -hydro,-halogen, -C≡N, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc $-OR^c$;

trong đó:

R^a, R^b hoặc R^c là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân

nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

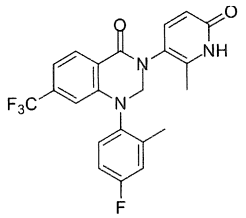
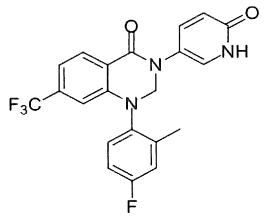
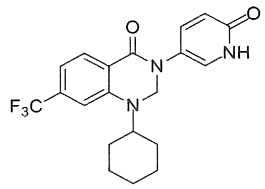
R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

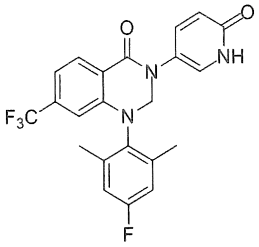
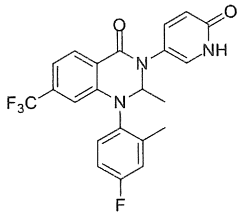
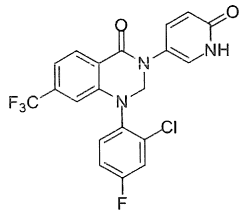
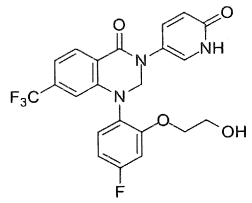
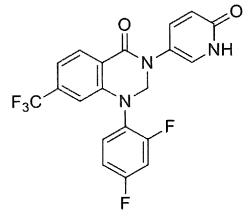
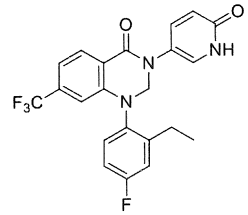
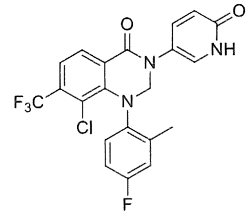
trong đó:

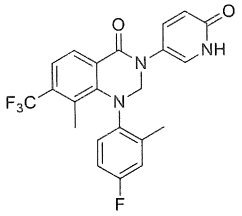
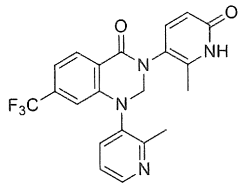
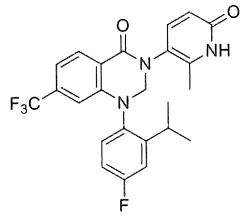
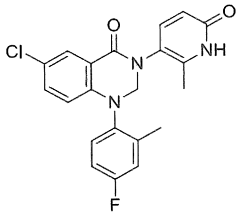
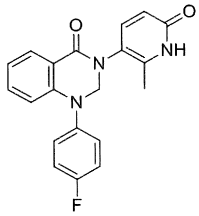
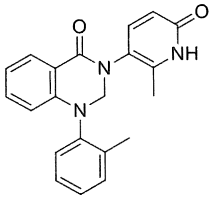
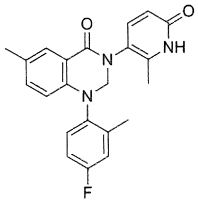
R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d, tương ứng, là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl.

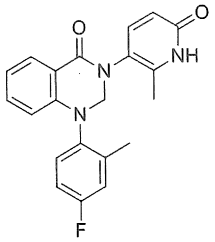
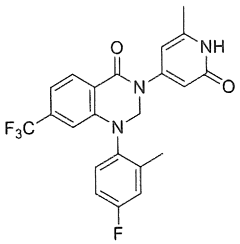
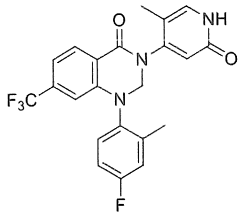
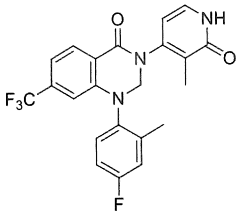
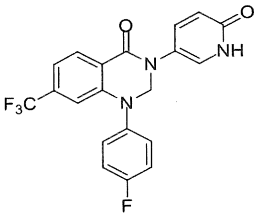
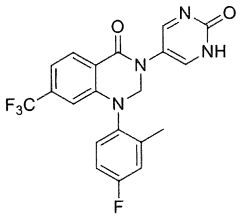
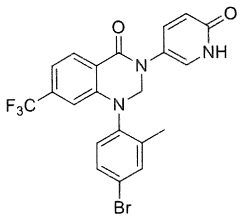
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ hoặc muối dược dụng của chúng theo sáng chế , trong đó halogen được chọn từ brom, clo, flo hoặc iot.

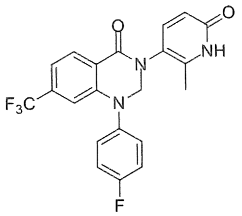
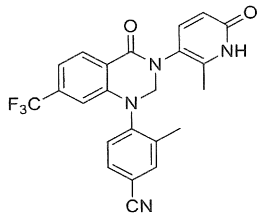
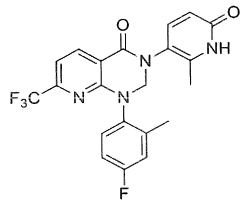
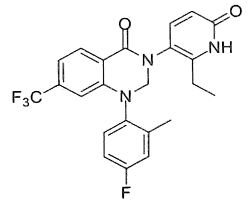
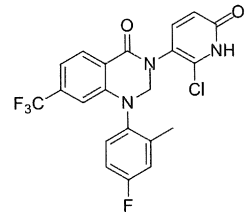
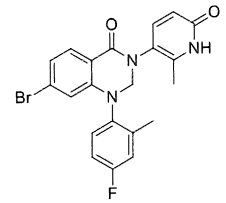
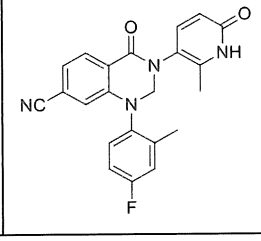
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là:

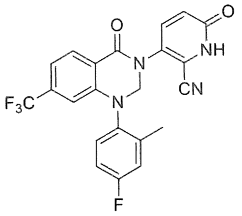
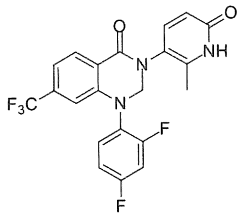
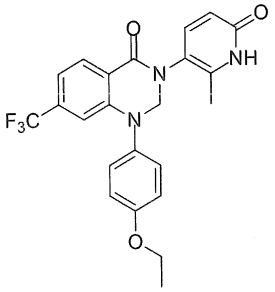
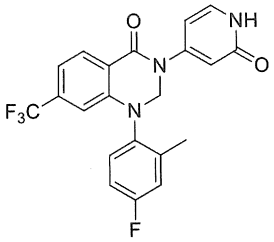
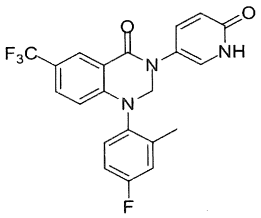
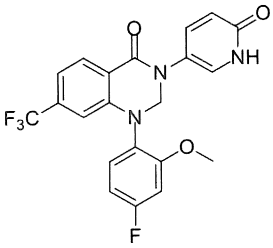
Tên	Công thức cấu tạo
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

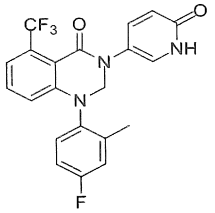
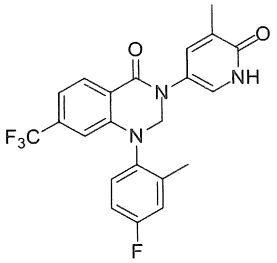
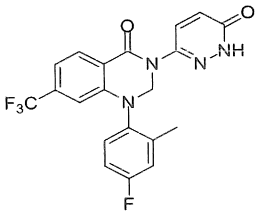
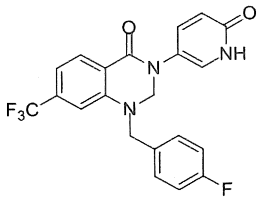
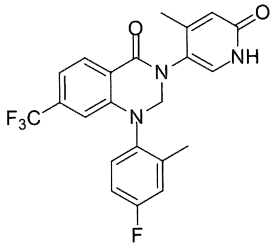
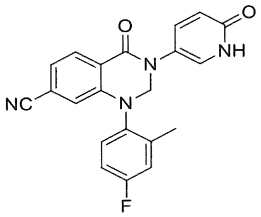
1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

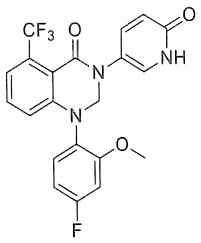
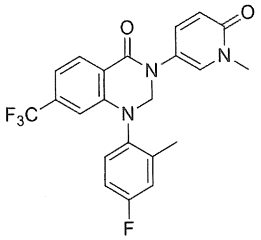
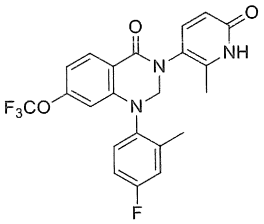
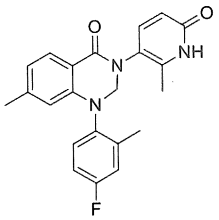
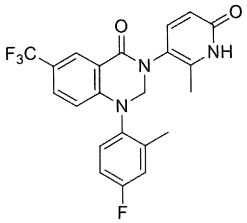
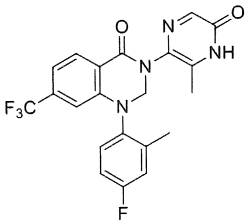
1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on	
3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril	

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril	
1-(2,4-diflophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flobenzyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril	

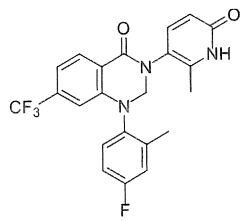
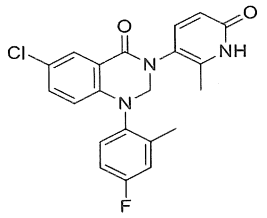
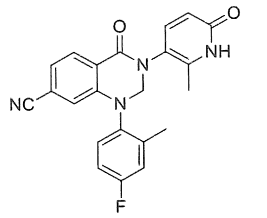
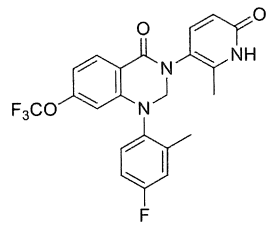
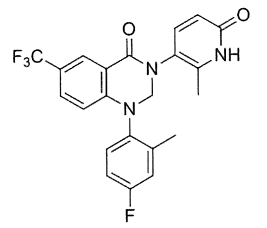
1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

;

hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

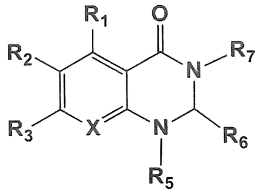
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là:

Tên	Công thức cấu tạo
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetra hydroquinazolin-7-carbonitril	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IB):



(IB);

trong đó:

X là N hoặc C-R^4;

R^1 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^1, R^2 hoặc R^3 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

trong đó:

R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

vòng dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

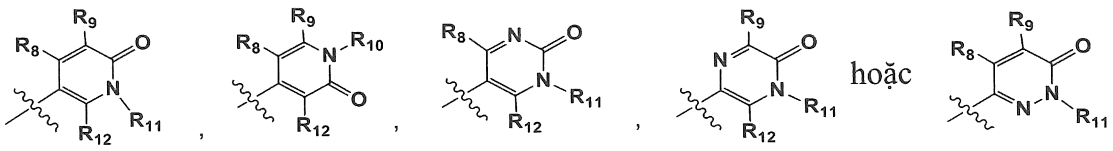
trong đó:

R^5 được thế tùy ý bằng -hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -

$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^7 là:



(A) (B) (C) (D) (E)

; hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng;

trong đó:

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, -OR^c,

-(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{10} hoặc R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} hoặc R^{12} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

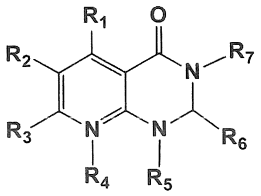
mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định

trong R^d tương ứng, là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II):



(II);

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

mỗi R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro,

-halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

-(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

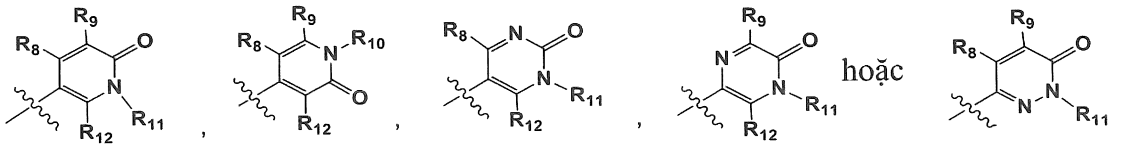
dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

trong đó:

mỗi R^5 được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^7 là



(A) (B) (C) (D) (E) ;

hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng;

trong đó:

mỗi R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

mỗi R^{10} hoặc R^{11} là -hydro, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

`trong đó:

đối với mỗi R^a, R^b hoặc R^c tương ứng được xác định trong các nhóm thế, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^9, R^{11} , R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

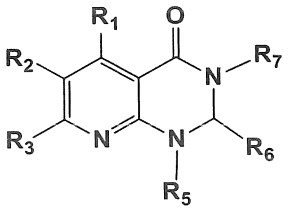
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b tương ứng được liên kết với NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định trong R^d tương ứng, là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (II):



(II);

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, $-NHR^a$, $-NR^aR^b$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, $-OR^c$ hoặc $-S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro,

-halogen, -C≡N, $-NHR^a$, $-NR^aR^b$, -(C_{1-6}) alkyl-mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc $-OR^c$;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

vòng dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

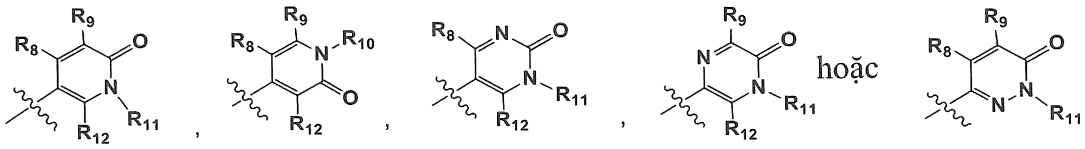
trong đó:

R^5 được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, $-NHR^a$, $-NR^aR^b$, -

$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^7 là



(A) (B) (C) (D) (E) ;

hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng;

trong đó:

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

mỗi R^{10} hoặc R^{11} là -hydro, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

`trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} hoặc R^{12} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

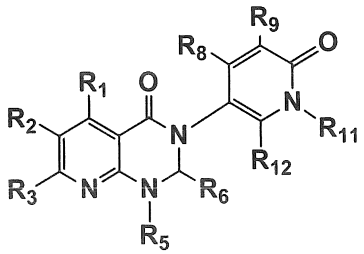
mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định

trong R^d tương ứng, là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIA):



(IIA);

trong đó:

R^1 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2 hoặc R^3 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a,

-NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

vòng dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

trong đó:

R^5 được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a,

-NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{10} hoặc R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} hoặc R^{12} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

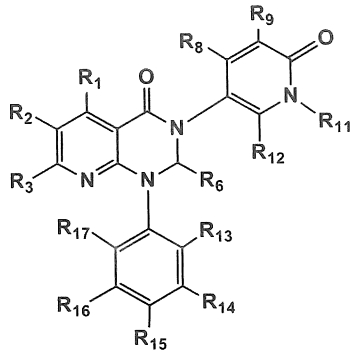
trong đó:

R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIB):



(IIB);

trong đó:

R^1 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2 hoặc R^3 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} là -hydro, -halogen, -C≡N, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{3-6})-xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

trong đó:

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

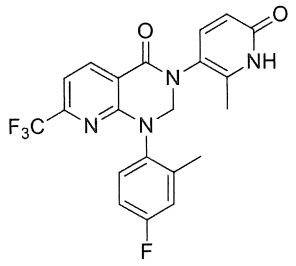
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định ở R^d là hydro, -(C_{1-6})-alkylmạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

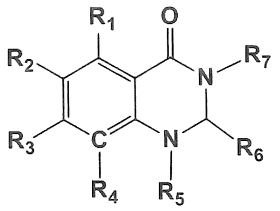
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on:



; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (III):



(III);

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N,

-NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

-(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, vòng -CH_2-vòng cacbon chưa no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

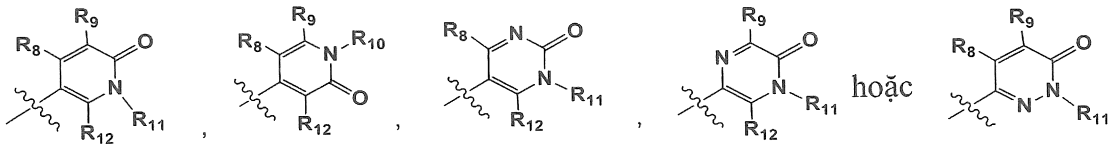
vòng dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

trong đó:

R^5 được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^7 là



(A) (B) (C) (D) (E)

; hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng;

trong đó:

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, $-OR^c$, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{10} hoặc R^{11} là -hydro, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} hoặc R^{12} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d tương ứng, là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ:

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)phenyl)axetamit;

5-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)picolinamit;

4-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)picolinamit;

1-(2-bromo-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(6-clo-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridazin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1-acetylpiperidin-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2R,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-2,6-dion;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(dimetylamino)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(metylamino)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etoxy-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometyl)-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6,7-diclo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril;

6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-3-hydroxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(metylsulfonyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-phenyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-xyclopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-hydroxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

6-clo-3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometoxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril;

1-(4,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-6-flo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

4-(6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-3-metylbenzonitril;

1-(5-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(3-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2,4-diflo-6-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril;

8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-metoxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-2-metylbenzonitril;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(5-flo-2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6,7-diflo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-hydroxy-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-metoxy-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-flo-6-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-2-metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril;

6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(2-bromo-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

1-(2,4-diflophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6,7-diflo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)axetamit;

3-(2-bromo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril;

6-clo-7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril;

6-clo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(3-clo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion;

7-xyclopropyl-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

6-clo-5,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

7-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-((2-hydroxyetyl)amino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-(dimetylamino)-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-(metylamino)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2,4-dimetylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril;

1-((1S,3S)-3-floxyclopentyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-((1R,3R)-3-floxyclopentyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1,2-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-bromo-4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-thioxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flobenzyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-metylthiazol-5-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2,4-dimetoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(3-metylthiophen-2-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(2,2,2-trifloetoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(4-clo-2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(3,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-5-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

4-(6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

4-(6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

4-(6-clo-7-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

4-(6-clo-7-xyano-1-(2-etyl-4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

2-carbamoyl-5-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-4-metylpyridin 1-oxit;

5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridazine 1-oxit;

4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridazine 1-oxit;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-2-metylpyridin 1-oxit;

4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-5-metylpyridin 1-oxit;

3-metyl-4-(1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit;

3-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(6-Amino-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

Axit 2-((5-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2-yl)oxy)axetic;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

Axit 4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoic;

axit 3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoic;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(oxetan-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1-(4-Flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzamit;

3-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxamit;

4-Metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzamit;

4-(6-Clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxamit;

3-(1-(4-Flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzensulfonamit;

3-(6-Amino-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3S,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3S,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

rel-(R)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

rel-(R)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2S,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2R,3R)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2,4-Dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-(tert-Butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-(tert-Butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on; và

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ:

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-

(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

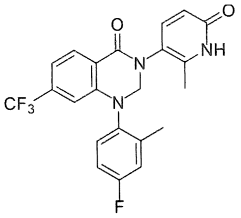
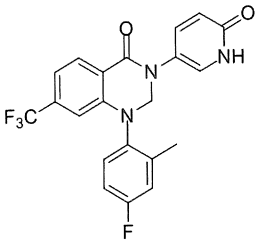
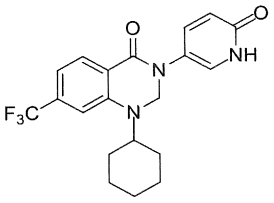
1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on; và

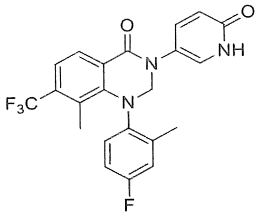
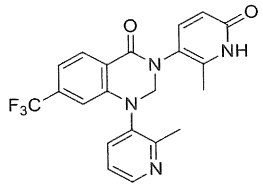
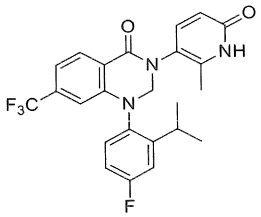
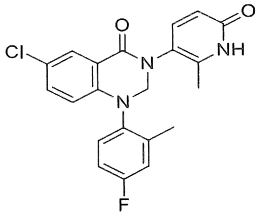
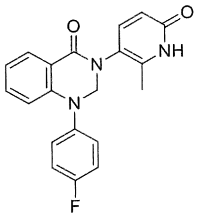
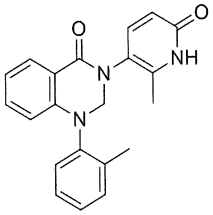
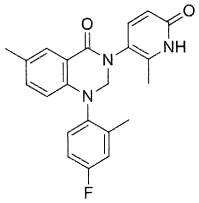
3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril;

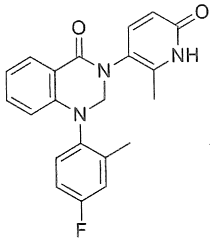
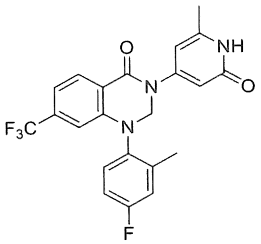
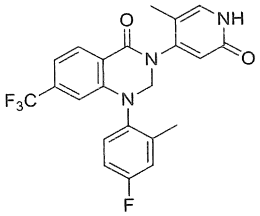
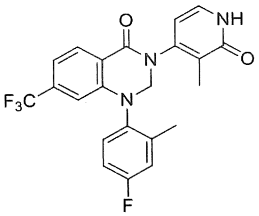
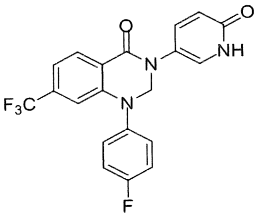
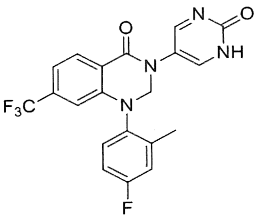
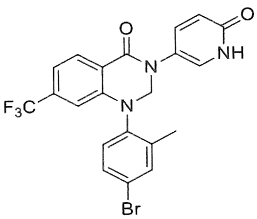
hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

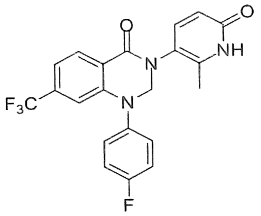
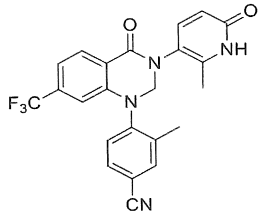
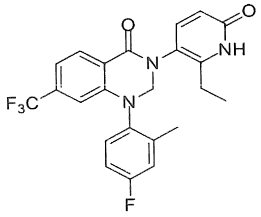
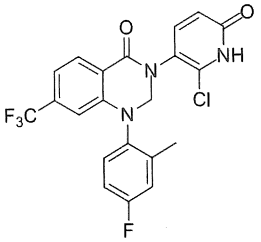
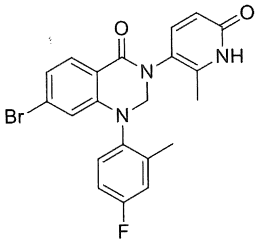
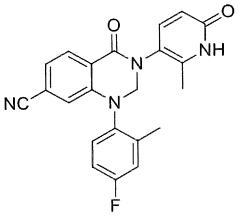
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là:

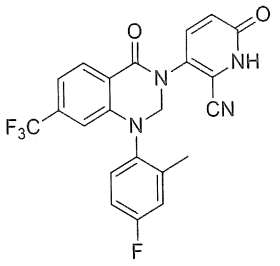
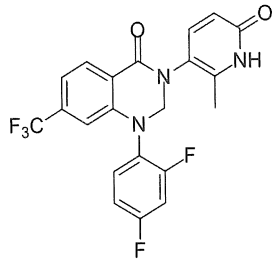
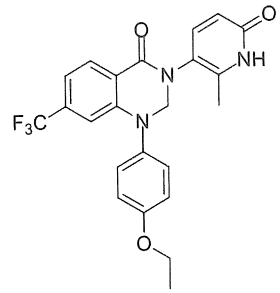
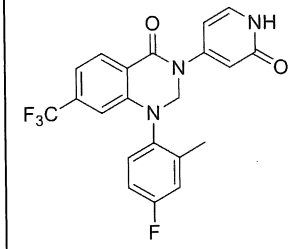
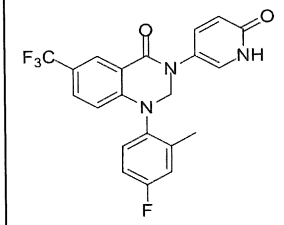
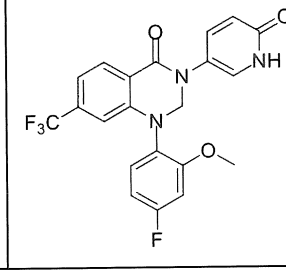
Tên	Công thức cấu tạo
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

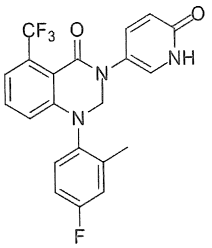
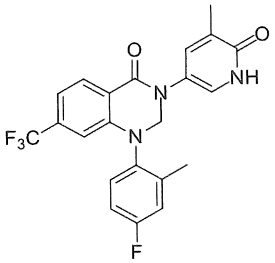
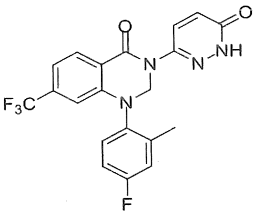
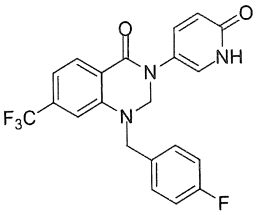
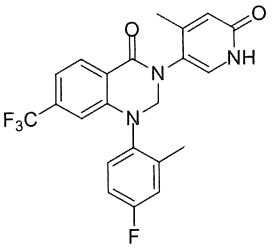
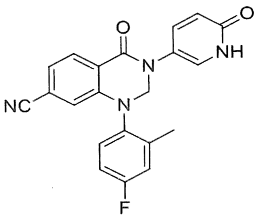
1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

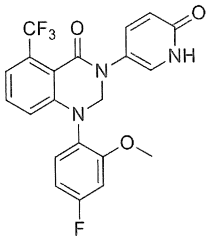
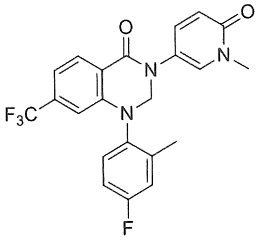
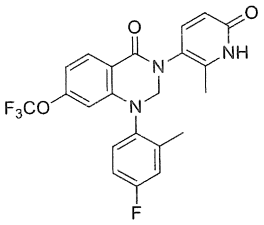
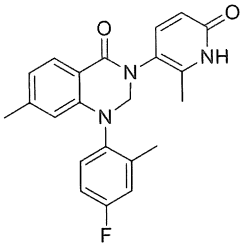
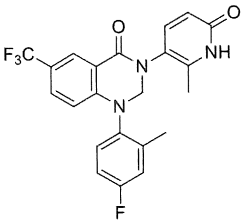
1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril	
3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril	

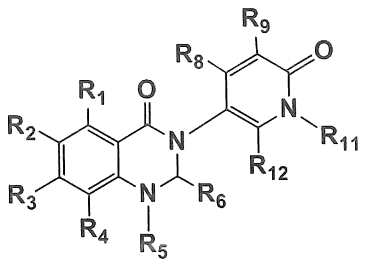
3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril	
1-(2,4-diflophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flobenzyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril	

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

; hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIA):



(IIIA);

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, vòng -CH_2-vòng cacbon chưa no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

vòng dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

trong đó:

R^5 được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a,

-NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-}

$_{6}$)-xycloalkyl;

R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} hoặc R^{12} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

-(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

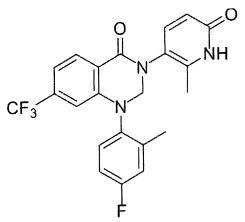
trong đó:

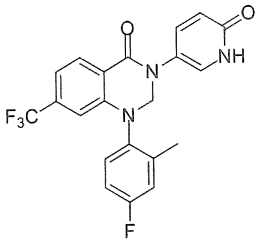
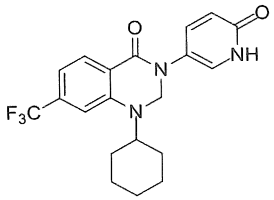
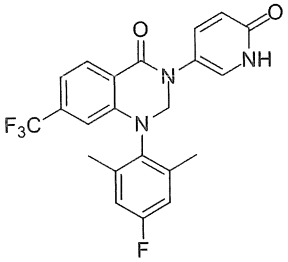
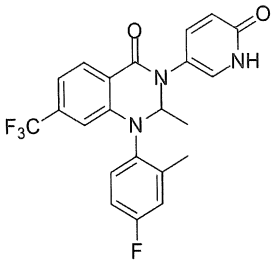
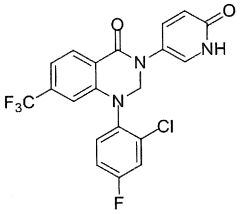
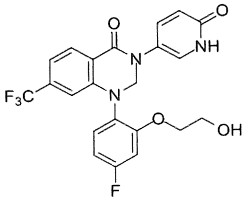
mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định trong R^d tương ứng, là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

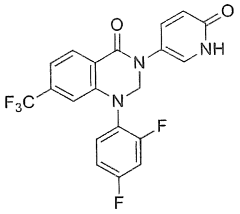
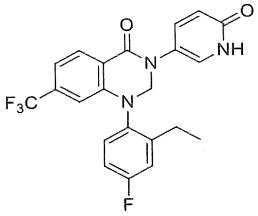
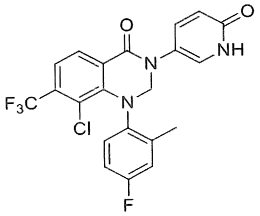
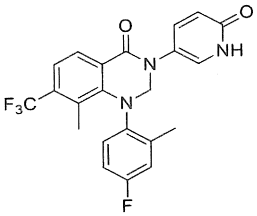
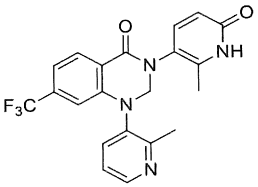
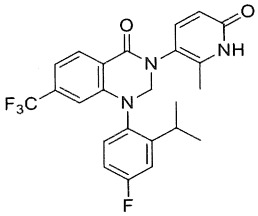
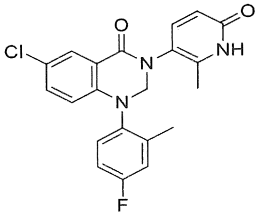
n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

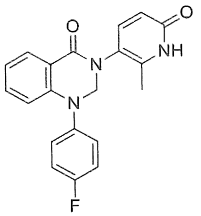
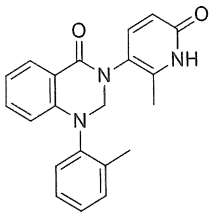
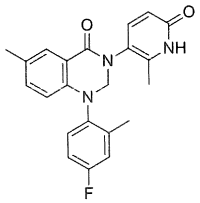
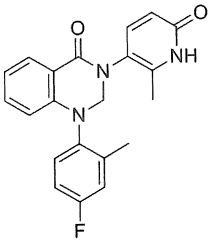
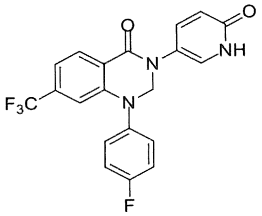
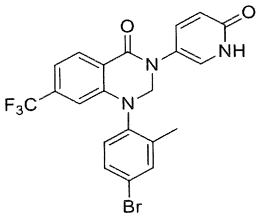
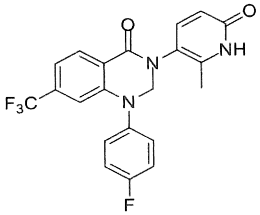
muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

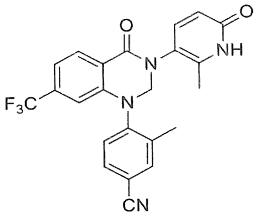
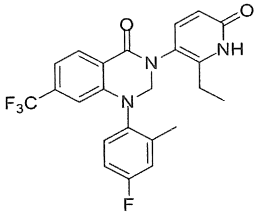
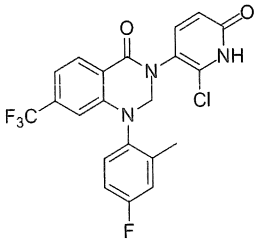
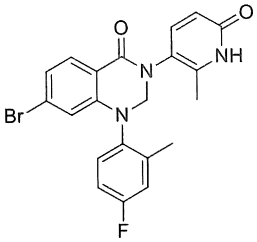
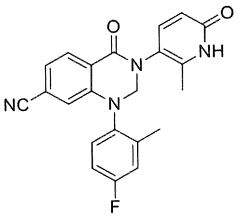
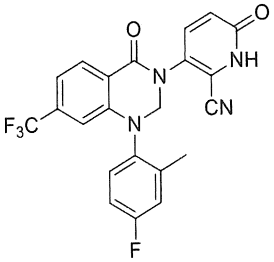
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là:

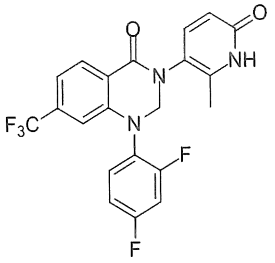
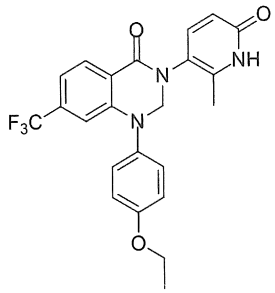
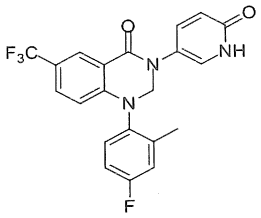
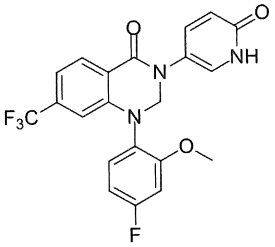
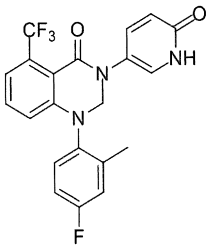
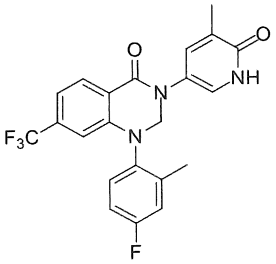
Tên	Công thức cấu tạo
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

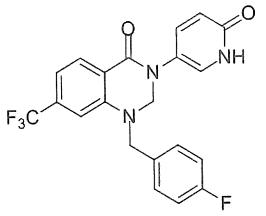
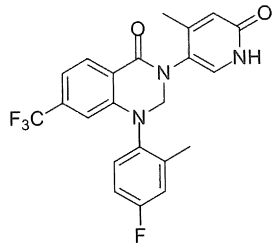
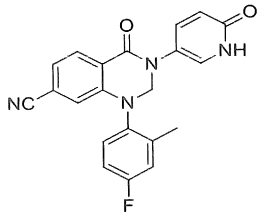
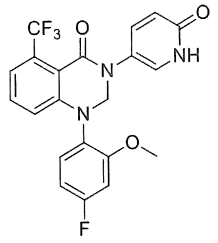
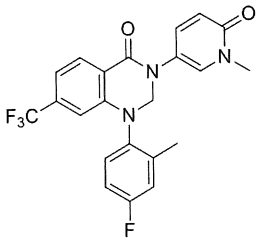
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy) phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	

3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydro quinazolin-1(2H)-yl)benzonitril	
3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril	
3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril	

1-(2,4-diflophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

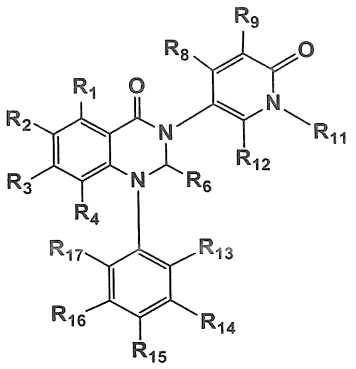
1-(4-flobenzyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril	
1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	

;

hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIA'):



(IIIA');

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} là -hydro, -halogen, -C≡N, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{3-6})-xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

trong đó:

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-

haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

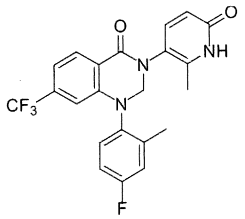
trong đó:

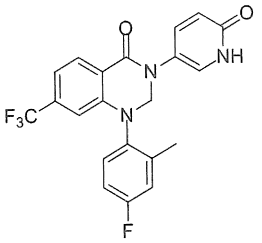
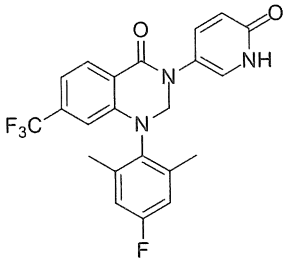
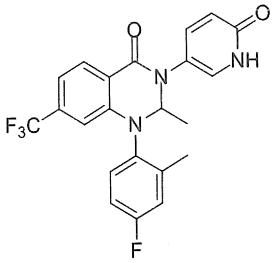
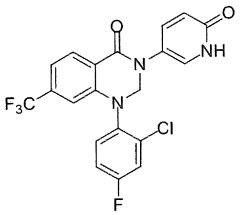
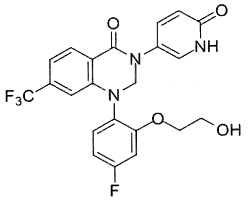
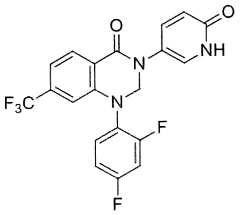
mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

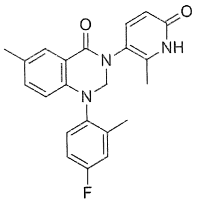
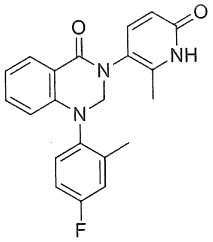
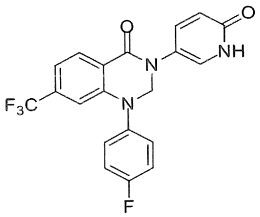
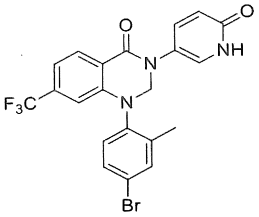
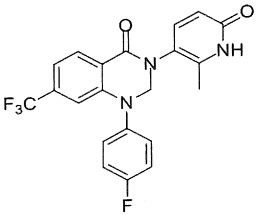
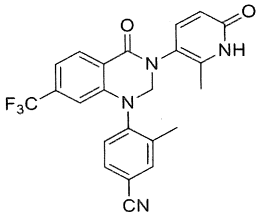
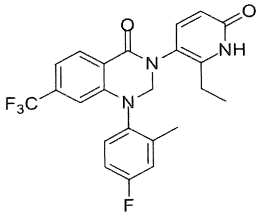
muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là:

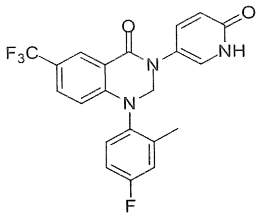
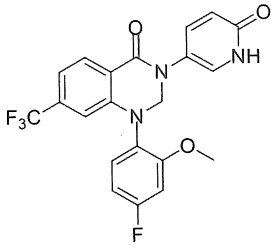
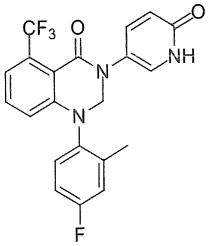
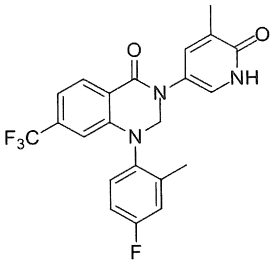
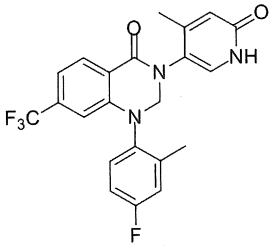
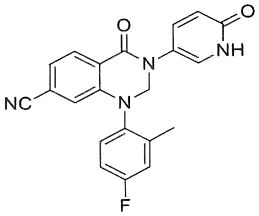
Tên	Công thức cấu tạo
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

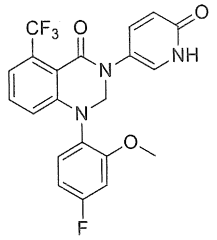
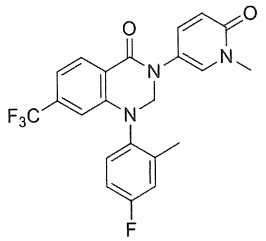
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-(2-hydroxy etoxy) phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
8-clo-1-(4-flo-2-metyl phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
6-clo-1-(4-flo-2-metyl phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydro quinazolin-1(2H)-yl)benzonitril	
3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

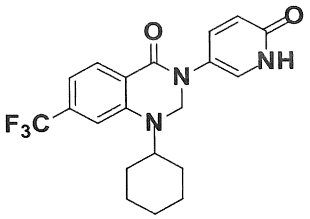
3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
7-bromo-1-(4-flo-2-metyl phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinazolin-7-carbonitril	
3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril	
1-(2,4-diflophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro quinazolin-7-carbonitril	

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

; hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

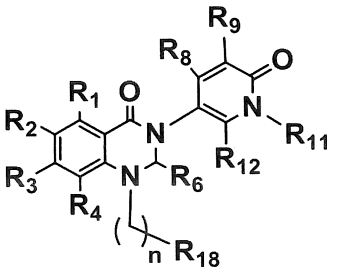
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là 1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on:



; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIA'')



(IIIA'');

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

-(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^{18} là -2-pyridinyl, -3-pyridinyl, -4-pyridinyl, -5-pyridinyl hoặc -6-pyridinyl;

trong đó:`

R^{18} được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{12} hoặc R^{18} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

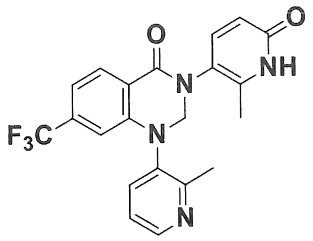
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

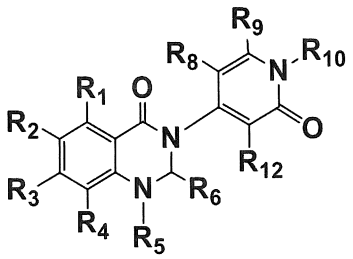
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là: 3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on :



; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIB):



(IIIB);

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, $-NHR^a$, $-NR^aR^b$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, $-OR^c$ hoặc $-S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, $-NHR^a$, -

NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

-(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là –$(CH_2)_n$-xyclohexyl không được thế hoặc –$(CH_2)_n$-xyclohexyl được thế; –$(CH_2)_n$-phenyl không được thế hoặc –$(CH_2)_n$-phenyl được thế; –$(CH_2)_n$-pyridinyl không được thế hoặc

–$(CH_2)_n$-pyridinyl được thế;

trong đó:

R^5 tùy ý còn được thế bằng hydro, halogen, -C≡N, NR^aR^b , -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{10} là -hydro, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10} hoặc R^{12} trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

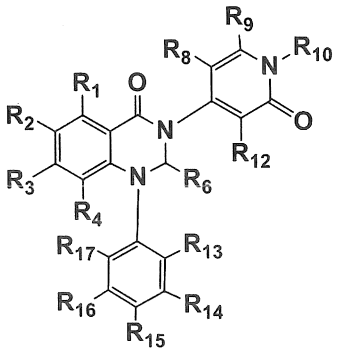
mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác

định trong R^d tương ứng, là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIB'):



(IIIB');

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8, R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, , NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{10} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} là -hydro, -halogen, -C≡N, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{3-6})-xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

trong đó:

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

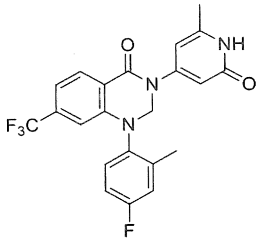
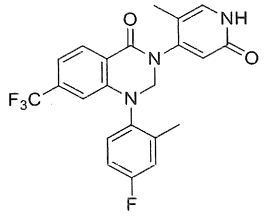
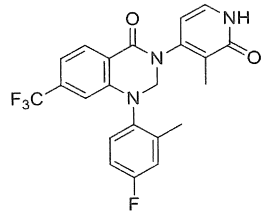
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là:

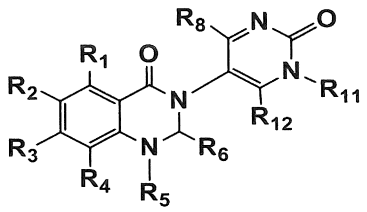
Tên	Công thức cấu tạo
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on	

;

hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIC):



(IIIC);

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là –$(CH_2)_n$-xyclohexyl không được thế hoặc –$(CH_2)_n$-xyclohexyl được thế; –$(CH_2)_n$-phenyl không được thế hoặc –$(CH_2)_n$-phenyl được thế; –$(CH_2)_n$-pyridinyl không được thế hoặc

–$(CH_2)_n$-pyridinyl được thế;

trong đó:

R^5 tùy ý còn được thế bằng hydro, halogen, -C≡N, NR^aR^b,

-$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, R^{11} hoặc R^{12} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh

hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

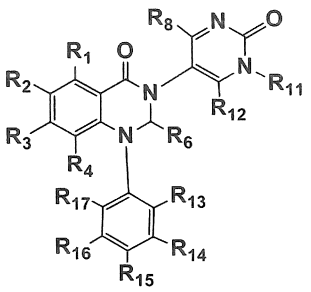
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIC'):



(IIIC');

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, $-NHR^a$, $-NR^aR^b$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, $-OR^c$ hoặc $-S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, $-NHR^a$, $-NR^aR^b$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc $-OR^c$;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, $-OR^c$, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-

xycloalkyl;

R^{11} là -hydro, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} là -hydro, -halogen, -C≡N, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{3-6})-xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

trong đó:

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

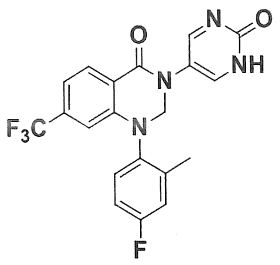
mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là 1-(4-flo-2-

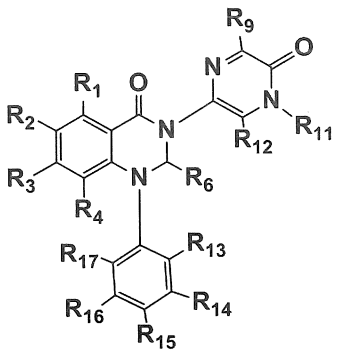
metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on :



; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIID):



(IIID);

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^9 hoặc R^{12} là -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch

thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} là -hydro, -halogen, -C≡N, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{3-6})-xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

trong đó:

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là -hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

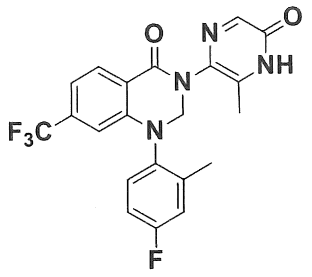
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

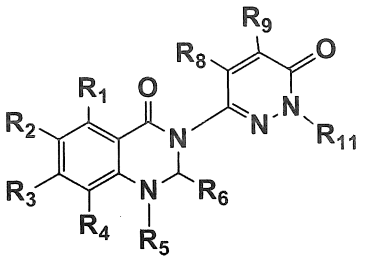
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on):



; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIE)



(IIIE);

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^5 là vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, dị vòng chưa no hoặc no hoặc vòng heteroaryl;

trong đó:

vòng dị vòng chưa no hoặc no của R^5 hoặc vòng heteroaryl của R^5, tương ứng, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh;

trong đó:

R^5 được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, $-NHR^a$, $-NR^aR^b$, $-O(CH_2)_nOH$, $-(C_{1-6})$-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-(C_{1-6})$-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-OR^c$ hoặc $-(C_{3-6})$-xycloalkyl;

R^6 là -hydro, $-(C_{1-6})$-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc $-(C_{1-6})$-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8 hoặc R^9 là -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, $-OR^c$, $-(C_{1-6})$ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-(C_{1-6})$haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc $-(C_{3-6})$-xycloalkyl;

R^{11} là -hydro hoặc $-(C_{1-6})$ alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^8, R^9, hoặc R^{11} như được xác định trên đây là hydro, $-(C_{1-6})$-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-(C_{1-6})$-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc $-(C_{3-6})$-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, $-(C_{1-6})$-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-(C_{1-6})$-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc $-(C_{3-6})$-xycloalkyl;

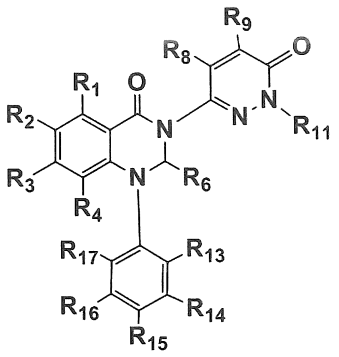
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d tương ứng, là -hydro, $-(C_{1-6})$-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-(C_{1-6})$-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc $-(C_{3-6})$-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức (IIIE'):



(IIIE');

trong đó:

R^1 hoặc R^4 là -hydro, -halogen, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^2 hoặc R^3 là -hydro, -halogen, -C≡N, -OH, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -$(CF_2)_n(CH_2)_oOH$, -OR^c hoặc -$S(O)_pR^d$;

trong đó:

R^1, R^2, R^3 hoặc R^4 được thế tùy ý bằng -hydro, -halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -OR^c;

R^6 là -hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^8 hoặc R^9 là -hydro, -halogen, -C≡N, NHR^a, NR^aR^b, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

R^{11} là -hydro hoặc -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} là -hydro, -halogen, -C≡N, -OR^c, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{3-6})-

xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

trong đó:

R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} được thế tùy ý bằng hydro, halogen, -C≡N, -NHR^a, -NR^aR^b, -$O(CH_2)_nOH$, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -OR^c hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

mỗi R^a, R^b hoặc R^c của R^1, R^2, R^3, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} hoặc R^{17} như được xác định trên đây là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

trong đó:

R^a tùy ý còn được thế bằng -OH;

R^d là hydro, -OH, NHR^a, NR^aR^b, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

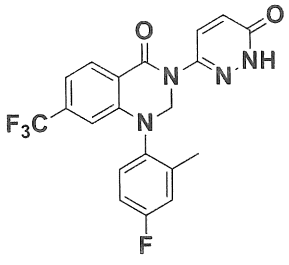
trong đó:

mỗi R^a hoặc R^b của NHR^a hoặc NR^aR^b như được xác định cho R^d là hydro, -(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl;

n, o hoặc p là 0 hoặc số nguyên từ 1 đến 5; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất mà là 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on :



; hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng.

Được nhận biết rằng các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng kết hợp được xác định ở đây), hoặc các muối dược dụng của chúng theo sáng chế (tức là như được xác định trên đây và trong toàn bộ bản mô tả này) có thể tồn tại ở các dạng như các đồng phân lập thể, đồng phân vùng, hoặc đồng phân không đối quang.

Các hợp chất này theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng và có thể tồn tại ở dạng triệt quang và hoạt ính quang học. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp triệt quang của các đồng phân đối ảnh R(+) và S(-), hoặc ở các dạng quang học tương ứng riêng rẽ, tức là, tồn tại riêng rẽ là dạng đồng phân đối ảnh R(+) hoặc ở dạng đồng phân đối ảnh S(+). Tất cả các hợp chất, đồng phân riêng rẽ này và hỗn hợp của chúng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Tốt hơn là, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất hỗ biến hoặc ở dạng hỗ biến. Cần hiểu một cách thông thường trong lĩnh vực hóa học là các chất hỗ biến là các đồng phân cấu trúc hoặc cấu tạo của các hợp chất hóa học mà dễ dàng chuyển hóa qua lại. Phản ứng này thường dẫn đến sự định vị lại của proton. Các đồng phân cấu trúc, hoặc đồng phân cấu tạo (theo IUPAC[1]), là một loại đồng phân trong đó các phân tử có cùng công thức phân tử có các kiểu liên kết khác nhau và sự tổ chức nguyên tử khác nhau, như đối lập với các đồng phân lập thể, trong đó các liên kết phân tử luôn ở cùng thứ tự và chỉ sự bố trí không gian là khác nhau. Khái niệm quá trình hỗ biến còn được gọi là hiện tượng hỗ biến. Phản ứng hóa học chuyển hóa qua lại hai loại được gọi là quá trình hỗ biến. Cần lưu ý rằng không nên nhầm lẫn giữa các chất hỗ biến với sự mô tả về 'công thức cấu tạo' ở hiện tượng cộng hưởng hóa học. Các chất hỗ biến là các

loại hóa học phân biệt và có thể được xác định như vậy bơi số liệu kính quang phổ khác nhau của chúng, trong khi cấu trúc cộng hưởng chỉ đơn thuần là sự mô tả thuận tiện và không tồn tại về mặt vật chất.

Các định nghĩa nhóm thế

Nói chung, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng kết hợp được xác định ở đây), hoặc các muối dược dụng của chúng, và các nhóm thế hoặc nhóm chức liên kết tương ứng.

Các định nghĩa về các nhóm khác nhau và các nhóm thế của công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng kết hợp được xác định ở đây), hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm công thức con, như được xác định trên đây) được cung cấp trong toàn bộ bản mô tả được dự tính để mô tả cụ thể mỗi loại hợp chất được bộc lộ ở đây, một cách riêng rẽ, cũng như các nhóm của một hoặc nhiều loại hợp chất.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ kim loại kiềm nhằm để chỉ các nguyên tố Nhóm I, mà bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở lithi (Li), natri (Na), hoặc kali (K) và loại tương tự. Thuật ngữ kim loại kiềm thổ có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở canxi (Ca) hoặc magie (Mg) và loại tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" hoặc "-(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh", và loại tương tự, là gốc hydrocacbon no hoặc chưa no, mạch thẳng hoặc phân nhánh, mà có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm nhóm thế được xác định ở đây. Các ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở metyl (Me), etyl (Et), etylen, propyl, isopropyl, butyl, buten, isobutyl, t-butyl, pentyl và loại tương tự. Ví dụ là, thuật ngữ "C_1-C_6" hoặc "C_{1-6}" để chỉ alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và thuật ngữ "C_1-C_4" hoặc "C_{1-4}" để chỉ alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thích hợp là, các thuật ngữ "alkyl" hoặc "- (C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh" là gốc hydrocacbon no, mạch thẳng hoặc phân nhánh, mà có thể không được

thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều loại trong số các nhóm thế được xác định ở đây. Các ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở metyl (Me), etyl (Et), propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl và loại tương tự. Ví dụ là, thuật ngữ "C_1-C_6" hoặc "C_{1-6}" để chỉ alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và thuật ngữ "C_1-C_4" hoặc "C_{1-4}" để chỉ alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Khi thuật ngữ "alkyl" được sử dụng kết hợp với các nhóm thế khác, như "haloalkyl" hoặc "hydroxyalkyl", "arylalkyl", thuật ngữ "alkyl" được dự tính bao hàm gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh hóa trị hai.

Thuật ngữ "halogen" và "halo" đẻ chỉ các nhóm thế clo, flo, brom hoặc iot.

"Hydroxy" hoặc "hydroxyl" được dự tính có nghĩa là gốc –OH.

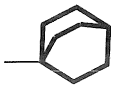
Ví dụ, thuật ngữ "haloalkyl" hoặc "-(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh" được dự tính nghĩa là gốc hydrocacbon no hoặc chưa no, mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halogen, trong đó halogen được chọn độc lập từ: flo, clo, brom và iot. Các haloalkyl đại diện có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở triflometyl (-CF_3), tetrafloetyl (-CF_2CHF_2), pentafloetyl (-CF_2CF_3) và loại tương tự.

Ví dụ, hydroxyalkyl được dự tính có nghĩa là gốc hydrocacbon no hoặc chưa no, mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxy. .

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyl" trừ khi được xác định là khác, để chỉ vòng hydrocacbon không thơm no hoặc chưa no có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl là các hệ vòng đơn vòng. Ví dụ, C3-C7 xycloalkyl để chỉ nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử trên vòng. Ví dụ về xycloalkyl như được sử dụng ở đây bao gồm: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl và xycloheptyl. Thích hợp là, xycloalkyl được chọn từ: xyclopropyl, xyclobutyl và xyclohexyl. Thích hợp là, "xycloalkyl" là xyclopropyl. Thích hợp là "xyloalkyl" là xyclobutyl. Thích hợp là, "xycloalkyl" là xyclopentenyl. Thích hợp là "xycloalkyl" là xyclohexyl.

Thích hợp là, "xycloalkyl" để chỉ vòng hydrocacbon mạch vòng, no, không thơm. Thuật ngữ "-C_{3-6} xycloalkyl" để chỉ vòng hydrocacbon vòng không thơm có từ

ba đến sáu nguyên tử cacbon. Các nhóm "-(C_3-C_6)xycloalkyl" hoặc "-C_{3-6} xycloalkyl" làm ví dụ hữu dụng trong sáng chế bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Thích hợp là, "xycloalkyl" là xyclopropyl. Thích hợp là "xyloalkyl" là xyclobutyl. Thích hợp là, "xycloalkyl" là xyclopentenyl. Thích hợp là "xycloalkyl" là xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bixycloalkyl" trừ khi được chỉ ra là khác, để chỉ xycloalkyl được bắc cầu trong đó xycloalkyl là như được xác định ở đây. Thích hợp là, cầu liên kết là cầu liên kết một cacbon. Thích hợp là, cầu liên kết này là cầu liên kết hai cacbon. Thích hợp là, cầu liên kết này là cầu liên kết ba cacbon. Thích hợp là, "bixycloalkyl" được chọn từ:  ,  , và  . Thích hợp là, "bixycloalkyl" là:  .

"Alkoxy" hoặc "-OR^c" để chỉ nhóm chứa gốc, như danh sách đã định của các nhóm thế alkyl "R", được gắn vào qua nguyên tử liên kết oxy. Cụ thể, thuật ngữ "-OR^c" được xác định trong đó nhóm thế biến thiên "R^c" được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở hydro,

-(C_{1-6})-alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})-haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl và loại tương tự. Theo cách khác, thuật ngữ "(C_1-C_6)alkoxy" để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh, có ít nhất 1 và lên đến 6 nguyên tử cacbon được gắn vào qua nguyên tử liên kết oxy. Các nhóm "(C_1-C_4)-alkoxy" làm ví dụ hữu dụng trong sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, s-butoxy, và t-butoxy. Haloalkoxy đại diện có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở diflometoxy (-$OCHCF_2$), triflometoxy (-OCF_3), tetrafloetoxy (-OCF_2CHF_2) và loại tương tự.

"Vòng cacbon vòng" để chỉ vòng trong đó tất cả các nguyên tử vòng đều là nguyên tử cacbon, mà có thể là chưa no hoặc no, thơm hoặc không thơm, được dung hợp hoặc không được dung hợp và loại tương tự. Các ví dụ về các vòng cacbon vòng, có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các xycloalkyl, như xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan và loại tương tự, các vòng thơm hoặc vòng aryl,

mà bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các vòng như phenyl và loại tương tự.

"Vòng cacbon vòng" như được xác định trên đây có thể được thế tùy ý thêm hoặc được xác định là vòng -CH_2-vòng cacbon chưa no. Các ví dụ về các vòng CH_2-vòng cacbon chưa no, có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở benzyl (tức là, -CH_2-phenyl) và loại tương tự.

"Aryl" là vòng hydrocacbon thơm. Các nhóm aryl là hệ vòng đơn vòng, hai vòng và ba vòng có tổng cộng năm đến mười bốn nguyên tử trong vòng, trong đó ít nhất một hệ vòng là thơm và trong đó mỗi vòng trong hệ này chứa từ 3 đến 7 nguyên tử trên vòng, như phenyl, naphtalen, và tetrahydronaphtalen. Thích hợp là, aryl là phenyl.

Thích hợp là, "Aryl" là nhóm hoặc gốc mà là gốc hydrocacon đơn vòng hoặc hai vòng hóa trị một, thơm chứa ít nhất 6 nguyên tử cacbon trên vòng, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều loại trong số các nhóm thế được xác định ở đây, và có thể được dùng hợp với một hoặc nhiều vòng xycloalkyl, có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được xác định ở đây. Các nhóm aryl đại diện thích hợp để sử dụng trong sáng chế, có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở phenyl, benzyl, và loại tương tự.

"Các nguyên tử khác loại" được xác định là oxy, nitơ, lưu huỳnh và loại tương tự. Thích hợp là, "nguyên tử khác loại" để chỉ nguyên tử nitơ, lưu huỳnh hoặc oxy.

"Dị vòng" là bao gồm các nhóm heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl. Các nhóm dị vòng có thể là chưa no hoặc no.

Mỗi vòng dị vòng đơn vòng theo sáng chế có từ 3 đến 7 nguyên tử vòng và chứa lên đến bốn nguyên tử khác loại. Các vòng dị vòng đơn vòng hoặc vòng dị vòng được dung hợp bao gồm các loại thơm và không thơm được thế.

Mỗi vòng dị vòng được dung hợp theo sáng chế tùy ý bao gồm các vòng cacbon vòng hoặc vòng dị vòng.

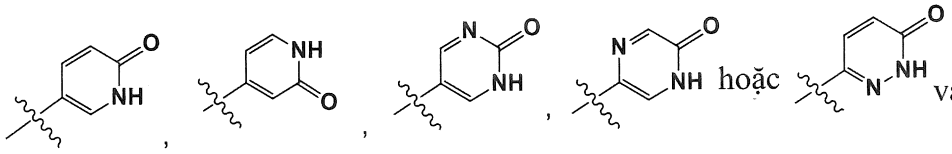
"Heteroxycloalkyl" để chỉ vòng không thơm no hoặc chưa no chứa 4 đến 12 nguyên tử trên vòng, trong đó 1 đến 11 là nguyên tử cacbon và từ 1 đến 6 là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ oxy, nitơ và lưu huỳnh. Các nhóm heteroxycloalkyl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại có thể chứa các nguyên tử khác loại khác nhau. Các nhóm

heteroxycloalkyl là các hệ vòng đơn vòng hoặc vòng đơn vòng được dung hợp với vòng aryl hoặc với vòng heteroaryl có từ 3 đến 6 nguyên tử trên vòng. Heteroxycloalkyl bao gồm: pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, pyranyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, imidazolidinyl, oxetanyl, thiazolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiamorpholinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, 1,3oxazolidin-2-on, hexahydro-1H-azepin, 4,5,6,7,tetrahydro-1H-benzimidazol, piperidinyl, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridinyl và azetidinyl. Thích hợp là, "heteroxycloalkyl" bao gồm: piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, imidazolidinyl, oxetanyl, và pyrrolidinyl. Thích hợp là, "heteroxycloalkyl" được chọn từ: imidazolidinyl, tetrahydropyranyl và pyrrolidinyl.

Thích hợp là, "heteroxycloalkyl" được chọn từ: imidazolidinyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-oxazinyl, và oxetanyl.

Thích hợp là, "heteroxycloalkyl" là nhóm hoặc gốc chứa gốc đơn vòng hoặc hai vòng hóa trị một, không thơm, mà no hoặc chưa no một phần, chứa từ 3 đến 10 nguyên tử trên vòng, mà bao gồm từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, và có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều loại trong số các nhóm thế được xác định ở đây. Nói chung, trong các hợp chất theo sáng chế, các nhóm heteroxycloalkyl là các nhóm heteroxycloalkyl 5 cạnh và/hoặc 6 cạnh.

Theo một phương án, các heteroxycloalkyl được tạo thành gốc vòng pyridon, mà có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: các vòng -3-pyridonyl, -4-pyridonyl, -5-pyridonyl, tetrahydropyridazin-3(2H)-on, 2,3-dihydropyrido[2,3-d] pyrimidin-4(1H)-on-yl hoặc các dẫn xuất của nhóm thế pyidonyl, như được thể hiện dưới đây, mà được thế tùy ý:



hoặc và loại tương tự.

"Heteroaryl" là nhóm hoặc gốc chứa gốc đơn vòng hoặc hai vòng hóa trị một, thơm, chứa từ 4 đến 10 nguyên tử trên vòng, thích hợp là chứa từ 5 đến 10 nguyên tử trên vòng, bao gồm 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu

huỳnh, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều loại trong số các nhóm thế được xác định ở đây. Thuật ngữ này cũng bao hàm các hợp chất dị vòng-aryl hai vòng chứa gốc vòng aryl được dung hợp với gốc vòng heteroxycloalkyl, chứa từ 4 đến 10 nguyên tử vòng, chứa 5 đến 10 nguyên tử vòng, bao gồm 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được xác định ở đây. Heteroaryl bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: benzoimidazolyl, benzothiazolyl, benzothiophenyl, benzopyrazinyl, benzotriazolyl, benzotriazinyl, benzo[1,4]dioxanyl, benzofuranyl, 9*H*-*a*-carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, pyrazolyl, imidazolyl, indolizinyl, naphthyridinyl, oxazolyl, oxothiadiazolyl, oxadiazolyl, phthalazinyl, pyridyl, pyrrolyl, purinyl, pteridinyl, phenazinyl, pyrazinyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrazolopyridinyl, pyrrolizinyl, pyrimidyl, isothiazolyl, furazanyl, pyrimidinyl, tetrazinyl, isoxazolyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, quinolinyl, quinolizinyl, thienyl, thiophenyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolopyrimidinyl, triazolopyrimidinyl, tetrazolyl, thiazolyl và thiazolidinyl. Thích hợp là, heteroaryl được chọn từ: pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl và thienyl. Thích hợp là, heteroaryl là nhóm pyridyl hoặc nhóm imidazolyl. Thích hợp là, heteroaryl là pyridyl hoặc pyrazinyl. Thích hợp là, heteroaryl là pyridyl.

Theo một phương án, các heteroaryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, pyridyl (hoặc pyridinyl), pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furyl (hoặc furanyl), isothiazolyl, furazanyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, triazinyl, tetrazinyl, triazolyl, tetrazolyl và loại tương tự.

Thích hợp là, heteroaryl được chọn từ: pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, furanyl, thiophenyl và thiazolyl.

Nói chung, các nhóm heteroaryl có mặt trong các hợp chất theo sáng chế là các nhóm heteroaryl đơn vòng 5 cạnh và/hoặc 6 cạnh. Các nhóm heteroaryl 5 cạnh được chọn chứa một nguyên tử khác loại trên vòng là nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, và tùy ý chứa ít nhất 1, 2 hoặc 3 nguyên tử vòng nitơ bổ sung. Nhóm heteroaryl 6 cạnh được chọn chứa ít nhất 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại trên vòng là nitơ. Nhóm heteroaryl 5 hoặc 6 cạnh được chọn, có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở pyridyl (hoặc pyridinyl), pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, pyrrolyl, imidazthienyl,

pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furyl, isothiazolyl, furazanyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl và loại tương tự.

"Oxo" là gốc oxy liên kết đôi; ví dụ, nếu được gắn trực tiếp vào nguyên tử cacbon tạo thành gốc carbonyl (C=O), hoặc được gắn vào N hoặc S tạo thành các oxit, N-oxit, sulfon hoặc sulfoxit.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "(các) hợp chất theo sáng chế" nghĩa là hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, ở dạng bất kỳ, tức là, muối bất kỳ hoặc không phải dạng muối (ví dụ, như dạng axit hoặc bazơ tự do, hoặc là muối dược dụng của chúng) và dạng vật chất bất kỳ của chúng (ví dụ, bao gồm các dạng không rắn (ví dụ, dạng lỏng hoặc bán rắn), và dạng rắn (ví dụ, dạng vô định hình hoặc tinh thể, dạng đa hình riêng, solvat, bao gồm hydrat (ví dụ, mono-, di- và hemi-hydrat)), và các hỗn hợp của các dạng khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "được thế tùy ý" nghĩa là nhóm, như, mà có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở alkyl, aryl, heteroaryl, v.v., có thể không được thế, hoặc nhóm có thể được thế bằng một hoặc nhiều (nhóm) thế như được xác định ở đây trong toàn bộ bản mô tả này. Trong trường hợp mà các nhóm được chọn từ nhiều nhóm thay thế, các nhóm được chọn này có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ, các nhóm thế khác nhau của các công thức hợp chất như được xác định trong sáng chế có thể được thế tùy ý, nhưng không bị giới hạn ở nhóm thế, như -hydro, -halogen, -C≡N, amino, các nhóm amino được thế, alkoxy, -(C_{1-6}) alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -(C_{1-6})haloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc -(C_{3-6})-xycloalkyl và loại tương tự.

Thuật ngữ "độc lập" nghĩa là, trường hợp nhiều hơn một nhóm thế được lựa chọn từ nhiều nhóm thế có thể, các nhóm thế này có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Các đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang và các dạng đa hình

Các hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế như được xác định ở đây, có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối

xứng (tức là, còn được gọi là tâm không đối xứng) và do đó, có thể tồn tại ở dạng các đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang riêng rẽ, hoặc các dạng đồng phân lập thể khác, hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng.

Các tâm không đối xứng, như nguyên tử cacbon bất đối xứng, cũng có thể có ở ở các nhóm thế như nhóm alkyl. Khi hóa học lập thể của tâm bất đối xứng có mạt ở công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, bao gồm các công thức con tương ứng được xác định ở đây), hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế, hoặc ở cấu tạo hóa học bất kỳ được minh họa ở đâ, không được nêu cụ thể là được dự tính bao hàm tất cả các dạng đồng phân lập thể riêng rẽ và tất cả các hỗn hợp của chúng. Do đó, các hợp chất hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng theo sáng chế, chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng có thể được sử dụng là hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, hoặc ở dạng các đồng phân lập thể riêng rẽ nguyên chất về mặt đồng phân đối ảnh.

Các đồng phân lập thể riêng rẽ của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế, mà chứa một hoặc nhiều tâm bất đối xứng có thể được phân giải bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, sự phân giải này có thể được thực hiện:

(1) bằng sự tạo thành các muối, phức hợp đồng phân không đối quang, hoặc các dẫn xuất khác;

(2) bằng phản ứng chọn lọc với chất phản ứng đặc hiệu đồng phân lập thể, ví dụ bằng sự oxy hóa hoặc sự khử bằng enzym; hoặc

(3) bằng sắc ký lỏng khí hoặc sắc ký lỏng ở môi trường không đối xứng, ví dụ, trên sự hỗ trợ không đối xứng như silic dioxit với phối tử bất đối xứng liên kết hoặc trong sự có mặt của dung môi bất đối xứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy được rằng, trường hợp chất đồng phân lập thể mong muốn được

chuyển hóa thành một thực thể hóa học khác bằng một trong các quy trình phân tách được mô tả ở trên, cần một bước nữa để giải phóng dạng mong muốn.

Theo cách khác, các chất đồng phân lập thể cụ thể có thể được tổng hợp bằng cách tổng hợp không đối xứng sử dụng các chất phản ứng, cơ chất, chất xúc tác hoặc dung môi có hoạt tính quang học, hoặc bằng cách chuyển hóa một chất đồng phân đối ảnh thành chất khác bằng phép biến đổi không đối xứng.

Khi hợp chất được bộc lộ ở đây hoặc muối của nó được đặt tên hoặc được mô tả bằng công thức cấu tạo, cần hiểu rằng hợp chất hoặc muối này, bao gồm các solvat (cụ thể là, các hydrat) của chúng, có thể tồn tại ở dạng tinh thể, dạng không kết tinh hoặc hỗn hợp của chúng. Hợp chất hoặc muối, hoặc các solvat (cụ thể là, các hydrat) của chúng, cũng có thể thể hiện hiện tượng đa hình (tức là có khả năng xuất hiện ở các dạng tinh thể khác nhau). Các dạng tinh thể khác nhau này thường được biết là "dạng đa hình."

Cần hiểu rằng khi được đặt tên hoặc được mô tả bằng công thức cấu tạo, hợp chất được bộc lộ, hoặc các solvat (cụ thể là, các hydrat) của chúng, cũng bao gồm tất cả các dạng đa hình của chúng.

Các dạng đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau ở sự xếp chặt, sự sắp xếp hình học, và các đặc tính mô tả khác của trạng thái rắn kết tinh. Các dạng đa hình vì thế có thể có các đặc tính vật lý khác nhau như hìn dạng, tỷ trọng, khả năng biến dạng, độ ổn định, và đặc tính hòa tan. Các dạng đa hình thường có điểm nóng chảy, phổ IR, và phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột khác nhau, mà có thể được sử dụng để nhận diện. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rõ ràng rằng các dạng đa hình khác nhau có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh các điều kiện được sử dụng trong việc kết tinh/ tái kết tinh hợp chất.

Muối

Vì việc sử dụng tiềm năng của chúng trong dược phẩm, các muối của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng kết hợp được xác định ở đây), (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo

sáng chế, tốt hơn nếu là muối dược dụng. Các muối dược dụng thích hợp bao gồm các loại muối được mô tả bởi Berge, Bighley và Monkhouse J.Pharm.Sci (1977) 66, pp 1-19.

Khi hợp chất theo sáng chế là bazơ (chứa gốc bazơ), dạng muối được mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm việc xử lý bazơ tự do bằng axit vô cơ, như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và loại tương tự, hoặc với axit hữu cơ, như axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit sucxinic, axit mandelic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit xitric hoặc axit tartaric, axit amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic hoặc axit xinnamic, axit sulfonic, như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic hoặc loại tương tự. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat sucxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutrat, xitrat, lactat, γ-hydroxybutyrat, glycollat, tartrat mandelat, và sulfonat, như xylenesulfonat, metansulfonat, propansulfonat, naphtalen-1-sulfonat và naphtalen-2-sulfonat.

Nếu hợp chất bazơ theo sáng chế được phân lập ở dạng muối, dạng bazơ tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm xử lý muối bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, thích hợp là bazơ vô cơ hoặc hữu cơ có pK_a cao hơn so với dạng bazơ tự do của hợp chất này.

Nếu hợp chất theo sáng chế là axit (chứa gốc có tính axit), thì muối mong muốn có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm xử lý axit tự do với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin (bậc một, bậc hai, hoặc bậc ba), hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, hoặc các dạng tương tự. Các ví dụ minh họa về các muối thích hợp gồm các muối hữu cơ được dẫn xuất từ các axit amin, như glyxin và arginin, amoniac, các amin bậc nhất, bậc hai, và bậc ba và các amin

vòng, như etylen diamin, dixyclohexylamin, etanolamin, piperidin, morpholin và piperazin, cũng như các muối vô cơ được dẫn xuất từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và lithi.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tạo thành muối với một hoặc nhiều đương lượng axit (nếu hợp chất này chứa gốc bazơ) hoặc bazơ (nếu hợp chất này chứa gốc axit). Phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các dạng muối tỷ lượng hóa học và không tỷ lượng hóa học khả dĩ.

Vì các hợp chất theo sáng chế có thể chứa cả gốc axit và bazơ nên các muối dược dụng có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất này lần lượt với chất phản ứng kiềm hoặc chất phản ứng axit. Do đó, sáng chế cũng cung cấp cho sự chuyển hóa của một muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối hydroclorua, thành muối dược dụng khác của hợp chất theo sáng chế, ví dụ, muối natri.

Solvat

Đối với các solvat của hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối dược dụng của chúng, mà ở dạng tinh thể, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rằng các solvat dược dụng có thể được tạo thành trong đó các phân tử dung môi được kết hợp thành mạng tinh thể trong quá trình kết tinh. Các solvat có thể bao gồm các miễn dịch không chứa nước như etanol, isopropanol, DMSO, axit axetic, etanolamin, và etyl axetat, hoặc chúng có thể bao gồm nước là dung môi mà được kết hợp vào trong mạng tinh thể. Các solvat trong đó nước là dung môi mà được kết hợp vào mạng tinh thể thường được gọi là "các hydrat." Các hydrat bao gồm hydrat tỷ lượng cũng như chế phẩm chứa lượng nước có thể thay đổi được. Sáng chế bao gồm tất cả các solvat như vậy.

Các hợp chất được đơteri hóa

Sáng chế cũng bao gồm các dạng được đơteri hóa khác nhau của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế. Mỗi

nguyên tử hydro sẵn có được gắn vào nguyên tử cacbon có thể được thay thế một cách độc lập bằng nguyên tử đơteri.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết cách để tổng hợp các dạng được đơteri hóa của các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế. Ví dụ, các chất được đơteri hóa, như các nhóm alkyl có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường (xem ví dụ: metyl-d_3-amin sẵn có từ Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, Lô số 489,689-2).

Các đồng vị

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị mà giống với các hợp chất được nêu trong công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế nhưng đối với thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối được phát hiện phổ biến nhất trong tự nhiên.

Ví dụ về các đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, flo, iot và clo như ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{123}I hoặc ^{125}I.

Hợp chất theo sáng chế và muối dược dụng của hợp chất này chứa chất đồng vị nêu trên và/hoặc chất đồng vị khác của các nguyên tử khác nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế này. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế, ví dụ là các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C đã được kết hợp vào trong đó, hữu dụng trong các thử nghiệm phân bố mô của dược chất và/hoặc chất nền. Các đồng vị được triti hóa, tức là ^{3}H, và cacbon-14, tức là ^{14}C, được đặc biệt ưu tiên do việc điều chế và khả năng phát hiện dễ dàng của chúng. Các đồng vị ^{11}C và ^{18}F đặc biệt hữu dụng trong PET (chụp xạ hình cắt lớp positron).

Độ tinh khiết

Vì các hợp chất theo sáng chế được dự tính là để sử dụng trong dược phẩm nên dễ dàng hiểu rằng mỗi hợp chất này tốt hơn là được tạo ra dưới dạng về cơ bản tinh khiết, ví dụ độ tinh khiết ít nhất là 60%, thích hợp hơn là độ tinh khiết ít nhất là 75% và tốt hơn là độ tinh khiết ít nhất là 85%, đặc biệt là độ tinh khiết ít nhất là 98% (% là tính theo khối lượng trên khối lượng). Chế phẩm không tinh khiết của các hợp chất có thể được sử dụng để điều chế các dạng tinh khiết hơn được sử dụng trong dược phẩm.

Các sơ đồ tổng hợp và các phương pháp điều chế tổng quát

Các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng(tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế, có thể được tạo ra bằng các quy trình hoặc phương pháp điều chế các hợp chất đã nêu trên hoặc các muối dược dụng của chúng thu được bằng cách sử dụng các quy trình tổng hợp được minh họa trong các Sơ đồ dưới đây hoặc bằng cách thực hiện từ hiểu biết của nhà hóa học hữu cơ có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Quá trình tổng hợp được đưa ra trong các Sơ đồ này là có khả năng áp dụng để sản xuất các hợp chất theo sáng chế có nhiều nhóm R^1 và R^2 khác nhau sử dụng các tiền chất thích hợp, mà được bảo vệ một cách thích hợp nếu cần, để đạt được độ tương thích với các phản ứng được nêu ra ở đây. Sự khử bảo vệ sau đó, nếu cần, sẽ tạo ra các hợp chất có bản chất được bộc lộ chung. Trong khi các Sơ đồ được thể hiện chỉ với các hợp chất có các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế, chúng là sự minh họa của các quy trình mà có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Các chất trung gian (các hợp chất được sử dụng trong điều chế các hợp chất theo sáng chế) cũng có mặt ở dạng muối. Do đó, khi đề cập đến các chất trung gian, cụm từ "(các) hợp chất có công thức (chữ số)" nghĩa là hợp chất có công thức cấu tạo đó hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các quy trình điều chế các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình tổng hợp được minh họa trong các Sơ đồ dưới đây hoặc bằng cách tạo ra từ hiểu biết của nhà hóa học hữu cơ có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Quá trình tổng hợp được đưa ra trong các Sơ đồ này có khả năng áp dụng để sản xuất các hợp chất theo sáng chế như được xác định bằng công thức bất kỳ trong số các Công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm lần lượt là Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng liên hợp được xác định ở đây), hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế, tương ứng, có nhiều nhóm chức khác nhau như được xác định sử dụng các tiền chất thích hợp, mà được bảo vệ một cách thích hợp nếu cần, để đạt được độ tương thích với các phản ứng được nêu ra ở đây. Sự khử bảo vệ sau đó, nếu cần, sẽ tạo ra các hợp chất có bản chất được bộc lộ chung. Trong khi các Sơ đồ đã thể hiện chỉ với các hợp chất như được xác định trong đó, chúng là sự minh họa cho các quy trình mà có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Các chất trung gian (các hợp chất được sử dụng trong điều chế các hợp chất theo sáng chế) cũng có mặt ở dạng muối. Do đó, khi đề cập đến các chất trung gian, cụm từ "(các) hợp chất có công thức (chữ số)" nghĩa là hợp chất có công thức cấu tạo đó hoặc muối dược dụng của chúng.

Các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế, được điều chế bằng cách sử dụng sự tổng hợp hữu cơ thông thường. Các con đường tổng hợp thích hợp được minh họa dưới đây trong các sơ đồ phản ứng

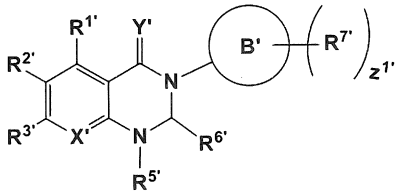
chung sau đây.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, nếu nhóm thế được mô tả ở đây không tương thích với các phương pháp tổng hợp được mô tả ở đây, thì nhóm thế có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ thích hợp mà nhóm bảo vệ này ổn định trong các điều kiện phản ứng. Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ tại thời điểm thích hợp trong trình tự phản ứng để tạo ra chất trung gian hoặc hợp chất đích mong muốn. Các nhóm bảo vệ thích hợp và các phương pháp để bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm thế khác nhau sử dụng các nhóm bảo vệ thích hợp này là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật; ví dụ về chúng có thể được tìm thấy trong tài liệu T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Trong một số trường hợp, nhóm thế có thể được lựa chọn cụ thể để có tính phản ứng trong các điều kiện phản ứng được sử dụng. Trong các trường hợp này, các điều kiện phản ứng chuyển hóa nhóm thế thành nhóm thế khác mà nó hữu dụng làm chất trung gian hoặc là nhóm thế mong muốn trong hợp chất đích.

Sơ đồ tổng hợp

Để thuận tiện cho người đọc, lưu ý là các nhóm thế sau đây của các hợp chất được mô tả trong các Sơ đồ thể hiện, tương ứng với và/hoặc tương đương với các nhóm thể được xác định cho các hợp chất có có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây) được xác định trong bản mô tả này:

1. Các phương pháp điều chế chung

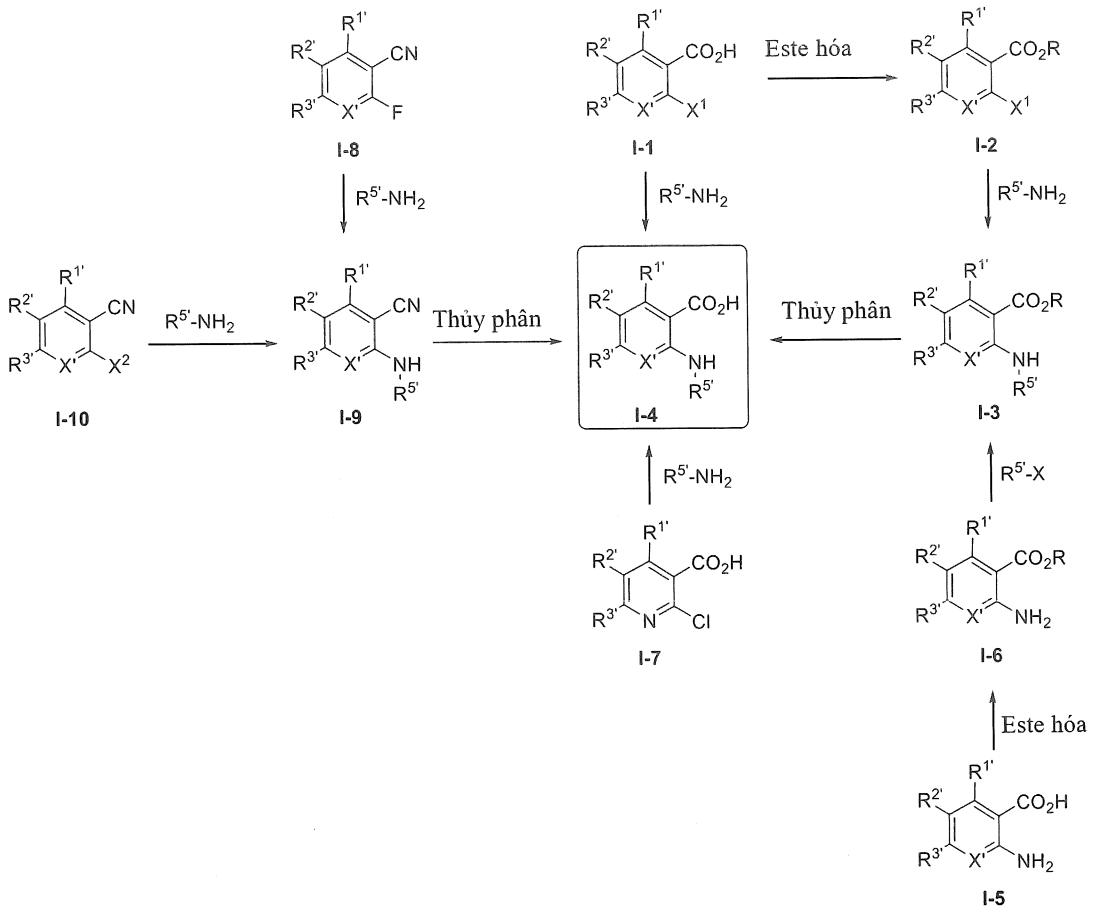


Các hợp chất theo sáng chế có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình được minh họa trong các Sơ đồ dưới đây, hoặc bằng cách áp dụng các quy trình hóa hữu cơ tổng hợp thích hợp và phương pháp luận đã biết đối với người có hiểu biết trung

bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phương pháp được cung cấp trong các Sơ đồ này có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế chứa nhiều nhóm X', $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{6'}$, $R^{7'}$ và B' khác nhau (sự mô tả được thể hiện trên đối cho các hợp chất có Công thức X đến XIV) sử dụng các tiền chất thích hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rằng trong quá trình điều chế các hợp chất theo sáng chế (ví dụ, các hợp chất có Công thức (X), các chất hỗ biến của chúng, các muối của chúng, và/hoặc các solvat của chúng), có thể là cần thiết và/hoặc được mong muốn để bảo vệ một hoặc nhiều nhóm nhạy cảm trong phân tử hoặc chất trung gian thích hợp để ngăn các phản ứng phụ không mong muốn. Các nhóm bảo vệ thích hợp để sử dụng theo sáng chế là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể được sử dụng theo cách thông thường. Xem, ví dụ, "Protective Groups in Organic Synthesis" của T.W. Green và P.G.M Wets (Wiley & Sons, 1991) hoặc "Protecting Groups" của P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994). Sự khử bảo vệ sau đó, nếu cần, sẽ tạo ra các hợp chất có bản chất được bộc lộ chung. Trong khi các Sơ đồ được thể hiện dưới đây là đại diện cho các phương pháp điều chế các hợp chất có Công thức (X), chúng chỉ được dự tính là minh họa của các quy trình mà có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất theo sáng chế.

Tên hợp chất có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chương trình đặt tên ChemDraw Ultra v12.0, sẵn có từ Perkin Elmer, 940 Winter Street, Waltham, Massachusetts, 02451, USA. (http://www.perkinelmer.com/).

Sơ đồ I'



Quá trình điều chế các hợp chất theo sáng chế thường bắt đầu với việc tổng hợp các dẫn xuất axit 2-amin thơm được thế tại *N* **I-4** (Sơ đồ I'). Quá trình este hóa của axit 2-halo thơm được thế một cách thích hợp trong các điều kiện tiêu chuẩn có thể cung cấp este **I-2** tương ứng. Thông thường, các phản ứng este hóa có thể được thực hiện trong các điều kiện axit, trong sự có mặt của rượu, hoặc trong các điều kiện bazơ, trong sự có mặt của alkyl halogenua thích hợp. Phản ứng của este thơm 2-halo **I-2** (X^1 = Cl, Br hoặc I) với anilin hoặc amin thích hợp ($R^{5'}$-NH_2) tạo ra các este 2-amino thơm được thế tại *N* **I-3**. Thông thường, phản ứng này có thể được thực hiện tại nhiệt độ tăng, sử dụng sự gia nhiệt tiêu chuẩn hoặc bức xạ vi sóng, trong sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ $Pd_2(dba)_3$ hoặc Cu/CuO, phối tử thích hợp, ví dụ BINAP hoặc Xantphos, và bazơ vô cơ, thông thường là Cs_2CO_3 hoặc K_2CO_3, trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, toluen hoặc 2-etoxyetanol. Trong một số trường hợp trong đó X^1 = F, sự chuyển hóa có thể đạt được qua phản ứng S_NAr trong sự có mặt của bazơ, ví dụ DIPEA trong dung môi thích hợp như DMF.

Chất trung gian **I-3** cũng có thể được điều chế từ axit 2-amin thơm **I-5** bằng các bước tổng hợp và các điều kiện phản ứng tương tự như được mô tả trên đây. Sau khi este hóa, este amino thơm **I-6** có thể được phản ứng với aryl halogenua thích hợp ($R^{5'}$-X) trong các điều kiện ghép cặp tương tự và cung cấp **I-3** tương ứng, trong đó X có thể là Cl, Br hoặc I. Các phản ứng như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sự xà phòng hóa của este **I-3** thành các dẫn xuất axit 2-amin thơm được thế tại *N* (**I-4**) thông thường đạt được trong các điều kiện bazơ tiêu chuẩn, sử dụng các bazơ như LiOH, KOH, hoặc NaOH, trong dung môi hoặc hệ dung môi thích hợp, ví dụ metanol/H_2O, etanol/H_2O, hoặc THF/H_2O. Các điều kiện như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

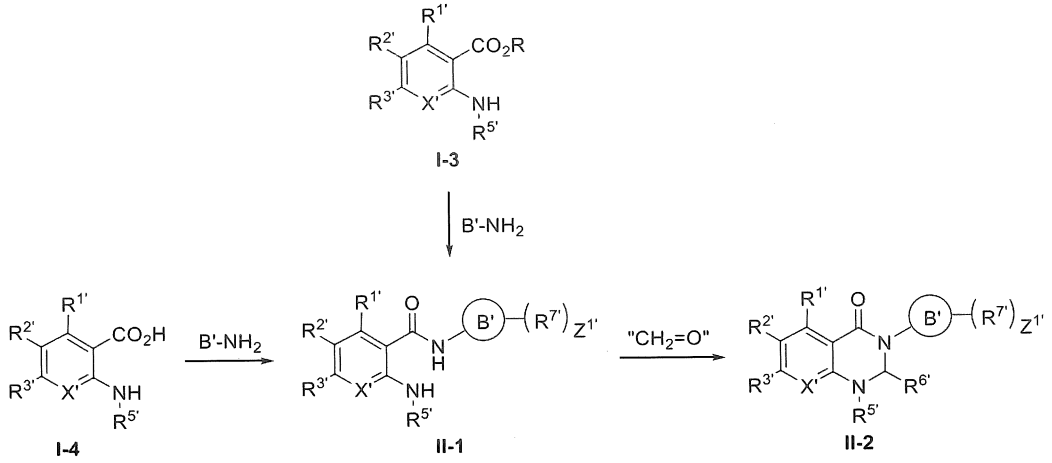
Phương pháp thay thế, mà sẽ được nhận biết dễ dàng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, là để phản ứng axit 2-bromo thơm **I-1** với anilin hoặc amin thích hợp ($R^{5'}$-NH_2) để cung cấp hợp chất **I-4** một cách trực tiếp. Các điều kiện phản ứng là tương tự với các điều kiện được mô tả trên đây để chuyển hóa **I-2** thành **I-3**, nhưng sử dụng phối tử có thể có, hoặc có thể không, cần thiết.

Trong một số trường hợp khi X' = N, axit 2-clonicotinic **I-7** được thế một cách thích hợp có thể được phản ứng với anilin hoặc amin thích hợp ($R^{5'}$-NH_2) để cung cấp axit 2-amin thơm **I-5** trong điều kiện axit, như axit *p*-toluensulfonic hoặc axit axetic, tại nhiệt độ tăng có hoặc không có bazơ như pyridin. Các phản ứng cũng có thể được thực hiện dựa trên các điều kiện bazơ như trong sự có mặt của LiHMDS trong dung môi thích hợp như THF tại nhiệt độ môi trường xung quanh.

Theo phương án thay thế khác, các dẫn xuất axit axit 2-amino thơm được thế tại *N* trung gian **I-4** có thể được điều chế bắt đầu từ các nitril 2-flo thơm được thế một cách thích hợp **I-8**, sử dụng phản ứng S_NAr. Ví dụ, hợp chất **I-7** có thể được phản ứng với anilin hoặc amin thích hợp ($R^{5'}$-NH_2) để tác động đến phản ứng S_NAr mong muốn để thu được sản phẩm thế **I-9**. Phản ứng này thường được thực hiện trong sự có mặt của bazơ, thường là NaH hoặc K_2CO_3, trong dung môi phân cực thích hợp như DMF. Phản ứng này có thể được thực hiện tại nhiệt độ phòng hoặc với sự gia nhiệt, tùy thuộc vào khả năng phản ứng tương đối của các nguyên liệu ban đầu. Nhóm nitril của **I-9** sau đó

được thủy phân thành axit carboxylic **I-4** bằng phản ứng với bazơ hydroxylic, luôn là LiOH, KOH, hoặc NaOH, trong dung môi hoặc hệ dung môi thích hợp, ví dụ metanol/H_2O, etanol/H_2O, hoặc THF/H_2O. **I-9** cũng có thể thu được từ nitril 2-halo thơm được thế một cách thích hợp **I-10** (X^2 = Cl hoặc Br) qua phản ứng ghép cặp ngang truyền thống. Các điều kiện phản ứng là tương tự với các điều kiện được mô tả trên đây cho sự chuyển hóa của **I-2** thành **I-3**. Các phản ứng như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ II'



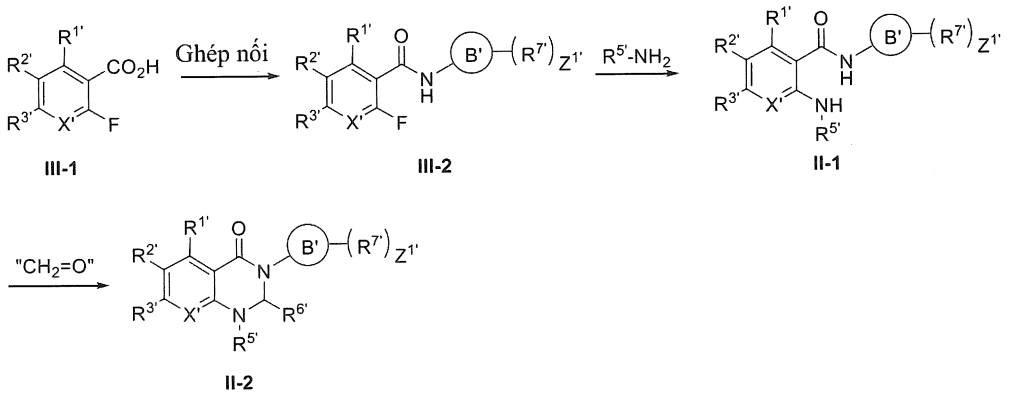
Các dẫn xuất axit 2-amin thơm được thế tại *N* trung gian **I-4**, được điều chế như được minh họa trong Sơ đồ I', có thể được chuyển hóa thành **II-2** như được nêu trong Sơ đồ II'. Việc ghép cặp của **I-5** với dị vòng 2-alkoxy-aza B'-NH_2 thích hợp, ví dụ 2-metoxy-4-aminopyridin, trong các điều kiện ghép cặp amit khác nhau là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, cung cấp amit **II-1** tương ứng. Ví dụ, phản ứng có thể sử dụng các chất ghép cặp chuẩn, như EDC/HOBT, HATU, HBTU hoặc T3P, trong sự có mặt của bazơ amin, như trietylamin, hoặc bazơ Hünig (diisopropyletylamin), trong dung môi thích hợp, thường là DMF, DMA hoặc axetonitril. Theo cách khác, phản ứng có thể chuyển hóa axit thành clorua axit tương ứng, sử dụng chất phản ứng như thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, sau đó cho clorua axit pư với dị vòng 2-alkoxy-aza B'-NH_2 thích hợp (như 2-metoxy-4-aminopyridin), trong sự có mặt của chất chống muội axit hoặc bazơ, như pyridin, 2,6-lutidin, trietylamin hoặc bazơ Hünig, trong dung môi thích hợp, như diclometan hoặc pyridin,

để thu được sản phẩm ghép cặp mong muốn **II-1**. Theo cách khác, **II-1** có thể được tạo thành trực tiếp từ các este 2-amino thơm được thế tại *N* **I-3** bằng cách xử lý hỗn hợp của **I-3** và B'-NH_2 tương ứng với DABAL-Me_3 tại nhiệt độ tăng trong dung môi thích hợp như THF.

Sự tạo thành hệ vòng dihydroquinazolinon, như ở **II-2**, bao gồm phản ứng của **II-1** với formaldehyt hoặc chất tương đương thích hợp. Ví dụ, phản ứng này có thể đạt được bằng cách sử dụng formaldehyt, là formaldehyt dạng khí, paraformaldehyt, hoặc s-trioxan, trong sự có mặt của axit, tốt hơn là PTSA hoặc axit sulfuric. Đối với trường hợp R6' là carbonyl oxy, CDI và DBU có thể được sử dụng. Phản ứng này có thể được thực hiện tại nhiệt độ tăng, sử dụng cloroform, toluen hoặc 2,2,2-trifloetanol làm dung môi. Theo cách khác, hệ vòng dihydroquinazolinon có thể được tạo thành qua phản ứng của **II-1** sử dụng diiodometan hoặc cloiodometan là chất tương đương formaldehyt. Trong biến thể này của phản ứng tạo vòng, bazơ, thường là Cs_2CO_3 hoặc NaH, có thể được sử dụng, trong dung môi thích hợp, thường là axetonitril hoặc DMF. Sự lựa chọn sử dụng formaldehyt hoặc diiodometan tùy thuộc vào các đặc tính khả năng phản ứng cụ thể của chất **II-1**.

Trong một số ví dụ, hợp chất II-2 có thể thu được là thành phẩm, mà cũng có thể được đánh giá qua phương pháp được mô tả trong Sơ đồ III' và Sơ đồ IV'.

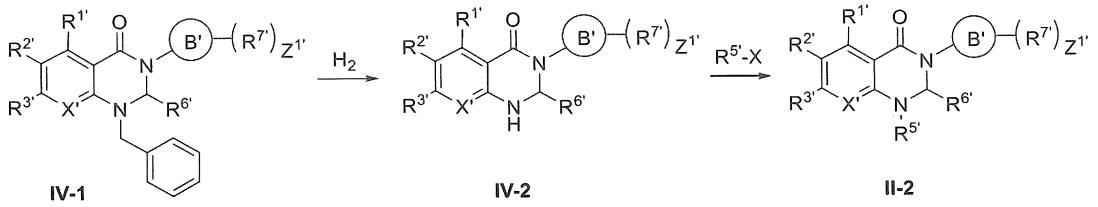
Sơ đồ III'



Trong sự biến thiên của các phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ I' và II', các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được minh họa trong Sơ đồ III'. Việc ghép cặp của **III-1** với dị vòng 2-alkoxy-aza B'-NH_2 thích hợp, ví dụ 2-metoxy-4-

aminopyridin, trong các điều kiện ghép cặp amit khác nhau là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, cung cấp amit **III-2** tương ứng. Các điều kiện chung để tạo thành các amit được mô tả trong Sơ đồ II'. Sau đó, hợp chất **III-2** có thể được phản ứng với anilin hoặc amin thích hợp ($R^{5'}$-NH_2) để tác động đến phản ứng S_NAr để thu được sản phẩm **II-1**. Phản ứng này có thể được thực hiện trong sự có mặt của bazơ, ví dụ Cs_2CO_3, LiHMDS hoặc NaH, trong dung môi trung hòa như THF. Phản ứng này có thể được thực hiện tại nhiệt độ phòng hoặc với sự gia nhiệt, tùy thuộc vào khả năng phản ứng tương đối của nguyên liệu ban đầu axit 2-flo-thơm carboxylic. Hợp chất **II-1** sau đó có thể được chuyển hóa thành hợp chất **II-2** theo các phương pháp được minh họa trong Sơ đồ II'.

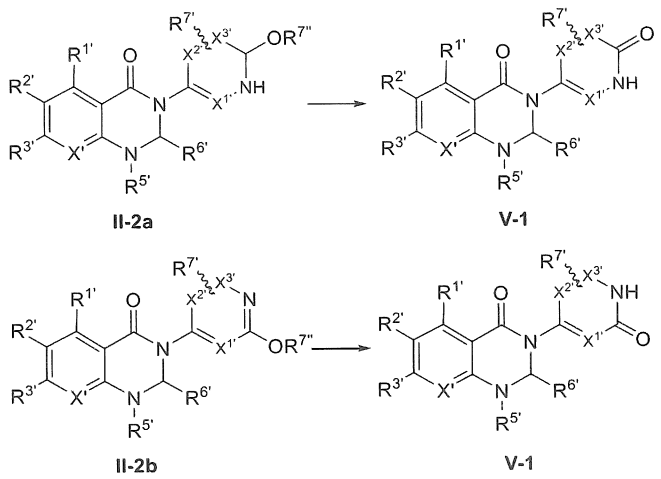
Sơ đồ IV'



Phương pháp thay thế để điều chế các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Sơ đồ II'-2. Việc sử dụng hóa học tương tự với hóa học được mô tả trong các Sơ đồ I', II', và III', các hợp chất như **IV-1** có thể dễ dàng được điều chế. Sự khử benzen hóa tại *N* của **IV-1** có thể đạt được qua sự hydro hóa sử dụng chất xúc tác như Pd/C và nguồn hydro (ví dụ khí hydro hoặc amoni format), để thu được các dẫn xuất được khử benzen tại *N* **IV-2** tương ứng. Các hợp chất này có thể được aryl hóa tại *N* qua phản ứng với các aryl halogenua trong các điều kiện thích hợp. Ví dụ, **IV-2** có thể phản ứng với aryl clorua, bromua hoặc iodua được tạo chức một cách thích hợp, trong sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ $Pd_2(dba)_3$, Cu_2O, hoặc Cu/CuO, và phối tử thích hợp, ví dụ BINAP hoặc Xantphos. Phản ứng này có thể được thực hiện tại nhiệt độ tăng trong sự có mặt của bazơ vô cơ, thường là NaO*t*Bu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, toluen hoặc DMSO. Với các aryl halogenua nhất định, **IV-2** có thể được cảm ứng để tham gia vào phản ứng thế thơm ái nhân để cung cấp **II-2**. Ví dụ, phản ứng của **IV-2** với các dị vòng 2-halo nhất định, trong sự có mặt của bazơ như Cs_2CO_3, NaH hoặc LiHMDS, trong dung môi trung tính như THF, NMP hoặc DMF, và thường là tại

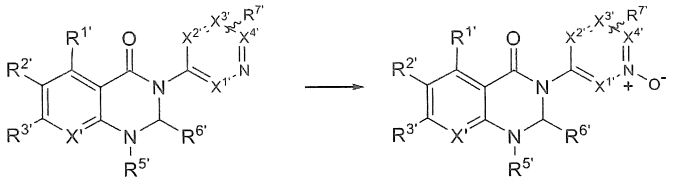
nhiệt độ tăng, có thể cung cấp các dẫn xuất *N*-aryl **II-2**.

Sơ đồ V'

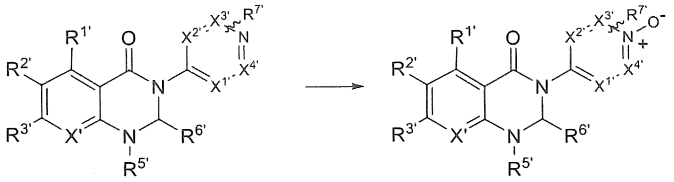


Trong trường hợp mà B' = dị vòng 2-alkoxy-aza, ví dụ 2-metoxy-5-aminopyridin, 2-metoxy-4-aminopyridin hoặc 2-metoxy-4-aminopyrimidin, v.v., sự loại bỏ nhóm bảo vệ alkoxy (thường là metoxy) có thể cần để hoàn thành sự tổng hợp các hợp chất của sáng chế. Các phương pháp được ưu tiên để thu được sự chuyển đổi này bao gồm sự phản ứng với hỗn hợp của TMS-clorua và NaI, hoặc dung dịch của TMS-iodua, trong dung môi trung tính như axetonitril, tại nhiệt độ tăng. Theo cách khác, sự chuyển hóa này có thể đạt được bằng cách sử dụng hỗn hợp của axit *p*-toluensulfonic và LiCl trong dung môi như DMF tại nhiệt độ tăng. Phản ứng này cũng có thể được thực hiện với pyridin hydrobromua trong dung môi của pyridin tại nhiệt độ tăng.

Sơ đồ VI'



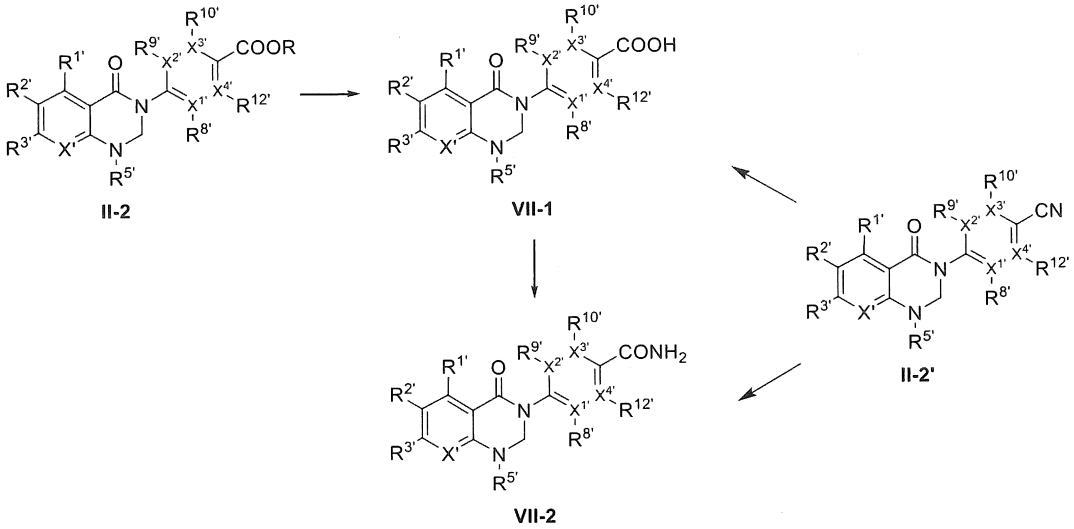
II-2c VI-1



II-2d VI-2

Trong trường hợp mà B' = dị vòng aza như 3-aminopyridin hoặc 4-aminopyridin v.v., bước oxy hóa có thể cần để sinh ra các chất tương tự pyridin *N*-oxit tương ứng theo sáng chế. Những sự chuyển hóa luôn đạt được trong sự có mặt của chất oxy hóa, ví dụ mCPBA, trong dung môi trung tính (ví dụ DCM) tại 0 °C hoặc nhiệt độ phòng.

Sơ đồ VII'



II-2 VII-1 II-2' VII-2

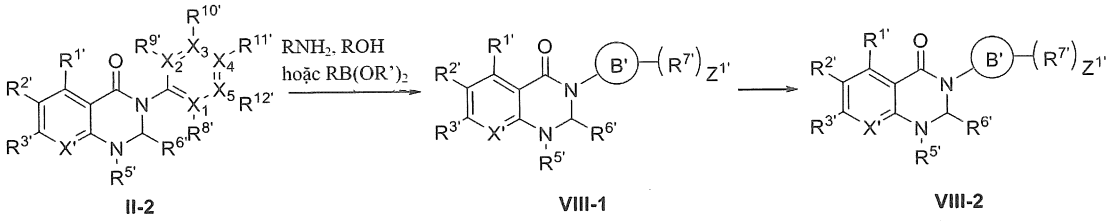
Trong trường hợp mà vòng B' trong hợp chất cuối cùng là axit thơm **VII-1**, nó có thể được điều chế từ este thơm tương ứng **II-2** qua quá trình thủy phân. Tương tự như điều kiện phản ứng cho sự chuyển hóa của **I-3** thành **I-4**, phản ứng luôn được hoàn thành trong sự có mặt của bazơ vô cơ như LiOH, KOH, hoặc NaOH trong dung môi hoặc hệ miễn dịch thích hợp, ví dụ metanol/H2O, etanol/H_2O, hoặc THF/H_2O. Phản ứng thêm của **VII-1** với amoni axetat trong sự có mặt của chất phản ứng ghép cặp như

HATU và bazơ amin, bazơ Hünig (diisopropyletylamin), trong dung môi thích hợp, thường là DMF, để cung cấp hợp chất cuối cùng khác **VII-2**.

VII-1 và **VII-2** cũng có thể được tổng hợp từ nitril thơm được thế một cách thích hợp **II-2'** trong các điều kiện thủy phân cho phản ứng từ **I-9** thành **I-4**.

Sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật rằng hóa học như được minh họa trong Sơ đồ VII', là đại diện của phương pháp chung, và các chất tương tự với các vòng thơm khác hoặc các nhóm thế khác tại các vị trí khác có thể được sử dụng.

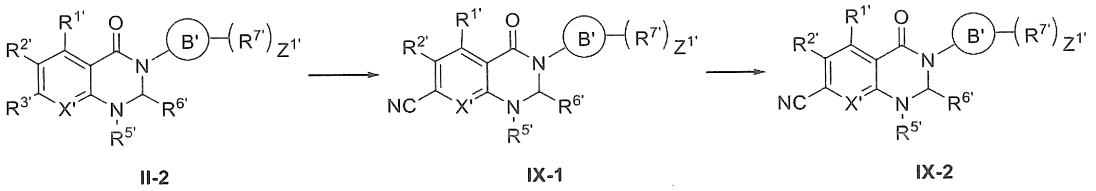
Sơ đồ VIII'



Trong trường hợp mà $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$ hoặc $R^{12'}$ trong **II-2** được thế bởi các halogen thích hợp, cụ thể là clo, brom, hoặc iot, halogen có thể được thay thế bằng các nhóm chức khác bằng sự phản ứng với đối tác ghép cặp tương ứng trong các điều kiện phản ứng ghép cặp thích hợp. Các đối tác ghép cặp bao gồm amin, rượu và axit boronic hoặc este thích hợp. Loại phản ứng này luôn có thể được thực hiện tại nhiệt độ tăng, sử dụng gia nhiệt chuẩn hoặc sự chiếu xạ vi sóng, trong sự có mặt của chất xúc tác, luôn là $Pd_2(dba)_3$, phối tử thích hợp, ví dụ tBuXphos, XPhos hoặc Xantphos, và bazơ vô cơ, thường là KOH, Cs_2CO_3 hoặc K_2CO_3, trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, THF, toluen hoặc 2-etoxyetanol. Trong một số trường hợp khi X' = F, sự chuyển hóa có thể đạt được qua phản ứng S_NAr trong sự có mặt của bazơ, ví dụ DIPEA trong dung môi thích hợp như DMF.

Bước khử bổ sung khác có thể được yêu cầu cho một số ví dụ cụ thể. Những biến đổi này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, trong các trường hợp vòng B' ring là dị vòng 2-alkoxy-aza, nhóm bảo vệ alkoxy có thể được loại bỏ bằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ VI'.

Sơ đồ IX'

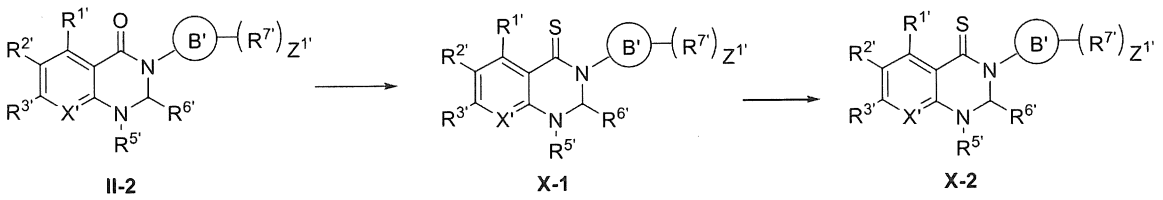


Trong trường hợp mà $R^{3'}$ trong **II-2** được thế bằng nhóm flo- ($R^{3'}$ = F), nhóm flo có thể được thế bằng nhóm xyano qua phản ứng giữa II-2 và natri xyanua trong sự có mặt của tetrabutylamoni bromua trong dung môi phân cực thích hợp, thường là DMSO, tại nhiệt độ tăng.

Theo cách khác, đối với hợp chất II-2 với $R^{3'}$ là nhóm bromo- hoặc iodo-, sự chuyển hóa từ nhóm halogen thành xyano có thể đạt được bằng cách xử lý II-2 với đồng(I) xyanua trong DMF tại nhiệt độ tăng. Phương pháp này cũng có thể áp dụng cho sự chuyển hóa của nhóm bromo tại các vị trí khác trên vòng thành nhóm xyano, như tại $R^{2'}$.

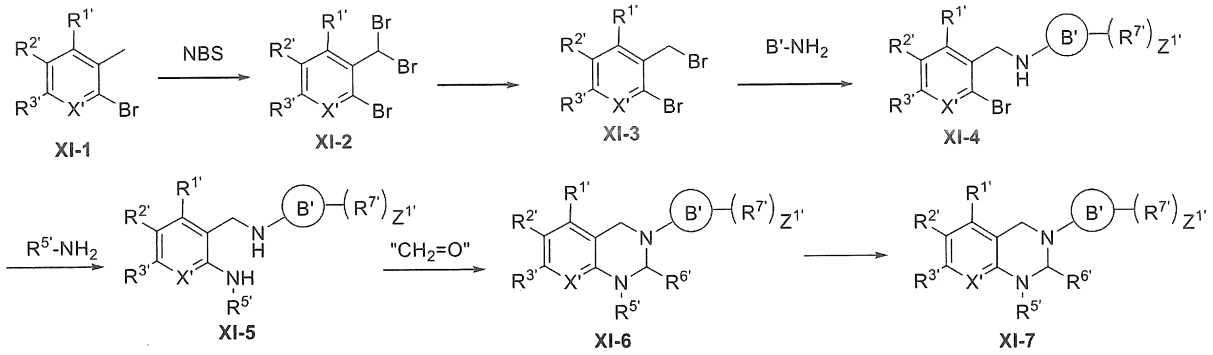
Nếu cần thiết, hợp chất cuối cùng IX-2 có thể được sinh ra từ IX-1 qua phản ứng khử bảo vệ thích hợp hoặc thích hợp là các phương pháp được minh họa trong Sơ đồ V' đến VIII'. Sự chọn lọc của các phản ứng và các điều kiện tương ứng là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ X'



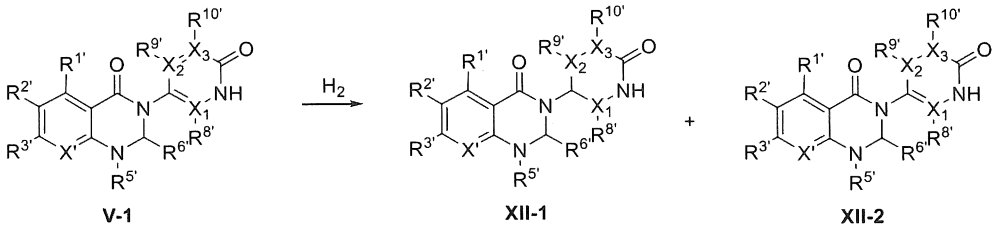
Chất trung gian dihydroquinazolinon **II-2** có thể được chuyển hóa thành dihydroquinazolinthion **X-1** bằng cách phản ứng với chất thiation ví dụ chất phản ứng Lawesson tại nhiệt độ tăng trong dung môi thích hợp như toluen. Khi vòng B' là dị vòng 2-alkoxy-aza trong chuỗi nặng này, nhóm bảo vệ alkoxy có thể được loại bỏ bằng quy trình được mô tả trong Sơ đồ V' để cung cấp hợp chất cuối cùng **X-2**.

Sơ đồ XI'

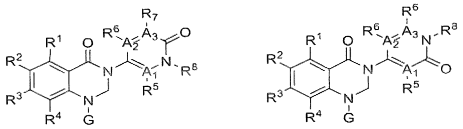
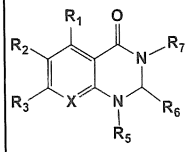
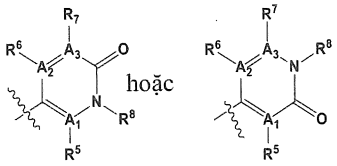
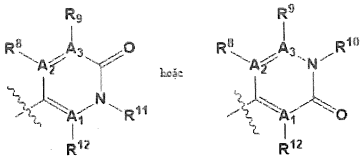
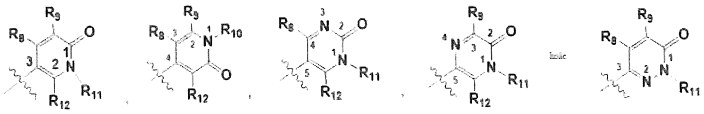


XI-4 là chất trung gian chủ chốt để điều chế hợp chất tetrohydroquinazolinon **XI-7**. Sự brom hóa của metyl benzen được thế bằng bromo **XI-1** với NBS trong sự có mặt của benzoyl peroxit cung cấp dibromometyl benzen **XI-2**. Monobromometyl benzen **XI-3** có thể được điều chế từ **XI-2** bằng cách sử dụng dietyl phosphat trong sự có mặt của bazơ hữu cơ DIEA trong dung môi thích hợp như THF. Việc ghép cặp của **XI-3** với dị vòng 2-alkoxy-aza B'-NH_2 thích hợp, ví dụ 2-metoxy-4-aminopyridin, trong sự có mặt của xesi carbonat tại nhiệt độ tăng trong dung môi thích hợp như axetonitril, cung cấp amin tương ứng **XI-4**. Sử dụng hóa học tương tự với hóa học được mô tả trong các Sơ đồ I', II', và V', hợp chất **XI-7** có thể dễ dàng được điều chế từ **XI-4**.

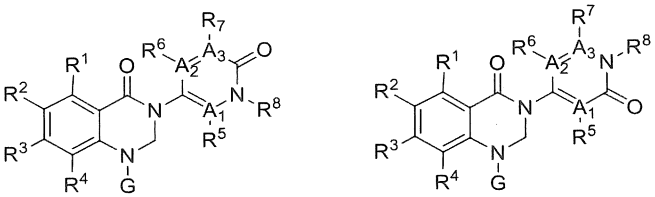
Sơ đồ XII'



Trong trường hợp mà vòng B' trong hợp chất cuối cùng là sản phẩm hydropyridon như **XII-1** hoặc **XII-2**, nó có thể được điều chế từ pyridon tương ứng **V-1** qua sự hydro hóa. Phản ứng có thể được hoàn thành bằng cách sử dụng Platin trên than làm chất xúc tác trong dung môi thích hợp như etanol tại nhiệt độ phòng và áp suất ATM. Quy trình này tạo ra hai sản phẩm, piperidon **XII-1** và dihydropyrindon **XII-2**.

Các hợp chất/nhóm thế: Các Sơ đồ I đến VII	Các nhóm thế tương đương trong Công thức (I) đến (III) (các công thức con được kết hợp xác định ở đây):
	 X=-N hoặc –C-R4 (I)
Nhóm thế "G"	Tương đương với nhóm thế R^5 mà là: - vòng cacbon vòng chưa no hoặc no, - -CH_2-vòng cacbon vòng chưa no, - dị vòng hoặc vòng heteroaryl chưa no hoặc no
Nhóm thế được xác định là:  A_1, A_2 hoặc A_3 là N hoặc C R_6, R_7, R_8 = như được xác định dưới đây	Tương đương với Nhóm thế R7 là:  -vòng dị vòng đơn vòng no không được thế hoặc được thế:  - A_1, A_2 hoặc A_3 là N hoặc C - R_6, R_7, R_8 = R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} theo đó

Các phương pháp điều chế chung



Các hợp chất theo sáng chế có thể thu được bằng cách sử dụng các quy trình được minh họa trong các Sơ đồ dưới đây, hoặc bằng cách áp dụng các quy trình hóa

hoặc

hữu cơ tổng hợp thích hợp và phương pháp luận đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

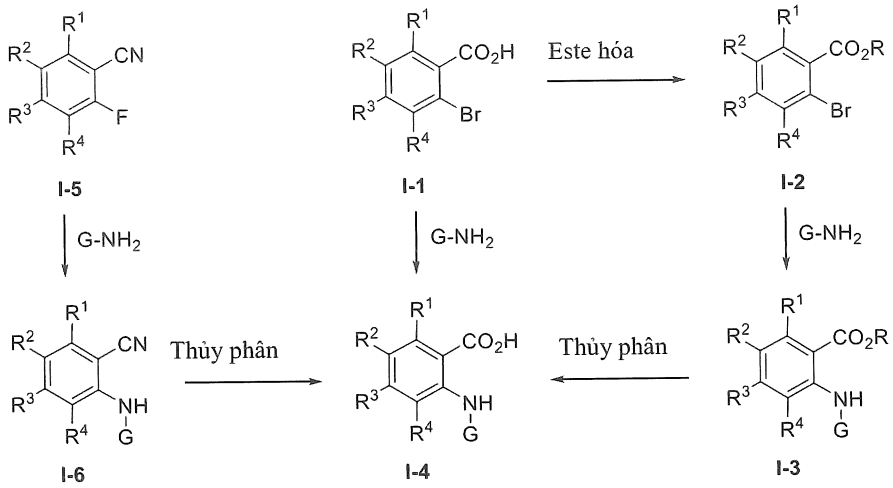
Phương pháp đưa ra trong các Sơ đồ này có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế chứa nhiều nhóm R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 và G khác nhau sử dụng các tiền chất thích hợp.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rằng trong quá trình điều chế các hợp chất theo sáng chế (ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) muối dược dụng, solvat, hydrat của chúng và loại tương tự), có thể cần thiết và/hoặc được mong muốn bảo vệ một hoặc nhiều nhóm nhạy cảm trong phân tử hoặc chất trung gian thích hợp để ngăn các phản ứng phụ không mong muốn.

Các nhóm bảo vệ thích hợp để sử dụng theo sáng chế là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể được sử dụng theo cách thông thường. Xem, ví dụ, "Protective Groups in Organic Synthesis" của T.W. Green và P.G.M Wets (Wiley & Sons, 1991) hoặc "Protecting Groups" của P. J. Kocienski (Georg Thieme Verlag, 1994). Sự khử bảo vệ sau đó, nếu cần, sẽ tạo ra các hợp chất có bản chất được bộc lộ chung. Trong khi các Sơ đồ được thể hiện dưới đây là đại diện của các phương pháp điều chế các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế, chúng chỉ được dự tính để minh họa các quy trình mà có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất theo sáng chế.

Tên hợp chất có thể được tạo ra bằng cách sử dụng chương trình đặt tên ChemDraw Ultra v12.0, sẵn có từ Perkin Elmer, 940 Winter Street, Waltham, Massachusetts, 02451, USA. (http://www.perkinelmer.com/).

Sơ đồ I

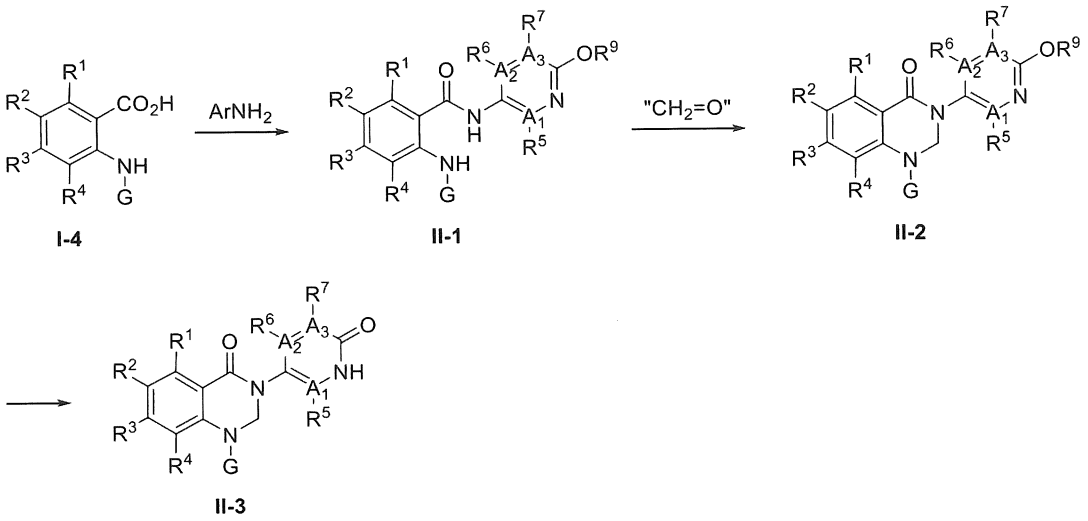


Quá trình điều chế các hợp chất theo sáng chế thường bắt đầu với sự tổng hợp của các dẫn xuất axit 2-amino thơm được thế tại *N* **I-4** (Sơ đồ I). Quá trình este hóa của axit 2-bromo thơm được thế một cách thích hợp trong các điều kiện tiêu chuẩn cung cấp este tương ứng **I-2**. Thông thường, các phản ứng este hóa được thực hiện trong các điều kiện axit, trong sự có mặt của rượu, hoặc trong các điều kiện bazơ, trong sự có mặt của alkyl halogenua thích hợp. Các điều kiện như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Phản ứng của este thơm 2-bromo **I-2** với anilin hoặc amin thích hợp ($G-NH_2$) cung cấp các este 2-amino thơm được thế tại *N* tương ứng **I-3**. Thông thường, phản ứng này được thực hiện tại nhiệt độ tăng, sử dụng sự gia nhiệt chuẩn hoặc sự chiếu xạ vi sóng, trong sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ $Pd_2(dba)_3$ hoặc Cu/CuO, phối tử thích hợp, ví dụ BINAP hoặc Xantphos, và bazơ vô cơ, thường là Cs_2CO_3 hoặc K_2CO_3, trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, toluen hoặc 2-etoxyetanol. Sự xà phòng hóa của este **I-3** thành các dẫn xuất axit 2-amin thơm được thế tại *N* (**I-4**) thông thường đạt được trong các điều kiện bazơ tiêu chuẩn, sử dụng các bazơ như LiOH, KOH, hoặc NaOH, trong dung môi hoặc hệ dung môi thích hợp, ví dụ metanol/H_2O, etanol/H_2O, hoặc THF/H_2O. Các điều kiện như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Phương pháp thay thế, mà sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, là để phản ứng axit 2-bromo thơm **I-1** với anilin hoặc amin thích hợp ($G-NH_2$) để cung cấp hợp chất **I-4** một cách trực tiếp. Các điều kiện phản ứng là tương tự với các điều kiện được mô tả trên đây để chuyển hóa **I-2** thành **I-3**, nhưng sử dụng phối tử có thể có, hoặc có thể không, cần thiết.

Theo phương án tiếp cận thay thế khác, các dẫn xuất axit 2-amino thơm được thế tại *N* trung gian **I-4** có thể được điều chế bắt đầu từ các nitril 2-flo thơm được thế một cách thích hợp **I-5**, sử dụng phản ứng S_NAr. Ví dụ, hợp chất **I-5** có thể được phản ứng với anilin hoặc amin thích hợp ($G\text{-}NH_2$) để tác động đến phản ứng S_NAr được mong muốn để thu được sản phẩm thế **I-6**. Phản ứng này thường được thực hiện trong sự có mặt của bazơ, thường là NaH hoặc K_2CO_3, trong miễn dịch phân cực thích hợp như DMF hoặc DMSO. Phản ứng này có thể được thực hiện tại nhiệt độ phòng hoặc với sự gia nhiệt, tùy thuộc vào khả năng phản ứng tương đối của các nguyên liệu ban đầu. Nhóm nitril của **I-6** sau đó được thủy phân thành axit carboxylic **I-4** bằng phản ứng với bazơ hydroxylic, luôn là LiOH, KOH, hoặc NaOH, trong dung môi hoặc hệ dung môi thích hợp, ví dụ metanol/H_2O, etanol/H_2O, hoặc THF/H_2O. Phản ứng này có thể được thực hiện tại nhiệt độ phòng hoặc với sự gia nhiệt. Các điều kiện như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

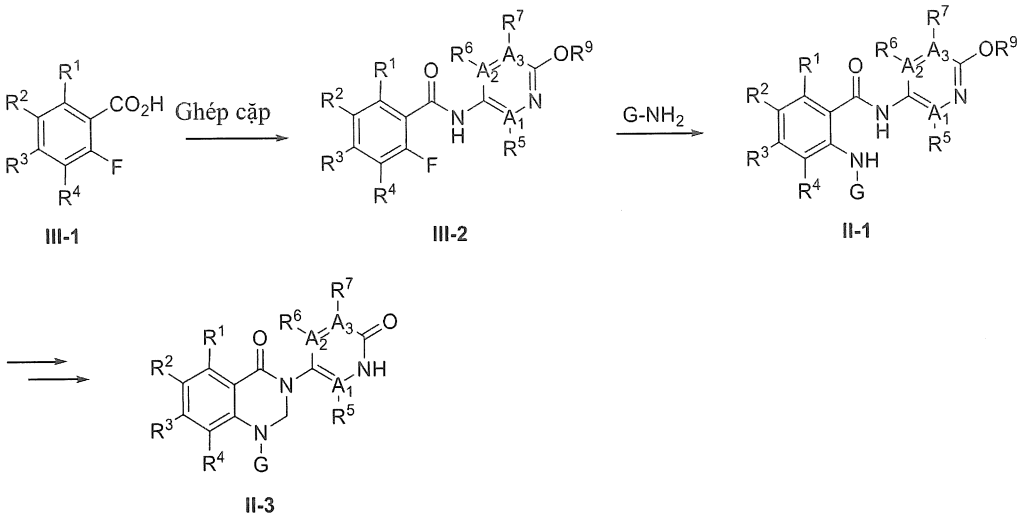
Sơ đồ II



Các dẫn xuất axit 2-amin thơm được thế tại *N* trung gian **I-4**, được điều chế như được minh họa trong Sơ đồ I, có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế như được nêu trong Sơ đồ II. Quá trình tổng hợp các hợp chất như **II-3** là sự minh họa của phương pháp này. Việc ghép cặp của **I-4** với dị vòng 2-alkoxy-aza thích hợp, ví dụ 2-metoxy-4-aminopyridin, trong các điều kiện ghép cặp amit khác nhau là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, cung cấp amit tương ứng **II-1**. Ví dụ, phản ứng có thể sử dụng chất phản ứng ghép cặp chuẩn, như EDC/HOBT,

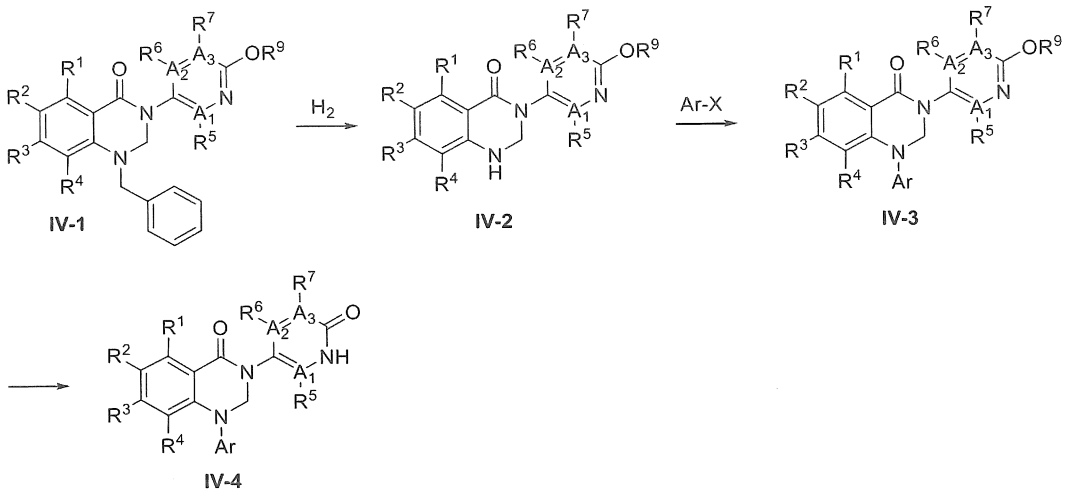
HATU hoặc HBTU, trong sự có mặt của bazơ amin, như trietylamin, hoặc bazơ Hunig (diisopropyletylamin), trong dung môi thích hợp, thường là DMF, DMA hoặc axetonitril. Theo cách khác, phản ứng có thể chuyển hóa axit thành clorua axit tương ứng, sử dụng chất phản ứng như thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, sau đó cho clorua axit pư với dị vòng 2-alkoxy-aza thích hợp (như 2-metoxy-4-aminopyridin), trong sự có mặt của chất chống muội axit hoặc bazơ, như pyridin, 2,6-lutidin, trietylamin hoặc bazơ Hunig, trong dung môi thích hợp, như diclometan hoặc pyridin, để thu được sản phẩm ghép cặp mong muốn **II-1**. Sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật là việc sử dụng 2-metoxy-4-aminopyridin làm đối tác ghép cặp, như được minh họa trong Sơ đồ II, là đại diện của phương pháp chung, và các dị vòng amino khác có thể được sử dụng. Sự tạo thành của hệ vòng 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on, như ở **II-2**, bao gồm phản ứng của **II-1** với formaldehyt hoặc chất tương đương thích hợp. Ví dụ, phản ứng này có thể đạt được bằng cách sử dụng formaldehyt, là formaldehyt dạng khí, paraformaldehyt, hoặc s-trioxan, trong sự có mặt của axit, thường là pyridinium *p*-toluensulfonat (PPTS) hoặc axit *p*-toluensulfonic. Phản ứng này thường được thực hiện tại nhiệt độ tăng, sử dụng toluen hoặc 2,2,2-trifloetanol làm dung môi. Theo cách khác, hệ vòng 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on có thể được tạo thành qua phản ứng của **II-1** sử dụng diiodometan làm chất tương đương formaldehyt. Trong biến thể này của phản ứng tạo vòng, bazơ, thường là Cs_2CO_3, được sử dụng, trong dung môi thích hợp, thông thường là axetonitril. Sự lựa chọn sử dụng formaldehyt hoặc diiodometan tùy thuộc vào các đặc tính khả năng phản ứng cụ thể của chất **II-1**. Để hoàn thành sự tổng hợp của các hợp chất theo sáng chế, sự loại bỏ nhóm bảo vệ alkoxy (thường là metoxy) khỏi dị vòng 2-alkoxy-aza **II-2** có thể được yêu cầu. Các phương pháp được ưu tiên để thu được sự chuyển đổi này bao gồm sự phản ứng với hỗn hợp của TMS-clorua và NaI, hoặc dung dịch của TMS-iodua, trong dung môi trung tính như axetonitril, tại nhiệt độ tăng. Theo cách khác, sự chuyển hóa này có thể đạt được bằng cách sử dụng hỗn hợp của axit *p*-toluensulfonic và LiCl trong dung môi như DMF tại nhiệt độ tăng.

Sơ đồ III



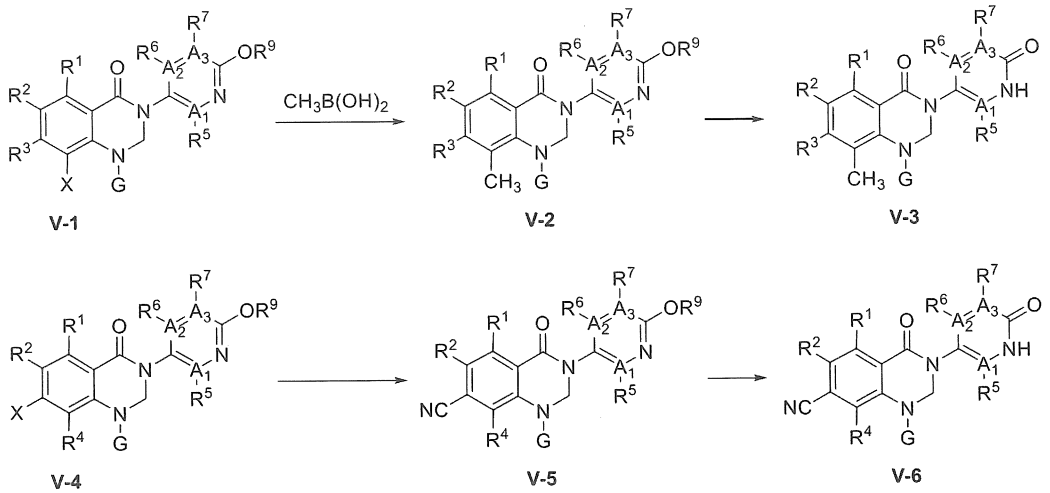
Trong sự biến thiên của các phương pháp được mô tả trong các Sơ đồ I và II, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được minh họa trong Sơ đồ III. Việc ghép cặp của **III-1** với dị vòng 2-alkoxy-aza thích hợp, ví dụ 2-metoxy-4-aminopyridin, trong các điều kiện ghép cặp amit khác nhau là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, cung cấp amit tương ứng **III-2**. Các điều kiện chung để tạo thành các amit được mô tả trong Sơ đồ II. Sau đó, hợp chất **III-2** có thể được phản ứng với anilin hoặc amin thích hợp ($G\text{-}NH_2$) để tác động đến phản ứng S_NAr để thu được sản phẩm **II-1**. Phản ứng này thường được thực hiện trong sự có mặt của bazơ, ví dụ LiHMDS hoặc NaH, trong dung môi trung tính như THF. Phản ứng này có thể được thực hiện tại nhiệt độ phòng hoặc với sự gia nhiệt, tùy thuộc vào khả năng phản ứng tương đối của nguyên liệu ban đầu axit 2-flo-thơm carboxylic. Hợp chất **II-1** sau đó có thể được chuyển hóa thành hợp chất **II-3** theo các phương pháp được minh họa trong Sơ đồ II.

Sơ đồ IV



Phương pháp thay thế để điều chế các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong Sơ đồ IV. Việc sử dụng hóa học tương tự với hóa học được mô tả trong các Sơ đồ I, II, và III, các hợp chất như **IV-1** có thể dễ dàng được điều chế. Sự khử benzen hóa tại *N* của **IV-1** có thể đạt được qua sự hydro hóa sử dụng chất xúc tác như Pd/C và nguồn hydro (ví dụ khí hydro hoặc amoni format), để thu được các dẫn xuất được khử benzen tại *N* **IV-2** tương ứng. Các hợp chất này có thể được aryl hóa tại *N* qua phản ứng với các aryl halogenua trong các điều kiện thích hợp. Ví dụ, **IV-2** có thể phản ứng với aryl clorua, bromua hoặc iodua được tạo chức một cách thích hợp, trong sự có mặt của chất xúc tác, ví dụ $Pd_2(dba)_3$, Cu_2O, hoặc Cu/CuO, và phối tử thích hợp, ví dụ BINAP hoặc Xantphos. Phản ứng này thường được thực hiện tại nhiệt độ tăng trong sự có mặt của bazơ vô cơ, thường là NaO*t*Bu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như 1,4-dioxan, toluen hoặc DMSO. Với các aryl halogenua nhất định, **IV-2** có thể được cảm ứng để tham gia vào phản ứng thế thơm ái nhân để cung cấp **IV-3**. Ví dụ, phản ứng của **IV-2** với các dị vòng 2-halo nhất định, trong sự có mặt của bazơ như Cs_2CO_3, NaH hoặc LiHMDS, trong dung môi trung tính như THF, NMP hoặc DMF, và thường là tại nhiệt độ tăng, có thể cung cấp các dẫn xuất *N*-aryl **IV-3**. Các hợp chất **IV-3** có thể được chuyển hóa thành các hợp chất cuối cùng như được minh họa trong Sơ đồ II.

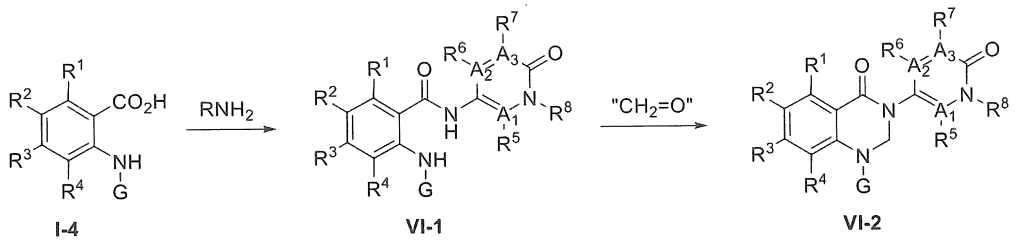
Sơ đồ V



Trong trường hợp mà các chất trung gian được thế bởi các halogen thích hợp, cụ thể là clo, brom, hoặc iot (X = Cl, Br hoặc I), phương pháp khác có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất đã chọn theo sáng chế này. Ví dụ, như được minh họa trong Sơ đồ V, hợp chất **V-1**, trong đó X = Cl, Br hoặc I, được điều chế như được minh họa trong các Sơ đồ trước đó, có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất được thế bởi metyl như **V-2**. Sự chuyển đổi này thường là bao gồm phản ứng với axit boronic hoặc este thích hợp, ví dụ $CH_3B(OH)_2$, trong sự có mặt của chất xúc tác paladi và phối tử thích hợp. Thường là, $Pd(OAc)_2$ là chất xúc tác được lựa chọn, và các phối tử như $Cy_3P{\cdot}HBF_4$ và Xphos được ưu tiên. Các phản ứng như phản ứng này thường được thực hiện tại nhiệt độ tăng, trong sự có mặt của bazơ vô cơ thích hợp, như Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi trung tính hoặc hỗn hợp dung môi, như toluen/H_2O. Tương tự, hợp chất **V-4**, trong đó X = Cl, Br hoặc I, được điều chế như được minh họa trong các Sơ đồ trước đó, có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất được thế bằng xyano như **V-5**. Ví dụ, **V-4** có thể phản ứng với $Zn(CN)_2$ trong sự có mặt của chất xúc tác, như $Pd(OAc)_2$, và phối tử thích hợp, ví dụ Xphos. Phản ứng này thường được thực hiện tại nhiệt độ tăng, trong sự có mặt của axit như HCl hoặc H_2SO_4, với lượng tỷ lượng của bột Zn, trong dung môi thích hợp, như DMA. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận biết rằng các quy trình được minh họa trong Sơ đồ V là có khả năng áp dụng cho sự kết hợp của nhóm metyl hoặc xyano tại vị trí bất kỳ trong số các vị trí $R^1 - R^7$ sẵn có. Các hợp chất **V-2** và **V-5** có thể được chuyển hóa thành các hợp chất cuối cùng **V-3** và **V-6**, tương

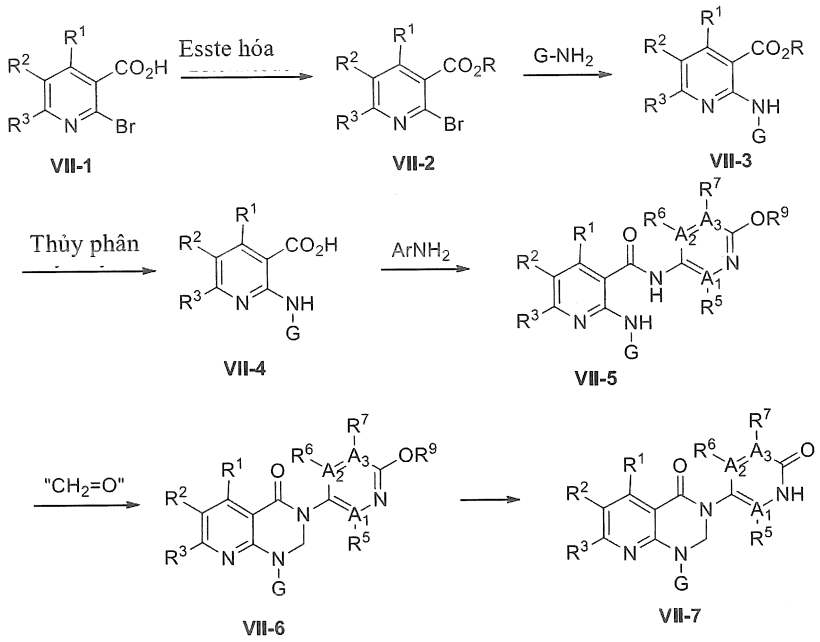
ứng, bằng các phương pháp chung được mô tả trong Sơ đồ II.

Sơ đồ VI



Các hợp chất theo sáng chế, trong đó R^8 là nhóm alkyl có thể được điều chế như được minh họa trong Sơ đồ VI. Hợp chất **I-4**, được điều chế theo các phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ I, có thể được kết hợp với aminopyridon được alkyl hóa tại 1, ví dụ 5-amino-1-metylpyridin-2(1H)-on, trong các điều kiện ghép cặp amit khác nhau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, để thu được amit tương ứng **VI-1**. Các điều kiện chung để tạo thành các amit được mô tả trong Sơ đồ II. Sẽ hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật là việc sử dụng 5-amino-1-metylpyridin-2(1H)-on làm đối tác ghép cặp, như được minh họa trong Sơ đồ VI, là đại diện của phương pháp chung, và các aminopyridon được alkyl hóa tại 1 khác có thể được sử dụng. Hợp chất **VI-1** có thể sau đó được tạo vòng thành 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on tương ứng theo các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ II.

Sơ đồ VII



Các hợp chất theo sáng chế trong đó X là N có thể được điều chế như được minh họa trong Sơ đồ VII. Việc sử dụng hóa học tương tự với hóa học được mô tả trong các Sơ đồ I và II, các hợp chất như **VII-7** có thể dễ dàng được điều chế. Quá trình este hóa của axit 2-bromopyridin được thế một cách thích hợp **VII-1** trong các điều kiện tiêu chuẩn cung cấp este tương ứng **VII-2**. Các điều kiện este hóa chung được mô tả trong Sơ đồ I. Phản ứng của este 2-bromopyridin **VII-2** với anilin hoặc amin thích hợp (G-NH_2) cung cấp các este 2-aminopyridin được thế tại *N* tương ứng **VII-3.** Các điều kiện cho phản ứng này được mô tả trong Sơ đồ I. Sự xà phòng hóa của este **VII-3** thành các dẫn xuất axit 2-aminopyridin được thế tại *N* **(VII-4)** được mô tả trong Sơ đồ I. Việc ghép cặp của **VII-4** với dị vòng 2-alkoxy-aza thích hợp, ví dụ 2-metoxy-4-aminopyridin, trong các điều kiện ghép cặp amit khác nhau đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, cung cấp amit tương ứng **VII-5.** Các điều kiện chung để tạo thành các amit được mô tả trong Sơ đồ II. Hợp chất **VII-5** có thể sau đó được tạo vòng thành dihydroquinazolinon tương ứng và thành hợp chất cuối cùng **VII-6** theo các phương pháp được mô tả trong Sơ đồ II.

Các dược phẩm, chế phẩm phối chế dược lý. Dạng liều

Sáng chế đề cập đến dược phẩm, chế phẩm phối chế dược lý hoặc dạng liều và loại tương tự, bao gồm:

[a] các hợp chất mới có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế; và

[b] ít nhất một tá dược dược dụng.

Các hợp chất theo sáng chế bình thường, nhưng không nhất thiết, được bào chế thành dược phẩm, chế phẩm phối chế dược lý hoặc dạng liều và loại tương tự trước khi dùng cho bệnh nhân.

Do đó, sáng chế đề cập đến dược phẩm, chế phẩm phối chế dược lý, dạng liều và loại tương tự như được xác định trong đó, mà bao gồm hợp chất hoặc các loại hợp chất theo sáng chế (tức là, được xác định trong toàn bộ bản mô tả) và (các) tá dược dược dụng.

Cụ thể là, sáng chế cũng có thể đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý, mà bao gồm:

[a] hợp chất như được xác định bởi công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định ở đây) theo sáng chế;

[b] ít nhất một tá dược dược dụng, và

[c] tùy ý một hoặc nhiều thành phần trị liệu khác.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế và đóng gói ở dạng khối trong đó lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được chiết xuất và sau đó được cho bệnh nhân dùng như với các bột, sirô, và các dung dịch để tiêm. Theo cách khác, dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chế và được bao gói ở dạng liều đơn vị.

Đối với việc dùng qua đường uống, ví dụ, một hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang có thể được sử dụng. Liều của dược phẩm chứa ít nhất lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo sáng chế (tức là, có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm hợp chất có Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế, cụ thể là muối dược dụng, của chúng).

Dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý như được xác định ở đây thường chứa một hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, theo các phương án nhất định, dược phẩm có thể chứa nhiều hơn một hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý còn bao gồm một hoặc nhiều hợp chất hoạt tính dược lý bổ sung.

Như được sử dụng ở đây, "tá dược dược dụng" nghĩa là chất, chế phẩm hoặc tá dược được bao gồm trong dạng cho hoặc nhất quán với chế phẩm. Mỗi tá dược phải tương thích với các thành phần khác của dược phẩm khi được hỗn trộn sao cho các tương tác mà làm giảm đáng kể tính hiệu quả của hợp chất theo sáng chế khi được sử dụng cho bệnh nhân và các tương tác mà sẽ dẫn đến các dược phẩm không có tính dược dụng được tránh. Ngoài ra, đương nhiên mỗi một tá dược cần phải có độ tinh khiết đủ cao để khiến cho nó trở nên dược dụng.

Tá dược dược dụng thích hợp sẽ thay đổi tùy thuộc vào dạng liều lượng cụ thể được chọn. Ngoài ra, tá dược dược dụng thích hợp có thể được chọn cho một chức năng cụ thể mà chúng có thể được dùng trong chế phẩm.

Ví dụ, một số tá dược dược dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng để tạo thuận lợi cho việc sản xuất dạng liều dùng đồng nhất. Một số tá dược dược dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng để tạo thuận lợi cho việc sản xuất dạng liều dùng ổn định. Các tá dược dược dụng nhất định có thể được chọn theo khả năng của chúng để thúc đẩy việc mang hoặc chuyên chở hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế khi được dùng cho bệnh nhân từ một cơ quan, hoặc phần của cơ thể, đến cơ quan khác hoặc phần khác của cơ thể. Một số tá dược dược dụng có thể được chọn theo khả năng của chúng để tăng cường tính tuân thủ của bệnh nhân.

Hơn nữa, dược phẩm, chế phẩm phối chế dược lý, dạng liều, và loại tương tự,

v.v. có thể được thể hiện một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật dược phẩm.

Tất cả các phương pháp bao gồm bước cho thành phần hoạt tính litinskeets với chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần đi kèm. Nói chung, các chế phẩm được điều chế bằng cách cho kết hợp đồng nhất và chặt chẽ thành phần hoạt tính với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được chia mịn hoặc cả hai và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm thành dạng bào chế mong muốn.

Các tá dược dược dụng thích hợp bao gồm các loại tá dược sau đây: chất pha loãng, chất độn, chất gây rã, chất làm trơn, chất làm trượt, chất tạo hạt, chất phủ, chất làm ướt, dung môi, đồng dung môi, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất dấu vị, chất tạo màu, chất chống đóng bánh, chất hút ẩm, chất tạo chelat, chất tạo dẻo, chất tăng độ nhớt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất ổn định hóa, chất hoạt động bề mặt, và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận thấy rằng, một số tá dược dược dụng có thể dùng nhiều hơn một chức năng và có thể dùng làm các chức năng thay thế tùy thuộc vào tá dược đó có mặt với lượng bao nhiêu trong chế phẩm và các thành phần khác có mặt trong chế phẩm là thành phần nào.

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

Các hợp chất theo sáng chế và tá dược hoặc các tá dược dược dụng sẽ thường được bào chế ở dạng liều thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân bằng đường dùng mong muốn.

Đối với sáng chế, dạng liều thông thường bao gồm các dạng liều thích hợp để:

(1) dùng qua đường uống như viên nén, viên nang, viên nén dài, viên tròn, viên ngậm, dạng bột, sirô, cồn ngọt, huyền phù, dung dịch, nhũ tương, thuốc bột đóng gói, và viên nhện;

(2) dùng ngoài đường tiêu hóa như dung dịch, huyền phù vô trùng, và bột để hoàn nguyên;

(3) dùng qua da như miếng dán qua da;

(4) dùng qua trực tràng như viên đạn;

(5) hít như sol khí và dung dịch; và

(6) dùng tại chỗ như kem, thuốc mỡ, nước xức, dung dịch, bột nhão, dạng xịt, dạng bọt, và dạng gel.

Dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý theo sáng chế được điều chế sử dụng các kỹ thuật và phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Một số phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực được mô tả trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Nói chung, dược phẩm theo sáng chế được bào chế sử dụng các nguyên liệu và kỹ thuật thông thường, như trộn, phối trộn và loại tương tự.

Thuật ngữ "hoạt chất" được xác định cho mục đích theo sáng chế là chất hóa học bất kỳ hoặc chế phẩm bất kỳ theo sáng chế, mà có thể được phân phối từ thiết bị vào môi trường sử dụng để thu được kết quả mong muốn.

Tỉ lệ phần trăm của hợp chất trong các chế phẩm có thể, dĩ nhiễn là thay đổi ở dạng lượng hoạt tính trong chế phẩm hữu dụng về mặt điều trị để sao cho thu được liều thích hợp.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (I) hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng và ít nhất một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý, mà bao gồm:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (I) hoặc muối dược dụng và/ hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng; và
- ít nhất một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý, mà bao gồm:

[a] hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức được xác định dưới đây (tức là, được xác định trong toàn bộ bản mô tả này):

- Công thức (I), (IA) hoặc (IB);
- Công thức (II), (IIA) hoặc (IIB);
- Công thức (III), (IIIA) hoặc (IIIA'');
- Công thức (IIIB) hoặc (IIIB');
- Công thức (IIIC) hoặc (IIIC');
- Công thức (IIID);
- Công thức (IIIE) hoặc (IIIE'); hoặc

muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng; và

[b] ít nhất một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý, mà bao gồm:

[a] hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, mà có thể bao gồm chất trung gian bất kỳ trong số các chất trung gian của hợp chất, loại hợp chất hoặc các Ví dụ được xác định trong bản mô tả; hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng; và

[b] ít nhất một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Sẽ nhận thấy rằng các liều lượng được ưu tiên thực tế của các hợp chất được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế sẽ thay đổi theo chế phẩm cụ thể được bào chế, chế độ dùng, vị trí dùng cụ thể và vật chủ được điều trị.

Các hợp chất hoạt tính theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường uống, ví

dụ, với chất pha loãng trơ, hoặc với chất mang ăn được có thể tiêu hóa được, hoặc chúng có thể được bao gồm trong viên nang vỏ cứng hoặc mềm, hoặc chúng có thể được nén thành viên nén, hoặc chúng có thể được kết hợp trực tiếp với thực phẩm của chế độ ăn, v.v..

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng qua đường uống dạng rắn như viên nén hoặc viên nang chứa lượng an toàn và hiệu quả của hợp chất theo sáng chế và chất pha loãng hoặc chất độn. Các chất pha loãng và chất độn thích hợp bao gồm lactoza, sucroza, dextroza, mannitol, sorbitol, tinh bột (ví dụ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ), xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ xenluloza vi tinh thể), canxi sulfat, và canxi phosphat dibazơ. Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất kết dính. Các chất gắn kết thích hợp bao gồm tinh bột (ví dụ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, và tinh bột được gelatin hóa sơ bộ), gelatin, keo acacia, natri alginat, axit alginic, nhựa tragacan, gôm guar, povidon, và xenluloza và các dẫn xuất của nó (ví dụ xenluloza vi tinh thể). Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất phân hủy. Các tá dược rã thích hợp bao gồm crospovidon, natri tinh bột glycolat, croscarmelose, axit alginic, và natri carboxymetyl xenluloza. Dạng liều uống rắn có thể chứa thêm chất làm trơn. Các chất làm trơn thích hợp bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat, và đá talc.

Khi thích hợp, chế phẩm dạng liều đơn vị để dùng qua đường miệng có thể được bao vi nang. Chế phẩm này có thể cũng được bào chế để kéo dài hoặc duy trì sự giải phóng như ví dụ bằng vật liệu dạng hạt phủ hoặc nhúng trong các polyme, sáp hoặc loại tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế có thể cũng được ghép cặp với các polyme hòa tan ở dạng chất mang dược chất có thể hướng đích. Các polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon, pyran copolyme, polyhydroxypropylmetacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl aspartamit phenol, hoặc polyetyleneoxitpolylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Hơn thế nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được ghép cặp với lớp các polyme phân hủy sinh học được hữu dụng trong việc đạt được sự giải phóng có kiểm soát của dược chất, ví dụ, axit polylactic, polepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyaxetal, polydihydropyran, polyxyanoacrylat và các

copolyme khối liên kết ngang hoặc ưa lưỡng tính của các hydrogel.

Các phương pháp, sử dụng, hợp chất để sử dụng trong sản xuất và/hoặc điều trị bệnh

Nói chung, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp, (các) sử dụng trong điều trị, hoặc (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc điều trị:

chứng đau và/hoặc (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, tương ứng, mà bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả của:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) hoặc muối dược dụng của chúng; hoặc
- dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng

cho bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

Như được sử dụng ở đây, "bệnh nhân" hoặc "đối tượng" cần điều trị để chỉ người hoặc động vật có vú. Thích hợp là, đối tượng được điều trị là người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến (các) phương pháp để điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

- (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, như đau do nhiều loại bệnh khác nhau gây ra như được xác định ở đây trong sáng chế;
- đau do chấn thương;
- đau do các thủ thuật điều trị bệnh (tức là, như y khoa hoặc nha khoa);
- chứng rung nhĩ mà có bản chất tự phát hoặc gây ra bởi nhiều loại bệnh như được xác định ở đây trong sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "do thủ thuật điều trị bệnh" để chỉ chứng đau

gây ra một cách tình cờ bởi nhân viên y khoa hoặc nha khoa, như bác sĩ phẫu thuật hoặc nha sĩ, trong (các) điều trị y khoa hoặc nha khoa hoặc (các) thủ thuật chẩn đoán, mà bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở chứng đau gây ra bởi tiền phẫu thuật (tức là, "trước"), khi phẫu thuật (tức là, "trong quá trình phẫu thuật" hoặc gây đau về mặt y tế trong quá trình (các) điều trị không phẫu thuật hoặc phẫu thuật và các thủ thuật y tế hoặc nha khoa sau phẫu thuật (tức là, sau, hậu phẫu hoặc phẫu thuật gây ra đau đớn).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

- (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau;
- đau do chấn thương;
- đau do các thủ thuật điều trị bệnh, thủ thuật y khoa hoặc nha khoa; hoặc
- chứng rung nhĩ tự phát hoặc gây ra bởi (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh có liên quan;

mà bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất bất kỳ theo sáng chế hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng; hoặc dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý của chúng cho bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

- (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau;
- đau do chấn thương;
- đau do các thủ thuật điều trị bệnh, thủ thuật y khoa hoặc nha khoa, tương ứng; hoặc
- chứng rung nhĩ tự phát hoặc gây ra bởi (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh có liên quan;

được chọn từ:

- đau mạn tính;
- đau cấp tính;

- đau bệnh lý thần kinh;
- chứng đau do viêm có các nguồn gốc sinh lý học thay đổi;
- đau do cảm thụ đau;
- các rối loạn đau liên quan hoặc liên kết với thần kinh học, bệnh lý thần kinh hoặc chấn thương tế bào thần kinh; chứng đau dây thần kinh và chứng đau mạn tính cấp hoặc mạn tính liên quan;
- đau dây thần kinh sau khi bị mắc bệnh ecpet;
- đau cơ và xương; đau lưng dưới và cổ; bong gân và căng cơ;
- đau cân cơ; bệnh viêm cơ hoặc chứng viêm ở cơ;
- đau do cử động lặp lại;
- hội chứng đau vùng phức hợp;
- đau do viêm khớp mạn tính hoặc cấp tính;
- đau được duy trì theo giao cảm;

  đau liên quan đến bệnh ung thư, các độc tố và hóa trị liệu;
- các hội chứng đau hậu phẫu và/hoặc đau chi (chân tay) ma liên quan;
- đau do thủ thuật hoặc điều trị y khoa hoạc nhau khoa hậu phẫu;
- đau liên quan đến HIV, đau do điều trị HIV;
- chứng rung nhĩ kịch phát;
- chứng rung nhĩ kéo dài;
- chứng rung nhĩ lâu năm;
- chứng rung nhĩ với suy tim;
- chứng rung nhĩ với bệnh van tim; hoặc
- chứng rung nhĩ với bệnh thận mạn tính.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các định nghĩa này của chứng đau như

sau:

- đau do thụ cảm đau được chọn từ đau hậu phẫu, đau do ung thư, đau lưng và sọ mặt, đau do viêm xương khớp, đau răng hoặc bệnh lý thần kinh ngoại biên do tiểu đường;
- chứng đau do viêm được chọn từ chứng đau liên quan đến viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm đốt sống dạng thấp, viêm khớp do bệnh gút hoặc viêm khớp thiếu niên;
- chứng đau cơ và xương được chọn từ đau xương và khớp, viêm xương khớp; đau lưng dưới và cổ; đau do chấn thương vật lý hoặc cắt cụt vật lý;
- các rối loạn đau liên quan hoặc liên kết với thương tật thần kinh hoặc tế bào thần kinh gây ra do bệnh được chọn từ bệnh lý thần kinh, chứng đau liên quan đến tổn thương sợi thần kinh, đau liên quan đến sự nhổ rễ, đau do bệnh lý đơn dây thần kinh tổn thương, đau do bệnh lý đa dây thần kinh, bệnh đau đỏ đầu chi, rối loạn đau cực kịch phát rối loạn đau cực phát (PEPD), hội chứng miệng bỏng; hội chứng đau trung ương do các tổn thương ở mức độ hệ thần kinh); tổn thương thần kinh do chấn thương, sự chèn ép hoặc bị kẹp dây thần kinh, vô cảm bẩm sinh với đau (CIP), rối loạn kinh nguyệt, bệnh đau đỏ đầu chi nguyên phát; bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên do HIV; đau dây thần kinh thẹn trong, tổn thương dây thần kinh cột sống, bệnh lý đa dây thần kinh hủy myelin viêm mạn tính (CIDP), hội chứng ống cổ tay hoặc bệnh lý thần kinh viêm mạch; hoặc
- chứng đau do viêm có nguồn gốc khác nhau được chọn từ:

  viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, rối loạn thấp khớp, viêm bao gân và bệnh gút, viêm gân vai hoặc viêm túi thanh mạc, viêm khớp do bệnh gút, và đau cơ dạng thấp, chứng tăng cảm giác đau nguyên phát, chứng tăng cảm giác đau thứ phát, loạn cảm đau nguyên phát, loạn cảm đau thứ phát, hoặc chứng đau khác do sự nhạy hóa trung ương gây ra; hội chứng đau vùng phức hợp, đau do viêm khớp mạn tính và các chứng đau dây thần kinh liên quan, chứng đau cấp tính, hoặc

chứng rung nhĩ được chọn từ:

- chứng rung nhĩ kịch phát, chứng rung nhĩ kéo dài, chứng rung nhĩ lâu năm, chứng rung nhĩ với suy tim, chứng rung nhĩ với bệnh van tim, hoặc chứng rung nhĩ với bệnh thận mạn tính.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến:

- (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau;
- đau do chấn thương; hoặc
- đau do các thủ thuật điều trị bệnh, thủ thuật y khoa hoặc nha khoa, tương ứng
- chứng rung nhĩ tự phát hoặc gây ra bởi (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh có liên quan;

được chọn từ:

  - đau mạn tính, cấp tính hoặc liên quan đến tiền phẫu thuật;
  - đau cấp tính, mạn tính hoặc liên quan đến hậu phẫu; hoặc
  - chứng rung nhĩ kịch phát, kéo dài hoặc lâu năm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

- đau mạn tính, cấp tính hoặc liên quan đến tiền phẫu thuật được chọn từ đau bệnh lý thần kinh hoặc đau bệnh lý thần kinh mạn tính, đau do viêm xương khớp mạn tính, đau răng hoặc chứng đau do viêm;
- đau cấp tính, mạn tính hoặc liên quan đến hậu phẫu được chọn từ đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau do điều trị thoát vị, đau do phẫu thuật ngực hoặc đau do phẫu thuật thẩm mỹ; hoặc
- chứng rung nhĩ được chọn từ kịch phát, kéo dài hoặc lâu đời.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

- chứng đau bệnh lý thần kinh hoặc đau bệnh lý thần kinh mạn tính được chọn từ bệnh lý thần kinh tiểu đường trung gian qua sợi nhỏ, bệnh lý thần kinh sợi nhỏ, bệnh lý thần kinh sợi nhỏ tự phát, bệnh lý thần kinh hoặc bệnh lý đa dây thần kinh đau do tiểu đường;
- chứng đau do viêm được chọn từ viêm xương khớp, đau đầu gối do viêm xương khớp mạn tính hoặc bệnh đa dây thần kinh hủy myelin viêm mạn tính; hoặc
- chứng rung nhĩ được chọn từ kịch phát, kéo dài hoặc lâu đời.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

chứng đau thần kinh ngoại biên, đau thần kinh trung ương, bệnh đau đỏ đầu chi di truyền (IEM), đau dây thần kinh sợi nhỏ (SFN), rối loạn đau cực phát (PEPD), bệnh lý thần kinh đau do tiểu đường, đau lưng dưới mạn tính, đau lưng do bệnh lý thần kinh, đau thần kinh lông, đau lưng dưới không đặc hiệu, đau đa xơ cứng, bệnh lý thần kinh liên quan đến HIV, đau dây thần kinh sau khi bị mắc bệnh ecpet, đau dây thần kinh sinh ba, đau mạn tính ở âm hộ, đau do chấn thương vật lý, đau do thủ thuật cắt chi sau, đau do u dây thần kinh, đau do chi ma, bệnh ung thư, độc tố, các tình trạng viêm mạn tính hoặc chứng rung nhĩ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp để điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị các hội chứng đau do viêm, mà bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược

dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) hoặc muối dược dụng của chúng; hoặc

- dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng

cho bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của:

- (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau;
- đau do chấn thương;
- đau do các thủ thuật điều trị bệnh (tức là, như y khoa hoặc nha khoa), tương ứng; hoặc
- chứng rung nhĩ kịch phát, kéo dài hoặc lâu năm;

mà bao gồm bước dùng lượng có hiệu quả điều trị của:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) hoặc muối dược dụng của chúng; hoặc
- dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng

cho bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị hoặc ức chế kênh natri đóng mở theo điện áp Nav1.8 ở đối tượng bao gồm bước dùng lượng có hiệu quả điều trị của:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con

tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) hoặc muối dược dụng của chúng; hoặc

- dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng

cho người cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

- chứng đau và/hoặc (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng liên quan đến chứng đau, tương ứng, được chọn từ:
    - đau mạn tính, cấp tính hoặc liên quan đến tiền hoặc trong phẫu thuật;
    - đau cấp tính, mạn tính hoặc liên quan đến hậu phẫu; hoặc
    - chứng rung nhĩ kịch phát, kéo dài hoặc lâu năm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

- chứng đau và/hoặc (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng liên quan đến chứng đau, tương ứng, được chọn từ:
    - đau bệnh lý thần kinh, đau bệnh lý thần kinh mạn tính, đau do viêm xương khớp mạn tính, đau răng hoặc chứng đau do viêm;
    - đau cấp tính, mạn tính hoặc liên quan đến hậu phẫu được chọn từ: đau do cắt bỏ chai phồng ngón chân cái, đau do điều trị thoát vị, đau do phẫu thuật ngực hoặc đau do phẫu thuật thẩm mỹ; hoặc
    - chứng rung nhĩ kịch phát, kéo dài hoặc lâu năm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị chứng đau mạn tính, cấp tính hoặc liên quan đến tiền phẫu thuật được chọn từ:

- chứng đau bệnh lý thần kinh hoặc đau bệnh lý thần kinh mạn tính được chọn từ bệnh lý thần kinh tiểu đường trung gian qua sợi nhỏ, bệnh lý thần kinh sợi nhỏ, bệnh lý thần kinh sợi nhỏ tự phát, bệnh lý thần kinh hoặc bệnh lý đa dây thần kinh đau do tiểu đường;
- chứng đau do viêm được chọn từ chứng đau do viêm xương khớp, đau đầu gối do viêm xương khớp mạn tính hoặc bệnh đa dây thần kinh hủy myelin viêm mạn tính; hoặc
- chứng rung nhĩ được chọn từ kịch phát, kéo dài hoặc lâu đời.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

- chứng đau bệnh lý thần kinh và/hoặc (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, tương ứng, bao gồm bước dùng lượng có hiệu quả điều trị của:
  - hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) hoặc muối dược dụng của chúng; hoặc
  - dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng

cho bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị:

chứng đau thần kinh ngoại biên, đau thần kinh trung ương, bệnh đau đỏ đầu chi di truyền (IEM), đau dây thần kinh sợi nhỏ (SFN), rối loạn đau cực phát (PEPD), bệnh lý thần kinh đau do tiểu đường, đau lưng dưới mạn tính, đau lưng do bệnh lý thần kinh, đau thần kinh lông, đau lưng dưới không đặc hiệu, đau đa xơ cứng, bệnh lý thần kinh liên quan đến HIV, đau dây thần kinh sau khi bị mắc bệnh ecpet, đau dây thần kinh sinh ba, đau mạn tính ở âm hộ, đau do chấn thương vật lý, đau do thủ thuật cắt chi sau, đau do u dây thần kinh, đau do chi ma, bệnh ung thư, độc tố, các tình trạng viêm mạn tính hoặc chứng rung nhĩ.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến:

- (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị các hội chứng trung gian bởi chứng đau do viêm, hoặc
- các phương pháp điều trị và làm giảm mức độ nghiêm trọng của:
    - (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, như đau do nhiều loại bệnh khác nhau gây ra như được xác định ở đây trong toàn bộ bản mô tả này;
    - đau do chấn thương;
    - đau do các thủ thuật điều trị bệnh (tức là, như y khoa hoặc nha khoa), tương ứng; hoặc
    - chứng rung nhĩ tự phát hoặc gây ra bởi (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh có liên quan;

mà bao gồm bước dùng lượng có hiệu quả điều trị của:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) hoặc muối dược dụng của chúng; hoặc

- dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị các rối loạn được mô tả ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất các hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong trị liệu như được mô tả ở đây hoặc được hiểu biết thông thường trong lĩnh vực.

Như được sử dụng ở đây, "điều trị" liên quan đến tình trạng bệnh có nghĩa là:

(1) để cải thiện hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng bệnh;

(2) để cản trở:

(a) một hoặc nhiều điểm của thác sinh học mà dẫn đến hoặc chịu trách nhiệm cho tình trạng bệnh; hoặc

(b) một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng bệnh,

(3) để làm giảm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng hoặc các tác động liên quan đến tình trạng bệnh; hoặc

(4) để làm chậm sự tiến triển của tình trạng bệnh hoặc một hoặc nhiều biểu hiện sinh học của tình trạng bệnh.

Như được đề cập ở trên, “điều trị” tình trạng bệnh bao gồm việc ngăn ngừa tình trạng bệnh. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rằng "sự ngăn ngừa" không phải là thuật ngữ tuyệt đối.

Trong y khoa, “sự ngăn ngừa” được hiểu là để chỉ việc dùng trong phòng ngừa của dược chất để về cơ bản làm giảm bớt khả năng hoặc mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh hoặc sự biểu hiện sinh học của nó, hoặc để trì hoãn sự khởi phát của tình trạng bệnh hoặc sự biểu hiện sinh học của nó.

Như được sử dụng ở đây, "lượng có hiệu quả" và "lượng có hiệu quả điều trị" được sử dụng thay thế cho nhau. Lượng có hiệu quả liên quan đến hợp chất theo sáng chế nghĩa là lượng của hợp chất đủ để điều trị tình trạng bệnh của bệnh nhân, nhưng đủ thấp để tránh các tác dụng phụ nghiêm trọng (ở tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý) trong phạm vi quyết định y tế hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, lượng có hiệu quả của hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế hoặc dược phẩm tương ứng của chúng sẽ thay đổi với:

- hợp chất cụ thể được chọn (ví dụ, xem xét đến hoạt lực, hiệu quả và thời gian bán hủy của hợp chất);
- đường dùng được chọn;
- tình trạng bệnh được điều trị; mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị; tuổi, kích cỡ, cân nặng, và tình trạng thể chất của bệnh nhân được điều trị;
- tiền sử y khoa của bệnh nhân đang được điều trị;
- khoảng thời gian điều trị; bản chất của trị liệu đồng thời;
- Hiệu quả trị liệu mong muốn;
- các yếu tố tương tự; và

có thể được xác định thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất hoặc các muối dược dụng theo sáng chế hoặc các dược phẩm tương ứng của chúng để hữu dụng là các chất ức chế các kênh natri đóng mở theo điện áp.

Theo một khía cạnh, các hợp chất hoặc các muối dược dụng theo sáng chế hoặc các dược phẩm tương ứng của chúng là các chất ức chế của Nav1.8 và do đó, không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, các hợp chất và các chế phẩm đặc biệt hữu dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn trong đó sự hoạt hóa hoặc sự tăng hoạt tính của Nav1.8 có liên quan đến bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn. Khi sự hoạt hóa hoặc sự tăng hoạt tính

của Nav1.8 có liên quan đến bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn này cũng có thể được đề cập đến là "bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn được trung gian bởi Nav1.8".

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn trong đó sự hoạt hóa hoặc sự tăng hoạt tính của Nav1.8 có liên quan đến trạng thái bệnh. Hoạt tính của hợp chất được sử dụng trong sáng chế ở dạng chất ức chế Nav1.8 có thể được phân tích theo các phương pháp được mô tả thông thường ở phần Ví dụ ở đây, hoặc theo các phương pháp sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến (các) phương pháp điều trị, (các) sử dụng trong trị liệu, (các) hợp chất để sử dụng trong sản xuất thuốc và/hoặc để điều trị hoặc ức chế kênh natri đóng mở theo điện áp Nav1.8 ở đối tượng bao gồm bước dùng lượng có hiệu quả điều trị của:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) hoặc muối dược dụng của chúng; hoặc
- dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng

cho người cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của chứng đau mạn tính, đau do bệnh gút, đau bệnh lý thần kinh, chứng đau cơ và xương, đau cấp tính, chứng đau do viêm, đau do ung thư, đau tự phát, đa xương khớp, hội chứng teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth syndrome), chứng không tự chủ hoặc chứng loạn nhịp tim ở đối tượng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của chứng đau do bệnh gút, trong đó đau do bệnh gút bao gồm đau do

bệnh viêm ruột, đau do bệnh Crohn hoặc đau do viêm bàng quang kẽ ở đối tượng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của đau bệnh lý thần kinh, trong đó đau bệnh lý thần kinh bao gồm đau dây thần kinh sau khi mắc bệnh ecpet, đau dây thần kinh do tiểu đường, đau bệnh lý thần kinh cảm ứng liên quan đến HIV, đau dây thần kinh sinh ba, hội chứng miệng bỏng, đau sau thủ thuật cắt cụt, đau ma, đau do u dây thần kinh, u dây thần kinh chấn thương, u dây thần kinh Morton; tổn thương kẹp dây thần kinh, hẹp cột sống, hội chứng ống cổ tay, đau do rễ con, đau thần kinh hông; tổn thương do nhổ dây thần kinh, tổn thương nhổ tùng thần kinh cánh tay; hội chứng đau vùng phức hợp, đau dây thần kinh do điều trị dược chất gây ra, đau dây thần kinh do hóa trị liệu ung thư, đau dây thần kinh do liệu pháp kháng retrovirut; đau do tổn thương cột sống, bệnh lý thần kinh sợi nhỏ tự phát, bệnh lý thần kinh giao cảm tự phát hoặc chứng đau đầu tự trị dây thần kinh sinh ba ở đối tượng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của chứng đau cơ và xương, trong đó chứng đau cơ và xương bao gồm đau do viêm xương khớp, đau lưng, đau do lạnh, đau do bỏng hoặc đau răng ở đối tượng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của chứng đau do viêm, trong đó chứng đau do viêm bao gồm đau do viêm khớp dạng thấp hoặc đau mạn tính ở âm hộ ở đối tượng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của đau tự phát, trong đó đau tự phát bao gồm đau do cơ xơ hóa ở đối tượng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được dùng đồng thời với, trước, hoặc sau khi điều trị bằng hợp chất hoặc dược phẩm.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của đau cấp tính, chứng đau mạn tính, đau bệnh lý thần kinh, chứng đau do viêm, viêm khớp, đau nửa đầu, đau đầu từng cơn, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do nhiễm bệnh ecpet, đau dây thần kinh nói chung, động kinh, các tình trạng động kinh, các rối loạn thoái hóa thần kinh, các rối loạn tâm thần, chứng lo âu, trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, loạn lực cơ, chứng loạn nhịp tim, rối loạn vận động, rối loạn thần kinh nội tiết, chứng mất điều, đa xương khớp, hội chứng ruột kích thích, chứng mất tự chủ, đau nội tạng, đau do viêm xương khớp, đau dây thần kinh sau nhiễm bệnh ecpet, bệnh lý thần kinh do tiểu đường, đau rễ con, đau thần kinh hông, đau lưng, đau đầu, đau cổ, đau nặng, đau dai dẳng, đau do thụ cảm đau, đau đột ngột, đau sau phẫu thuật, đau do ung thư, đột quỵ, thiếu máu não, chấn thương sọ não, xơ cứng teo cơ bên, đau thắt ngực do căng thẳng, đau thắt ngực do tập thể dục, đánh trống ngực, tăng huyết áp hoặc nhu động dạ dày-ruột bất thường.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của đau do ung thư xương đùi; đau xương mạn tính không ác tính; viêm khớp dạng thấp; viêm xương khớp; hẹp cột sống; đau lưng dưới bệnh lý thần kinh; hội chứng đau cân cơ; đau cơ xơ hóa; đau khớp thái dương-hàm; đau nội tạng mạn tính, đau bụng; đau tụy; đau IBS; đau đầu mạn tính và cấp tính; đau nửa đầu; đau đầu căng cơ, bao gồm, đau đầu từng cơn; đau bệnh lý thần kinh mạn tính và cấp tính, đau dây thần kinh sau nhiễm bệnh ecpet; bệnh lý thần kinh do tiểu đường; bệnh lý thần kinh liên quan đến HIV; đau dây thần kinh sinh ba; bệnh lý thần kinh teo cơ Mác; các bệnh lý thần kinh thụ cảm di truyền; tổn thương dây thần kinh ngoại biên; u dây thần kinh đau; sự phóng điện gần và xa lạc vị; bệnh lý rễ thần kinh; đau bệnh lý thần kinh do hóa trị; đau bệnh lý thần kinh do xạ trị; đau sau cắt bỏ ngực; đau trung tâm; đau do tổn thương cột sống; đau sau đột quỵ; đau đồi thị; hội chứng đau vùng phức hợp; đau ma; đau khó chữa; đau cấp tính, đau sau phẫu thuật cấp tính; chứng đau cơ và xương cấp tính; đau khớp; đau lưng dưới cơ học; đau cổ; viêm gân; đau do chấn thương/luyện tập; đau nội tạng cấp; viêm thận bể thận; viêm ruột thừa; viêm túi mật; tắc ruột; thoát vị; đau ngực, đau tim; đau xương chậu, đau sỏi thận, đau sản cấp, đau đẻ chuyển dạ; đau do phẫu

thuật mở tử cung; viêm cấp, đau do bỏng và chấn thương; đau từng cơn cấp, lạc nội mạc tử cung; đau do bệnh zona cấp; bệnh thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm; viêm tụy cấp; đau đột ngột; đau miệng mặt bao gồm đau do viêm xoang, đau răng; đau đa xương khớp (MS); đau do trầm cảm; đau do bệnh phong; đau do bệnh Behcet; u mỡ đau; đau do viêm tĩnh mạch; đau do bệnh Guillain-Barre; đau chân và cử động ngón chân; hội chứng Haglund; bệnh đau đỏ đầu chi; đau do bệnh Fabry; bệnh bàng quang và sinh dục niệu, bao gồm, tiểu không tự chủ; bàng quang tăng hoạt; hội chứng đau bàng quang; viêm bàng quang kẽ (IC); viêm tuyến tiền liệt; hội chứng đau vùng phức hợp (CRPS), đau lan rộng typ I và typ II, đau cực phát, chứng ngứa, ù tai, hoặc đau thắt ngực.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị hoặc làm giảm nhẹ mức độ nghiêm trọng của đau bệnh lý thần kinh. Theo một khía cạnh, đau bệnh lý thần kinh được chọn từ đau dây thần kinh sau nhiễm bệnh ecpet, đau dây thần kinh do bệnh tiểu đường, đau bệnh lý thần kinh cảm ứng liên quan đến HIV, đau dây thần kinh sinh ba, hội chứng miệng bỏng, đau sau thủ thuật cắt cụt, đau ma, đau do u dây thần kinh, u dây thần kinh chấn thương, u dây thần kinh Morton, tổn thương kẹp dây thần kinh, hẹp cột sống, hội chứng ống cổ tay, đau do rễ con, đau thần kinh hông, tổn thương do nhổ dây thần kinh, nhổ tùng thần kinh cánh tay; hội chứng đau vùng phức hợp, đau dây thần kinh do điều trị dược chất gây ra, đau dây thần kinh do hóa trị liệu ung thư, đau dây thần kinh do liệu pháp kháng retrovirut; đau do tổn thương cột sống, bệnh lý thần kinh sợi nhỏ tự phát, bệnh lý thần kinh giao cảm tự phát hoặc chứng đau đầu tự trị dây thần kinh sinh ba ở đối tượng.

Sử dụng

Phác đồ điều trị cho việc dùng các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế hoặc các dược phẩm tương ứng theo sáng chế cũng có thể được dùng dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Lượng của hợp chất, dược phẩm, hoặc dạng liều dùng theo sáng chế được dùng có thể thay đổi trong phạm vi rộng để cung cấp ở dạng liều đơn vị ở lượng có hiệu quả dựa trên khối lượng cơ thể của bệnh nhân trên mỗi ngày để đạt được hiệu quả mong muốn và như được dựa trên chế độ sử dụng.

Phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất, các dược phẩm, hoặc các chế phẩm giải phóng có kiểm soát hoặc dạng liều có kiểm soát, mà được chứa ở lượng có hiệu quả để đạt được mục đích được dự tính. Trong khi nhu cầu của mỗi cá nhân thay đổi, sự xác định các khoảng tối ưu của các lượng có hiệu quả của mỗi thành phần là kỹ năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Theo một khía cạnh:

- các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) hoặc muối dược dụng của chúng; hoặc
- dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng,

theo sáng chế có thể được dùng bằng đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm cả đường dùng thuốc toàn thân và dùng tại chỗ.

Dùng theo đường toàn thân bao gồm đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường qua da, đường trực tràng, và dùng theo đường xông hít.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa để chỉ các đường dùng khác với đường ruột, đường qua da hoặc đường xông hít và điển hình bằng cách tiêm hoặc truyền. Dùng theo đường ngoài tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền tĩnh mạch, trong cơ, và dưới da.

Dùng theo đường xông hít để chỉ việc đưa vào trong phổi của bệnh nhân, được xông hít qua đường miệng hoặc qua đường mũi. Theo một khía cạnh, dược phẩm, chế phẩm phối chế dược lý, dạng liều hoặc chế độ dùng liều theo sáng chế được làm thích ứng để dùng bằng cách hít.

Dùng tại chỗ bao gồm áp dụng cho da cũng như dùng trong mắt, trong âm đạo, và trong mũi.

Sáng chế như được xác định ở đây và trong toàn bộ bản mô tả có thể được sử dụng một lần hoặc theo chế độ dùng liều, trong đó số liều được dùng tại các khoảng cách thời gian thay đổi trong khoảng thời gian đã cho. Ví dụ, các liều có thể được dùng một, hai, ba, hoặc bốn lần mỗi ngày. Các liều có thể được dùng tới khi hiệu quả trị liệu mong muốn đạt được hoặc vô thời hạn để duy trì hiệu quả mong muốn này.

Các phác đồ dùng liều thích hợp đối với các hợp chất có có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế hoặc các dược phẩm tương ứng theo sáng chế phụ thuộc vào các đặc tính dược động học của hợp chất đó, như sự hấp thụ, sự phân bố, và thời gian bán hủy, mà có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, các phác đồ dùng liều thích hợp, bao gồm khoảng thời gian các phác đồ này được sử dụng, cho hợp chất theo sáng chế tùy thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh đang được điều trị, độ tuổi và tình trạng thể chất của bệnh nhân đang được điều trị, tiền sử y khoa của bệnh nhân đang được điều trị, bản chất của liệu pháp đồng thời, tác dụng trị liệu mong muốn, và các yếu tố tương tự trong sự hiểu biết và thông thạo của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng hiểu thêm rằng, phác đồ định liều thích hợp có thể cần sự điều chỉnh theo đáp ứng của từng bệnh nhân cụ thể với phác đồ định liều hoặc theo thời gian do bệnh nhân cụ thể cần thay đổi.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dạng liều dùng dạng lỏng qua đường uống. Các chất lỏng dùng qua đường uống như dung dịch, sirô và cồn ngọt có thể được điều chế ở dạng đơn vị liều sao cho lượng được cho chứa lượng đã định trước của hợp chất theo sáng chế. Các loại sirô được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất theo sáng chế trong dung dịch nước được tạo hương vị một cách thích hợp, trong khi các loại cồn ngọt được điều chế qua việc sử dụng tá dược lỏng là rượu không độc. Các huyền phù có thể được bào chế bằng cách phân tán hợp chất theo sáng chế trong tá dược lỏng không độc. Các chất làm hòa tan và các chất nhũ hóa như các rượu isostearyl etoxyl hóa

và các polyoxy etylen sorbitol ete, các chất bảo quản, các chất phụ gia hương liệu như dầu bạc hà hoặc các chất làm ngọt tự nhiên hoặc sacarin hoặc các chất làm ngọt nhân tạo khác, và các chất tương tự cũng có thể được bổ sung.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Các dược phẩm được làm thích hợp cho việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch tiêm vô trùng có nước và không có nước mà có thể chứa các chất chống oxy hóa, chất đệm, chất ổn định vi khuẩn và các chất tan mà tạo độ đẳng trương cho chế phẩm với máu của đối tượng tiếp nhận được dự tính; và các huyền phù vô trùng có nước và không có nước mà có thể bao gồm các chất tạo huyền phù và chất làm quánh. Các chế phẩm có thể được trình bày trong các vật chứa liều đơn vị hoặc đa liều, ví dụ ống thuốc tiêm hoặc lọ được bịt kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện được làm khô trong điều kiện đông lạnh (được đông khô) yêu cầu chỉ sự bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ nước để tiêm ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch và huyền phù tiêm tức thì có thể được điều chế từ bột, hạt và viên nén vô trùng.

Các hợp chất hoặc các muối dược dụng hoặc các dạng hỗ biến của chúng theo sáng chế hoặc các dược phẩm tương ứng của chúng như được xác định trong sáng chế có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường uống ở dạng chất tiêm, viên nang, viên nén, và hạt, và tốt hơn là, được dùng ở dạng chất tiêm.

Các chất mang khi được sử dụng làm chất tiêm là, ví dụ, nước cất, nước muối và loại tương tự, và bazơ và loại tương tự có thể được sử dụng để điều chỉnh độ pH.

Khi được sử dụng ở dạng viên nang, hạt hoặc viên nén, các chất mang có thể là các tá dược đã biết (ví dụ, tinh bột, lactoza, sucroza, canxi cacbonat, canxi phosphat và loại tương tự), chất gắn kết (ví dụ, tinh bột, gôm acacia, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, xenluloza kết tinh, và loại tương tự), chất làm trơn (ví dụ, magie stearat, đá talc và loại tương tự), và loại tương tự.

Cũng được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật là lượng tối ưu và khoảng cách của các liều dùng riêng rẽ của các hợp chất hoặc các muối dược dụng hoặc các dạng hỗ biến của chúng theo sáng chế hoặc các dược phẩm tương ứng của chúng như được xác định trong toàn bộ bản mô tả này sẽ được xác định theo bản chất và phạm vi của tình trạng đang được điều trị, dạng dùng, đường dùng và vị trí

dùng, và bệnh nhân cụ thể đang được điều trị, và mà trạng thái tối ưu này có thể được xác định bởi các kỹ thuật thông thường.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng sẽ nhận thấy rằng thời gian trị liệu tối ưu, tức là, số lượng liều của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế được dùng mỗi ngày trong số lượng ngày xác định, có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sử dụng khóa thử nghiệm xác định điều trị thông thường.

Lượng của các hợp chất hoặc các muối dược dụng hoặc các dạng hỗ biến của chúng theo sáng chế hoặc các dược phẩm tương ứng của chúng như được xác định trong toàn bộ bản mô tả này mà được yêu cầu để đạt được hiệu quả trị liệu sẽ, dĩ nhiên thay đổi với hợp chất cụ thể, đường dùng, đối tượng được điều trị, và rối loạn hoặc bệnh cụ thể đang được điều trị.

Phác đồ dùng liều thích hợp đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào đặc tính dược động học của hợp chất đó, như mức hấp thụ, sự phân bố, và thời gian bán thải, các yếu tố này có thể được xác định bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực.

Ngoài ra, phác đồ dùng liều thích hợp, bao gồm cả khoảng thời gian mà các phác đồ này được sử dụng, đối với hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, tuổi và tình trạng thể chất của bệnh nhân được điều trị, tiền sử y tế của bệnh nhân được điều trị, bản chất của liệu pháp điều trị đồng thời, tác dụng trị liệu mong muốn, và các yếu tố tương tự nằm trong phạm vi kiến thức và chuyên môn của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng hiểu thêm rằng, phác đồ định liều thích hợp có thể cần sự điều chỉnh theo đáp ứng của từng bệnh nhân cụ thể với phác đồ định liều hoặc theo thời gian do bệnh nhân cụ thể cần thay đổi.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế nói chung có thể được sử dụng ở dạng tiền dược chất. Như được sử dụng ở đây, "tiền dược chất" của hợp chất theo sáng chế là dẫn

xuất chức năng của hợp chất mà, dựa vào việc dùng cho bệnh nhân, cuối cùng giải phóng hợp chất theo sáng chế *in vivo*. Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm tiền dược chất có thể cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thực hiện một hoặc nhiều công việc sau đây:

(a) thay đổi sự khởi phát của hợp chất *in vivo*;

(b) thay đổi khoảng thời gian hoạt động của hợp chất *in vivo*;

(c) thay đổi sự vận chuyển hoặc phân bố của hợp chất *in vivo*;

(d) thay đổi khả năng hòa tan của hợp chất *in vivo*; và

(e) khắc phục tác dụng phụ hoặc khó khăn khác gặp phải với hợp chất.

Các dẫn xuất chức năng điển hình được sử dụng để bào chế tiền dược chất bao gồm sự cải biến của hợp chất mà được tách bằng hóa học hoặc enzym *in vivo*. Các cải biến như vậy, mà bao gồm việc điều chế các phosphat, amit, este, thioeste, cacbonat, và carbamat, cũng đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong liệu pháp y khoa, cụ thể là trong các bệnh như được xác định trong trong toàn bộ bản mô tả này, như:

- (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau, như đau do nhiều loại bệnh khác nhau gây ra;
- đau do chấn thương; hoặc
- đau do các thủ thuật điều trị bệnh (tức là, như y khoa hoặc nha khoa), v.v.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có Công thức I hoặc muối dược dụng của nó trong bào chế thuốc để điều trị các bệnh đã nêu trước đó được xác định trên đây và như được xác định trong toàn bộ bản mô tả này.

Các liều của các hợp chất hoạt tính dược lý theo sáng chế trong đơn vị liều dùng dược lý như được mô tả trên đây sẽ là ở lượng có hiệu quả, không độc tốt hơn là được chọn từ khoảng là 0,001 - 100 mg/kg hợp chất hoạt tính, tốt hơn là 0,001 - 50 mg/kg. Khi điều trị cho người bệnh cần điều trị ức chế Nav1.8, liều được chọn được dùng tốt hơn là từ 1-6 lần mỗi ngày, qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các dạng được ưu tiên của việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng tại chỗ, qua trực tràng, qua

da, bằng cách tiêm và liên tục bằng cách truyền. Các đơn vị liều dùng qua đường uống để dùng cho người tốt hơn là chứa từ 0,05 đến 3500 mg hợp chất hoạt tính. Việc dùng qua đường uống, mà sử dụng các liều thấp hơn, được ưu tiên. Dùng ngoài đường tiêu hóa, tại các liều cao, tuy nhiên, cũng có thể được dùng khi an toàn và thuận tiện cho bệnh nhân.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa từ 0,5 đến 1.000 mg hợp chất có Công thức (X) hoặc muối dược dụng của nó và từ 0,5 đến 1.000 mg tá dược dược dụng.

Các liệu pháp kết hợp và việc sử dụng chúng để trị liệu

Nói chung, sáng chế đề cập đến các liệu pháp kết hợp, các phương pháp, các hợp chất để sử dụng trong hoặc các sử dụng, trong đó bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị được điều trị bằng một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung được dùng đồng thời với, trước, hoặc sau khi điều trị bằng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X) và Công thức (I) đến (III) (tức là, các công thức con tương ứng được kết hợp được xác định ở đây), tương ứng, hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng (tức là, bao gồm các công thức con, như được xác định trên đây) theo sáng chế hoặc dược phẩm tương ứng của chúng.

Các chất dược tính hoặc chất trị liệu, khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất, hoặc các dược phẩm theo sáng chế, có thể được sử dụng hoặc được dùng, ví dụ, ở các lượng liều dùng được đề cập trong Từ điển tân dược thế giới (Physicians' Desk Reference - PDR) hoặc theo cách khác như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Trong ngữ cảnh của bản mô tả này, thuật ngữ "đồng thời" khi đề cập đến việc dùng đồng thời các dược chất thích đáng nghĩa là tại cùng một thời điểm chính xác, như là trường hợp, ví dụ theo các phương án trong đó các dược chất được kết hợp trong một chế phẩm đơn. Theo các khía cạnh hoặc các phương án khác, "đồng thời" có thể có nghĩa là một dược chất được dùng trong thời gian ngắn sau một thời gian ngắn khác, trong đó "thời gian ngắn" nghĩa là khoảng thời gian mà cho phép các dược chất để có tác dụng hiệp đồng được dự tính của chúng.

Từ những điều nêu trên, sáng chế cũng đề cập đến liệu pháp kết hợp, mà có thể được bao gồm việc dùng đồng thời hoặc đồng sử dụng, hoặc sử dụng nối tiếp của sự kết hợp các hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế với dược chất hoạt tính hoặc chất trị liệu khác, như mà bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: Axetaminophen, axit Axetylsalixylic, chất ức chế Nav1.7, chất ức chế Nav1.9, chất chống trầm cảm (tức là như, nhưng không bị giới hạn ở duloxetin hoặc amitriptylin), chất chống co giật (tức là như, nhưng không bị giới hạn ở pregabalin và gabapentin), chất gây nghiện nhóm opiat (tức là, như, nhưng không bị giới hạn ở hydrocodon; codein; morphin, oxycodon, oxymorphon, fentanyl, và loại tương tự), v.v.; và trong đó việc sử dụng những loại trên, tương ứng, cũng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo một khía cạnh, các chất ức chế Nav1.7 thích hợp hoặc chất ức chế Nav1.9 để sử dụng trong sáng chế, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các chất ức chế Nav1.7 hoặc chất ức chế Nav1.9 đã biết trong lĩnh vực hóa.

Ví dụ khác về liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc kết hợp các liều dưới mức trị liệu của axetaminophen hoặc axit axetylsalixylic với các liều dưới mức trị liệu của chất ức chế Nav1.8 dùng qua đường uống, như các hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây, nên các hoạt động hiệp đồng của các chất này cung cấp sự giảm đau đủ nhưng giảm đặc tính tác dụng phụ và các nguy cơ liên quan đến việc sử dụng liều trị liệu của các chất này ở dạng liệu pháp đơn.

Trong ví dụ khác của liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc kết hợp các liều dưới mức trị liệu của chất đối kháng thụ thể opioit dùng đường uống với các liều dưới mức trị liệu của chất ức chế Nav1.8 nên các hoạt động hiệp đồng của các chất này cung cấp sự giảm đau đủ, nhưng giảm các đặc tính tác dụng phụ và các nguy cơ liên quan đến việc sử dụng liều trị liệu của các chất này ở dạng liệu pháp đơn.

Theo khía cạnh khác nữa, ví dụ về liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc điều trị ban đầu với chế phẩm ức chế $Na_v1.8$ trùng trong tĩnh mạch hoặc ngoài đường tiêu hóa để đạt được mức độ giảm đau nhanh, mà sau đó là sự điều trị bằng chế phẩm ức chế $Na_v1.8$ đường uống để duy trì sự giảm đau lâu dài hơn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế để chỉ liệu pháp kết hợp cho điều trị:

- (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau;

- đau do chấn thương; hoặc
- đau gây ra bởi (các) thủ thuật điều trị y khoa hoặc nha khoa;

mà bao gồm việc dùng đồng thời, đồng sử dụng, hoặc dùng nối tiếp sự kết hợp hiệu quả trị liệu của (các) thành phần:

- [a] hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (X), bao gồm Công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng; hoặc
- [b] dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng của chúng; và
- [c] dược chất hoạt tính hoặc các chất trị liệu được chọn từ:
    - Axetaminophen;
    - Axit Axetylsalixylic;
    - Chất ức chế Na_v 1.7;
    - Chất ức chế Na_v 1.9;
    - Các chất chống trầm cảm
    - Các chất chống co giật hoặc
    - Chất gây nghiện nhóm Opiat;

cho bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến liệu pháp kết hợp, trong đó mỗi thành phần của sự kết hợp này cho các mục đích trị liệu có thể được dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch hoặc ngoài đường tiêu hóa hoặc trong các sự kết hợp của chúng.

Các khía cạnh khác, cũng để chỉ rằng một thành phần của sự kết hợp nêu trên có thể được dùng ở các liều dùng dưới mức trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế để chỉ liệu pháp kết hợp, trong đó:

- mỗi thành phần của sự kết hợp điều trị có thể, nhưng không bị giới hạn ở:
  - được dùng bởi việc dùng đồng thời, đồng sử dụng, hoặc sử dụng nối tiếp; và/hoặc
  - bởi các đường dùng giống hoặc khác nhau hoặc các sự kết hợp các đường dùng;

  trong đó:

  mỗi đường dùng giống hoặc khác nhau hoặc các sự kết hợp của các đường dùng được chọn từ dùng qua đường uống, trong tĩnh mạch hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến liệu pháp kết hợp, mà sử dụng các chất gây nghiện nhóm opiat mà được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở hydrocodon; codein; morphin, oxycodon, oxymorphon hoặc fentanyl và loại tương tự.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến liệu pháp kết hợp, mà sử dụng các chất chống trầm cảm được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở duloxetin hoặc amitriptylin và loại tương tự.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến liệu pháp kết hợp, mà sử dụng các chất chống co giật được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở pregabalin và gabapentin và loại tương tự.

Theo khía cạnh khác, mỗi chất hoạt tính hoặc chất trị liệu như được xác định ở đây, được dùng ở các liều dưới mức trị liệu. Ví dụ, các chất hoạt tính hoặc chất trị liệu, như, nhưng không bị giới hạn ở, axetaminophen hoặc axit tylsalixylic, tương ứng có thể được sử dụng ở các liều dưới mức trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến liệu pháp kết hợp cho các mục đích như được xác định trên đây và trong toàn bộ bản mô tả, mà bao gồm việc dùng đồng thời hoặc đồng sử dụng, hoặc sử dụng nối tiếp của sự kết hợp có hiệu quả trị liệu của:

[a] (các) liều dưới mức trị liệu của chất ức chế Na_V 1.8 dùng đường miệng theo sáng chế, tức là, hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (I) hoặc muối dược dụng hoặc

dạng hỗ biến tương ứng của chúng; hoặc dược phẩm tương ứng của chúng;

[b] các liều dưới mức trị liệu của chất đối kháng thụ thể opioit dùng đường miệng;

cho bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

Theo khía cạnh khác theo sáng chế, các hoạt động hiệp đồng của sự kết hợp của:

[a] (các) liều dưới mức trị liệu của chất ức chế Na_v 1.8 hoặc hợp chất theo sáng chế hoặc như được xác định ở đây; và

[b] (các) liều dưới mức trị liệu của chất đối kháng thụ thể opioit hoặc hợp chất theo sáng chế hoặc như được xác định ở đây

cung cấp sự giảm đau và làm giảm các tác dụng phụ và nguy cơ liên quan đến việc sử dụng (các) liều trị liệu của mỗi chất trong số các chất trên đây riêng lẻ hoặc riêng rẽ ở dạng liệu pháp đơn hoặc các liệu pháp đơn, tương ứng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến liệu pháp kết hợp cho mục đích như được xác định trên đây và trong toàn bộ bản mô tả, mà bao gồm việc dùng nối tiếp của sự kết hợp có hiệu quả trị liệu của:

[a] sự điều trị ban đầu để đạt được sự giảm đau nhanh với việc dùng trong tĩnh mạch hoặc ngoài đường tiêu hóa của hợp chất ức chế Na_v 1.8 hoặc muối dược dụng dạng hỗ biến tương ứng của chúng; hoặc dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng theo sáng chế hoặc như đã biết trong lĩnh vực; và

[b] sau đó là điều trị để duy trì mức độ giảm đau lâu dài hơn với hợp chất ức chế Nav1.8 dùng qua đường uống giống hoặc khác nhau hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến của nó hoặc dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý tương ứng theo sáng chế hoặc như đã biết trong lĩnh vực.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến liệu pháp kết hợp cho mục đích như được xác định trên đây và trong toàn bộ bản mô tả, mà bao gồm việc dùng nối tiếp của sự kết hợp có hiệu quả trị liệu của:

- [a] sự điều trị ban đầu để đạt được sự giảm đau nhanh với việc dùng trong tĩnh mạch hoặc ngoài đường tiêu hóa của:
    - hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (I) hoặc muối dược dụng hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng theo sáng chế; và/hoặc
    - dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý theo sáng chế; và
- [b] sau đó là sự điều trị để duy trì sự giảm đau lâu dài hơn với việc dùng qua đường uống của:
    - hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (I) hoặc muối dược dụng hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng; và/hoặc
    - dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến liệu pháp kết hợp cho mục đích như được xác định trên đây và trong toàn bộ bản mô tả, mà bao gồm việc dùng nối tiếp của sự kết hợp có hiệu quả trị liệu của:

[a] điều trị ban đầu để đạt được sự giảm đau nhanh với việc dùng trong tĩnh mạch hoặc ngoài đường tiêu hóa của dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý theo sáng chế; và

[b] sau đó là điều trị để duy trì mức giảm đau lâu dài hơn bằng dùng qua đường miệng dược phẩm hoặc chế phẩm phối chế dược lý theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (I) hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng; hoặc

- dược phẩm tương ứng của chúng

để sử dụng trong trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến:

- hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được bộc lộ ở đây, bao gồm Công thức (I) hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng; hoặc
- dược phẩm tương ứng của chúng

để sử dụng trong liệu pháp kết hợp để điều trị:

- (các) bệnh, (các) rối loạn hoặc (các) tình trạng bệnh liên quan đến đau;
- đau do chấn thương; hoặc
- đau gây ra bởi (các) thủ thuật điều trị y khoa hoặc nha khoa;

cho bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế cũng đề cập đến liệu pháp kết hợp như được mô tả ở đây, mà bao gồm chế phẩm, dạng liều hoặc chế phẩm phối chế dược lý được tạo thành từ sự kết hợp hoặc hỗn hợp hiệp đồng của các hợp chất theo sáng chế, các chế phẩm, dạng liều hoặc chế phẩm phối chế dược lý giải phóng có kiểm soát tương ứng, mà có thể bao gồm dược chất hoạt tính hoặc chất trị liệu hoặc các chất trị liệu khác như các loại được mô tả ở đây và tùy ý bao gồm chất mang, chất pha loãng hoặc chất bổ trợ dược dụng. Hơn nữa, trong chế phẩm kết hợp, dạng liều hoặc dạng phối chế kết hợp được nêu trên này, mỗi trong số các thành phần dược chất hoạt tính được chứa ở các lượng có hiệu quả trị liệu và liều dùng có tác dụng hiệp đồng.

Các Ví dụ được nêu dưới đây là minh họa cho sáng chế và không nhằm để giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không dự định giới hạn

phạm vi bảo hộ của sáng chế, mà đúng hơn là cung cấp hướng dẫn cho người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực để điều chế và sử dụng hợp chất, dược phẩm và phương pháp theo sáng chế.

Trong khi các khía cạnh hoặc phương án cụ thể của sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rằng các thay đổi và cải biến khác nhau có thể được thực hiện mà không tách khỏi phạm vi của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng sẽ hiệu rằng các phương pháp tinh chế (sử dụng các chất điều biến axit hoặc bazơ) hoặc các quy trình xử lý hợp chất (sử dụng các điều kiện axit hoặc bazơ) có thể dẫn đến sự tạo thành muối của hợp chất tiêu đề (ví dụ, axit hydrobromic, axit formic, axit hydrocloric, axit trifloaxetic, hoặc các muối amoniac của hợp chất tiêu đề). Sáng chế được dự tính để bao hàm các muối này.

Sinh học và các thử nghiệm sinh học

Các hợp chất 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on là chất ức chế $Na_v1.8$ hoặc các muối dược dụng của chúng, hữu dụng để điều trị chứng đau, rối loạn hoặc các tình trạng đau, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh liên quan đến đau hoặc đau gây ra bởi bệnh, tương ứng, như các loại được xác định trong toàn bộ bản mô tả này.

Hoạt tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm thích hợp, như các thử nghiệm đo sự ức chế và các thử nghiệm đánh giá khả năng của hợp chất trong việc ức chế kênh natri đóng mở theo hiệu điện thế Na_v 1.8 *in vitro* hoặc ở các mô hình động vật bị nhiễm trùng.

Ví dụ thử nghiệm sinh học 1:

Các tế bào thận phôi người 2993 (HEK293) biểu hiện $Na_v1.8$ người, $Na_v\beta1$ và TREK1 người (HEK293-$Na_v1.8$) được sinh trưởng tại 37°C, 5% CO_2 trong các bình 150cm^2. HEK293-$Na_v1.8$ được cấy chuyển mỗi 2-3 ngày khi độ hợp lưu đạt đến 80 – 90 % vào trong các bình nuôi cấy tế bào T175.

Đánh giá dược lý học của chất theo sáng chế được thực hiện sử dụng HEK293-Nav1.8 kết hợp với thử nghiệm được phát triển trên hệ thống điện sinh lý QPatch 48 HTX. HEK293-$Na_v1.8$ được điều chế vào ngày sử dụng bằng cách loại bỏ môi trường

nuôi cấy, rửa trong DPBS, bổ sung Accutase (2ml để phủ bề mặt, hút ra 1ml sau đó 1,5 phút tại 37°C) sau đó bổ sung CHO-SFM II để dừng sự phân hủy enzym và để thu được huyền phù của 3 x 10^6 tế bào/mL.

Chất theo sáng chế được điều chế trong dung dịch ngoại bào của thành phần sau đây (theo mM) NaCl 145, KCl 4, $CaCl_2$ 2, MgCl 2, HEPES 1, Glucoza 10, pH 7,4 với nồng độ mol thẩm áp NaOH là 300 mOsM/L. Dung dịch nội bào được sử dụng gồm thành phần sau đây (theo mM) CsF 115, CsCl 20, NaCl 5, EGTA 10, HEPES 10, Sucrosza 20, pH 7,2 với nồng độ mol thẩm áp CsOH là 310 mOsm/L.

Sử dụng chế độ kẹp điện áp ở hệ thống QPatch 48 HTX, quy trình điện áp ở trạng thái bất hoạt một nửa ($V_{1/2}$) được sử dụng để xác định hoạt tính dược lý học của sáng chế tại các kênh ion $Na_v1.8$. Quy trình $V_{1/2}$ được sử dụng với các bước điện áp sau đây: điện áp giữ là -100 mV được thiết lập sau đó là bước điện áp 20 mili giây đến 0 mV (P1), sau đó là bước điện áp bất hoạt tại -46 mV trong 8 giây, sau đó là bước đến -100 mV trong 2 mili giây, trước bước 20 mili giây đến 0mV (P2) trước khi trở lại điện áp giữ là -100 mV. Quy trình điện áp này được lặp lại tại tần số là 0,07Hz., độ lớn dòng được định lượng tại bước P2 trong toàn bộ quá trình ghi. Sự ức chế biên độ dòng được đo với sáng chế được phân tích bằng cách làm khít đường cong đáp ứng liều 6-8 điểm cho phép xác định nồng độ ức chế năm mươi phần trăm (IC_{50}). Bên trong phần mềm QPatch HTX, dòng P2 được chuẩn hóa theo các phép đo được thực hiện tại đường cơ sở sau hợp chất và sau hợp chất đối chứng dương và làm khít với phương trình sau đây:

$$n.I_{CPD} = Dòng\ được\ chuẩn\ hóa = \frac{(Đầu\ vào - Đường\ cơ\ sở)}{(Đáp\ ứng\ đầy\ đủ - Đường\ cơ\ sở)}$$

Để đánh giá sự giảm dòng trong thời gian thí nghiệm, các giếng chỉ chứa tá dược lỏng được sử dụng và dòng được chuẩn hóa với chỉ tá dược ($n.I_{VEH}$) được xác định. Để hiệu chỉnh sự đáp ứng hợp chất đối với sự giảm, các dòng được hiệu chỉnh theo công thức sau đây:

$$n.I_{RD\_Hiệu\ chỉnh} = \frac{(n.I_{CPD} - n.I_{VEH})}{(1 - n.I_{VEH})}$$

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm đối với hoạt tính chống lại các kênh natri Nav1.8 trong thử nghiệm trên đây.

Các hợp chất trong các Ví dụ được thử nghiệm, trong ít nhất một muối hoặc dạng bazo tự do làm ví dụ, nói chung theo thử nghiệm các kênh natri Nav1.8 trên đây và trong ít nhất một lần chạy thử nghiệm được thể hiện là giá trị pIC50, hoặc trong tập hợp gồm hai hoặc nhiều lần chạy thử nghiệm được thể hiện là giá trị pIC50 trung bình, của: ≥ 5,1 chống lại các kênh natri Nav1.8.

Các hợp chất của Ví dụ 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 24 to 27, 29 to 32, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 49, 53, 54, 55, 59, 62, 80, 84, 86, 94, 100, 124, 125, 133, 135, 136, 151, 163, 186, 195, 197, 202, 204, 208, 211, 217, 219, 220, 222, 223, 224, 229, 232, 235, 236, 237, 238, 248, 249, 250 to 253, 255, 258 to 264, 266, 267, 272 to 276, 282, 284, 285, 286, 287, 289, 291 và 295 nói chung được thử nghiệm theo thử nghiệm kênh natri Nav1.8 trên đây và trong ít nhất một tập hợp các lần chạy thử nghiệm được thể hiện là giá trị pIC50 trung bình: ≥ 5,1 và ≤ 6,1 chống lại Nav1.8.

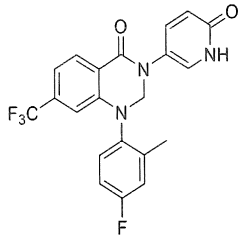
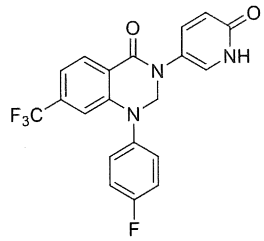
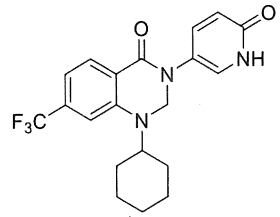
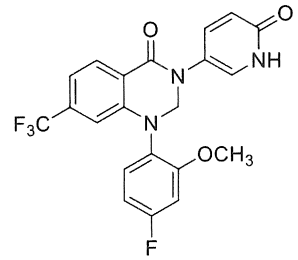
Các hợp chất của các ví dụ 4, 11, 12, 16, 21, 23, 28, 34, 36, 40, 43, 50, 58, 67, 68, 71, 75, 77, 78, 82, 88, 92, 102, 113, 118, 119, 121, 127, 128, 130, 132, 134, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 149, 154, 155, 156, 157, 164, 165, 169, 174, 175, 179, 181, 183, 196, 199, 206, 209, 210, 213, 215, 216, 218, 221, 239, 241, 243, 254, 265, 268, 270, 277, 280, 281, 283, 288, 290, 292, 293 và 299 nói chung được thử nghiệm theo thử nghiệm kênh natri Nav1.8 trên đây và trong ít nhất một tập hợp các lần chạy thử nghiệm được thể hiện ở giá trị pIC50 trung bình: ≥ 6,2 và ≤ 6,9 chống lại NAV1.8.

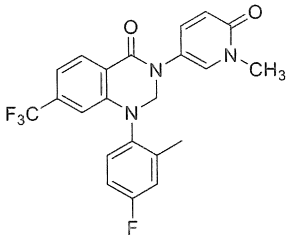
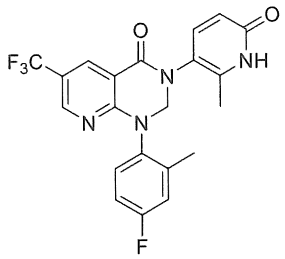
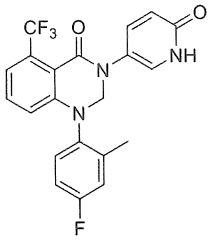
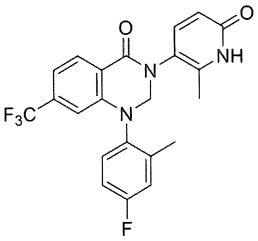
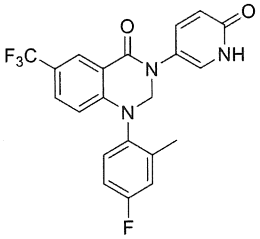
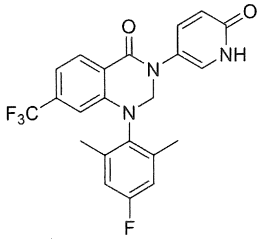
Các hợp chất của các Ví dụ 33, 35, 47, 48, 51, 52, 56, 57, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 74, 76, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 90, 91, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 101,103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 126, 129, 131, 137, 138, 139, 142, 143, 148, 150, 152, 153, 158, 159, 160, 161, 162, 166, 167, 168, 170, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 180, 182, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 198, 200, 201, 203, 205, 207, 212, 214, 225, 226, 227, 230, 231, 233, 234, 240, 242, 244, 245, 246, 247, 256, 257, 269, 271, 278, 279, 294, 296, 297 và 298 nói chung được thử nghiệm theo thử nghiệm kênh natri Nav1.8 trên đây và trong ít nhất một tập hợp các lần chạy thử nghiệm được thể hiện là giá trị pIC50 trung bình: ≥ 7,0

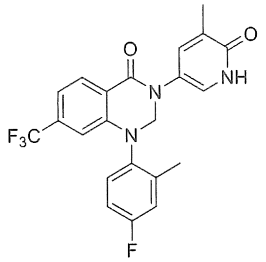
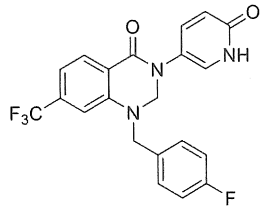
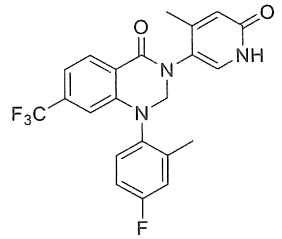
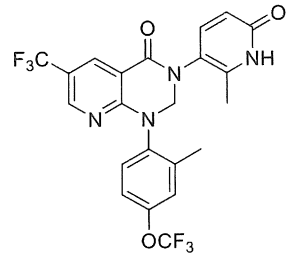
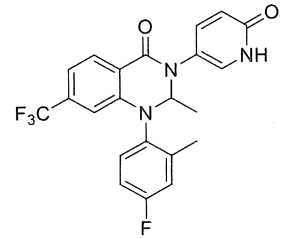
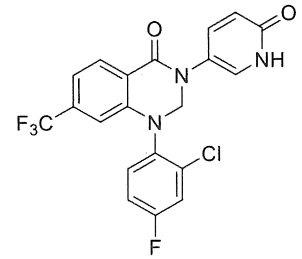
chống lại Nav1.8.

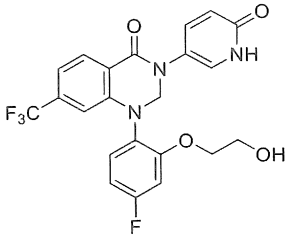
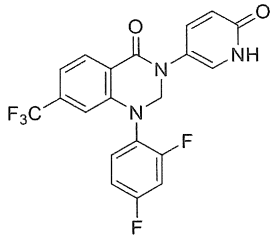
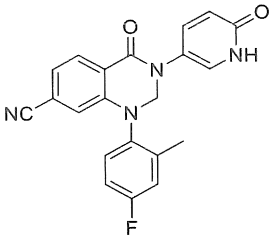
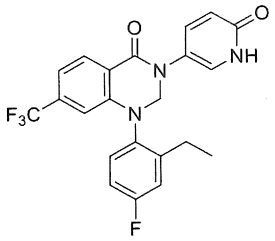
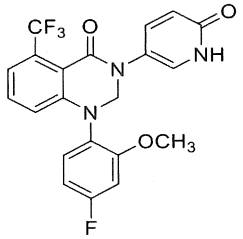
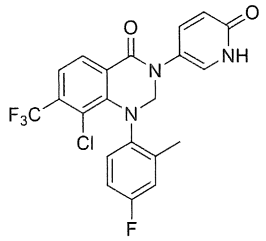
Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm, trong ít nhất một muối hoặc dạng bazơ tự do được làm ví dụ, nói chung theo thử nghiệm kênh natri Nav1.8 trên đây và trong ít nhất một lần chạy thử nghiệm được thể hiện là giá trị pIC50, hoặc trong tập hợp gồm hai hoặc nhiều lần chạy thử nghiệm được thể hiện là giá trị pIC50 trung bình được chỉ ra trong Bảng 1 và Bảng 2 dưới đây.

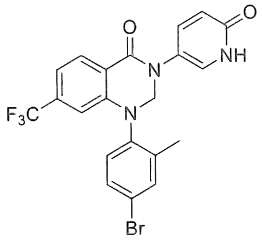
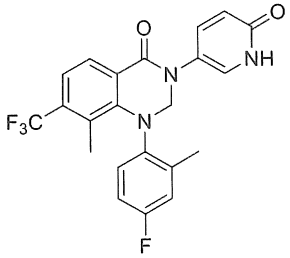
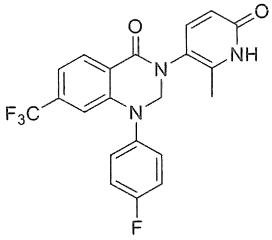
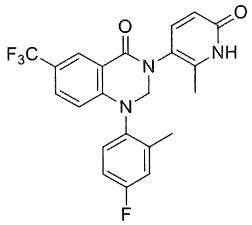
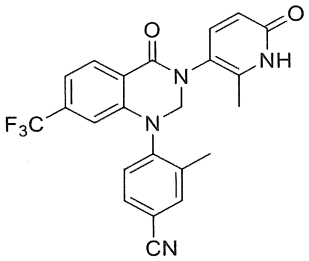
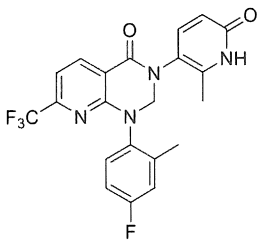
Bảng 1

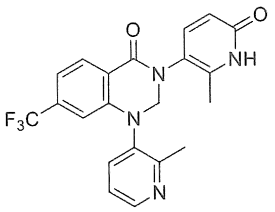
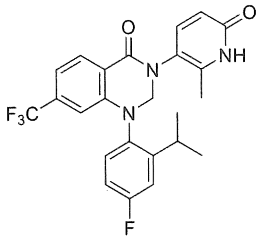
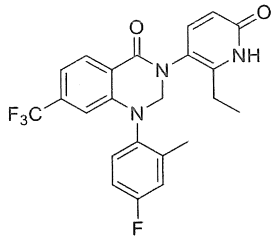
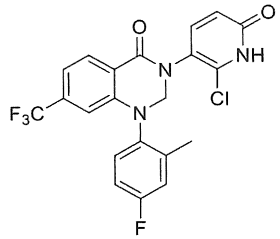
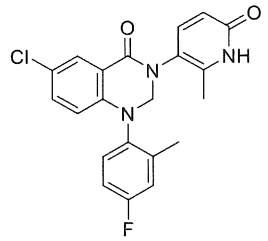
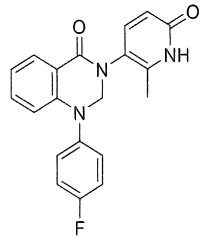
Công thức cấu tạo	$Nav1.8$ pIC_{50}	Tên
	6,9	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,4	1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,2	1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,5	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

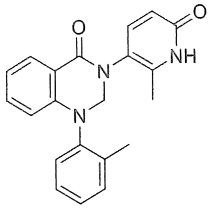
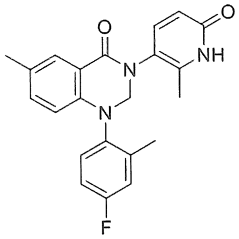
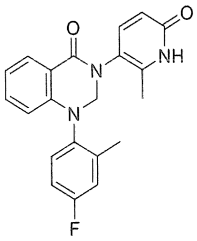
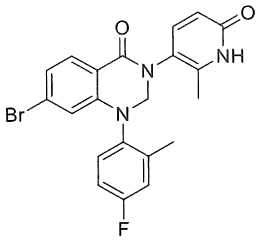
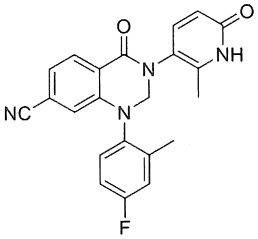
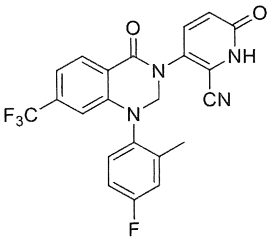
	5,7	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,8	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
	5,6	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,7	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,5	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,6	1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

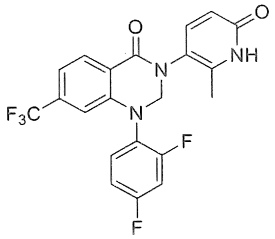
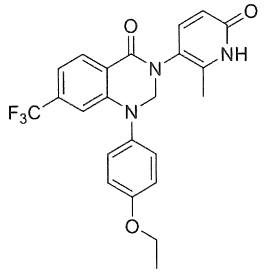
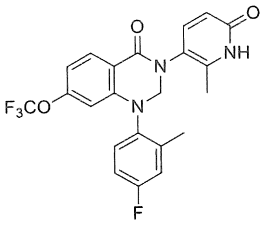
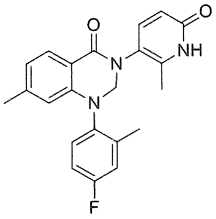
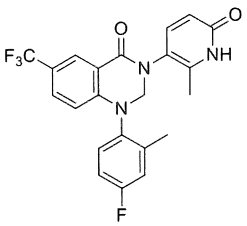
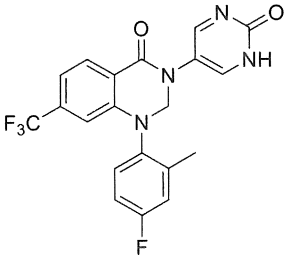
	6,2	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,1	1-(4-flobenzyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,4	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,6	1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
	5,9	1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,3	1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

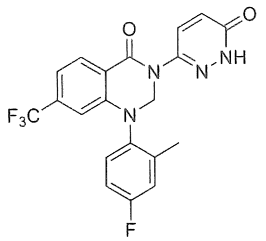
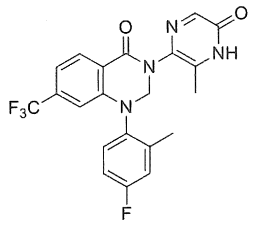
	5,2	1-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,1	1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,8	1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
	6,6	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,2	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,2	8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

	6,5	1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,2	1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,9	1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,8	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,2	3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril
	6,6	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on

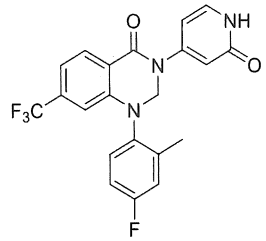
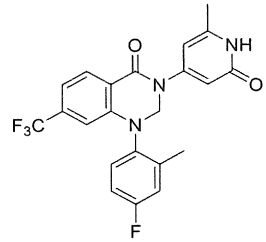
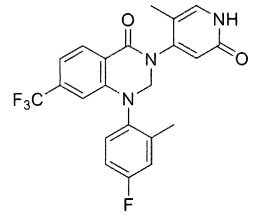
	5,6	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	8,2	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,7	3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,1	3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	8,0	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,3	1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

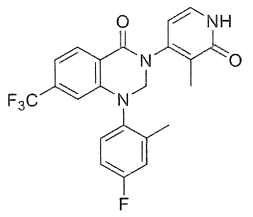
	6,2	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,3	1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,2	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	8,5	7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,6	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
	6,6	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril

	6,6	1-(2,4-diflophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,4	1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	8,5	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	8,8	1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	7,9	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydro pyridin -3-yl)-6-(triflo metyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,3	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydro pyrimidin-5-yl)-7-(triflo metyl)-2,3-dihydroquin azolin-4(1H)-on

	5,7	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydro pyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,4	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Bảng 2

Công thức cấu tạo	$Na_V1.8$ pIC_{50}	Tên
	6,4	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	5,6	1-(4-flo-2-metyl phenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
	6,0	1-(4-flo-2-metyl phenyl)-3-(5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

	5,9	1-(4-flo-2-metyl phenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Các ví dụ về hợp chất

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không dự định giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế, mà đúng hơn là cung cấp hướng dẫn cho người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực để điều chế và sử dụng hợp chất, dược phẩm và phương pháp theo sáng chế. Trong khi các phương án của sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rằng các thay đổi và cải biến khác nhau có thể được thực hiện mà không tách khỏi phạm vi của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng sẽ hiệu rằng các phương pháp tinh chế (sử dụng các chất điều biến axit hoặc bazơ) hoặc các quy trình xử lý hợp chất (sử dụng các điều kiện axit hoặc bazơ) có thể dẫn đến sự tạo thành muối của hợp chất tiêu đề (ví dụ, axit hydrobromic, axit formic, axit hydrocloric, axit trifloaxetic, hoặc các muối amoniac của hợp chất tiêu đề). Sáng chế được dự tính để bao hàm các muối này.

Các hợp chất cuối cùng được phân tích đặc tính với LCMS (các điều kiện được liệt kê dưới đây) và NMR. Các phổ ^{1}H NMR hoặc $^{19}FNMR$ được ghi lại bằng cách sử dụng phổ kế Bruker Avance III 500 MHz, phổ kế Bruker Avance 400 MHz và phổ kế Varian Mercury Plus-300 MHz. $CDCl_3$ là đơtericloroform, DMSO-d_6 là hexadeuteriodimetylsulfoxit, và CD_3OD là tetrađơterimetanol. Các độ dịch chuyển hóa học được báo cáo phần phần triệu (ppm) trường xuống từ tetrametylsilan (TMS) chuẩn nội hoặc dung môi NMR. Các từ viết tắt trong dữ liệu NMR là như sau: s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, m = đa vạch, dd = vạch đôi của các vạch đôi, dt = vạch đôi của các vạch ba, app = biểu kiến, br = vạch rộng. J để chỉ hằng số ghép NMR được đo bằng Hertz.

Tổng quan

Trừ khi được lưu ý khác, tất cả các chất liệu ban đầu có được từ các nhà cung cấp thương mại và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Trừ khi được chỉ ra khác, tất cả các nhiệt độ được biểu thị là °C (độ bách phân). Trừ khi được chỉ ra là khác, tất cả các phản ứng được thực hiện trong khí quyển trơ tại nhiệt độ môi trường xung quanh.

Tất cả nhiệt độ là nhiệt độ C, tất cả dung môi có độ tinh khiết cao nhất và tất cả phản ứng tiến hành trong điều kiện khan trong môi trường argon (Ar) hoặc nitơ (N_2) nếu cần thiết.

Thiết bị

Các phổ ^{1}H NMR được ghi bằng cách sử dụng phổ kế Bruker Avance III 400 MHz, phổ kế Bruker Avance NEO NanoBay V4-3 400 MHz. $CDCl_3$ là đơtericloroform, DMSO-d_6 là hexadeuteriodimetylsulfoxit, và CD_3OD là tetrađơterimetanol. Các độ dịch chuyển hóa học được báo cáo phần phần triệu (ppm) trường xuống từ tetrametylsilan (TMS) chuẩn nội hoặc dung môi NMR. Các từ viết tắt trong dữ liệu NMR là như sau: s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, m = đa vạch, dd = vạch đôi của các vạch đôi, dt = vạch đôi của các vạch ba, app = biểu kiến, br = vạch rộng. J để chỉ hằng số ghép NMR được đo bằng Hertz.

Khối phổ được chạy trên các hệ thống LC-MS truy cập mở, thiết bị phát hiện khối Waters Acquity QDa. Hợp chất được phân tích sử dụng cột pha đảo, ví dụ, Xbridge-C18, Sunfire-C18, Thermo Aquasil/Aquasil C18, Acquity HPLC C18, Thermo Hypersil Gold được rửa giải sử dụng gradien axetonitril và nước với tỉ lệ phần trăm thấp của chất điều chỉnh axit như 0,02% TFA.

Phương pháp phân tích:

- Phương pháp LCMS: Acquity UPLC với thiết bị phát hiện khối Waters Acquity QDa sử dụng phun điện dương [ES+ve để thu được $M+H^+$] được trang bị cột CSH C18 (30mm x 2,1mm, đường kính đóng gói đường kính trong 1,7μm) tại 45 °C rửa giải với 0,1 % TFA trong nước (dung môi A) và 0,1 % TFA trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải sau đây:

1–100 % (dung môi B) trong 1,85 phút tại tốc độ dòng là 1,3 ml/phút.

- Phương pháp LCMS: Acquity UPLC với thiết bị phát hiện khối Waters Acquity QDa sử dụng phun điện dương [ES+ve để thu được $M+H^+$] được trang bị cột CSH C18 (30mm x 2,1mm, đường kính đóng gói đường kính trong 1,7µm) tại 45 °C rửa giải với axit formic trong nước (dung môi A) và axit formic trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải sau đây: 1–100 % (dung môi B) trong 1,85 phút tại tốc độ dòng là 1,3 ml/phút.
- Phương pháp LCMS: Acquity UPLC với thiết bị phát hiện khối Waters Acquity QDa sử dụng phun điện dương [ES+ve để thu được $M+H^+$] được trang bị cột CSH C18 (30mm x 2,1mm, đường kính đóng gói đường kính trong 1,7µm) tại 45 °C rửa giải với 10 mM amoni bicacbonat trong nước được điều chỉnh đến pH = 10 với dung dịch 25% amoni hydroxit (dung môi A) và axit formic trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải sau đây: 1–100 % (dung môi B) trong 1,85 phút tại tốc độ dòng là 1,3 ml/phút.
- Phương pháp LCMS: Hệ thống Agilent 1290 Infinity II LC với Agilent MSD 6125B/6130 sử dụng đa chế độ (ESI và APCI +ve và –ve) được trang bị cột Sunfire C18 (30mm x 2,1mm, đường kính đóng gói đường kính trong 3,5µm) tại 25 °C rửa giải với axit formic 0,1 % trong nước (dung môi A) và axit formic 0,1 % trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải sau đây: 0–100 % (dung môi B) trong 3,1 phút và được giữ tại 100 % trong 0,8 phút tại tốc độ dòng là 1,0 ml/phút.
- Phương pháp LCMS: Hệ thống Agilent 1290 Infinity II LC với Agilent MSD 6125B/6130 sử dụng đa chế độ (ESI và APCI +ve và –ve) được trang bị cột Atlantis dC18 (50mm x 4,6mm, đường kính đóng gói đường kính trong 5,0µm) tại 25 °C rửa giải với TFA 0,1% trong nước (dung môi A) và metanol (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải sau đây: 5–95 % (dung môi B) trong 5,0 phút và giữ tại 95 % trong 1,5 phút tại tốc độ dòng là 1,0 ml/phút.
- Phương pháp LCMS: Hệ thống Agilent 1290 Infinity II LC với Agilent MSD 6125B/6130 sử dụng đa chế độ (ESI và APCI+ve và -ve) được trang bị cột Zorbax XDB C18 (50mm x 4,6mm, đường kính đóng gói đường kính trong

3,5µm) tại 25 °C rửa giải với 10 mM amoni axetat trong nước (dung môi A) và axetonitril (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải sau đây: Dung môi B: 10–95 % (dung môi B) trong 3,5 phút và giữ tại 95 % trong 1,0 phút tại tốc độ dòng là 1,0 ml/phút.

- Phương pháp LCMS: Hệ thống Agilent 1290 Infinity II LC với Agilent MSD 6125B/6130 sử dụng đa chế độ (ESI và APCI+ve và -ve) được trang bị cột Xbridge C8 (50mm x 4,6mm, đường kính đóng gói đường kính trong 3,5µm) tại 25 °C rửa giải với 10 mM amoni bicacbonat trong nước (dung môi A) và axetonitril (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải sau đây: 10–95 % (dung môi B) trong 4,0 phút và giữ tại 95 % trong 1,0 phút tại tốc độ dòng là 1,0 ml/phút.
- Phương pháp LCMS: Acquity UPLC với thiết bị phát hiện khối Waters Acquity QDa sử dụng sự phun điện dương [ES+ve để thu được $M+H^+$] được trang bị cột CSH C18 (30 mm x 2,1 mm, đường kính đóng gói đường kính trong 1,7µm) tại 55 °C rửa giải với axit formic 0,1% trong nước (dung môi A) và axit formic 0,1% trong axetonitril (dung môi B), sử dụng gradien rửa giải sau đây: 1–99% (dung môi B) trong 2,0 phút tại tốc độ dòng là 1,0 ml/phút.

Các định nghĩa và từ viết tắt trong Ví dụ

Những mô tả thí nghiệm sau đây, các từ viết tắt sau đây có thể được sử dụng:

Từ viết tắt	Ý nghĩa
ACN hoặc MeCN	axetonitril
AcOH	axit axetic
aq.	chứa nước
ATM hoặc atm	khí quyển tiêu chuẩn
BBr_3	bo tribromua
BCl_3	bo triclorua

BH_3	Boran
BINAP	2,2′-bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphtalen
Bn	Benzyl
Br_2	Brom
Nước muối	natri clorua nước bão hòa
BuLi hoặc nBuLi	butyllithi
CDI	carbonyldiimidazol
CH_2Cl_2	metylen clorua
CH_3CN	axetonitril
$COCl_2$	oxalyl clorua
Cs_2CO_3	xesi cacbonat
DABAL-Me3	Bis(trimetyl nhôm)–1,4-diazabixyclo[2.2.2]-octan
DAST	Dietylaminosulfua triflorua
DBU	1,8-Diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	dixyclohexylcarbodiimit
DCM hoặc CH_2Cl_2	metylen clorua
DEAD	dietyl azodicarboxylat
DEAP	dietyl aminopyridin
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
DIPEA, DIEA, bazơ Hunig	N,N-diisopropyletylamin
DMA	Dimetylaxetamit
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	N,N-dimetylformamit
DME	dimetoxyetan

DMSO	dimetylsulfoxit
EDC	1-[3-(dimetylamino)propyl]-3-etylcarbodiimit hydroclorua
Et	Etyl
Et_3N	trietylamin
Et_2O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	Etanol
Fmoc hoặc fmoc	fluorenylmetyloxycarbonyl
g, G, gm, GM	Gam
GCMS	sắc ký khí-đo khối phổ
h hoặc hr	(các) giờ
H_2	hydro
H_2O_2	hydro peroxit
H_2O	Nước
H_2SO_4	axit sulfuric
HATU	(O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluronium hexaflophosphat)
HBTU	2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouronium hexaflophosphat(V)
HCl	axit clohydric
HCO_2H	axit formic
HOBt hoặc HOBT	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
I_2	Iot
JLR	bình phản ứng phòng thí nghiệm được bọc

K_2CO_3	kali cacbonat
$KHSO_4$	kali hydro sulfat
KOAc	kali axetat
L hoặc l	Lít
LAH	lithi nhôm hydrua
LCMS	Sắc ký lỏng - Khối phổ
LDA	lithi diisopropyl amit
LED	điôt phát sáng
LiOH	Lithi hydroxit
LHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
mCPBA hoặc m-CPBA	axit meta-cloperoxybenzoic
MDAP	tinh chế tự động dược định hướng theo khối
Me	Metyl
MeOH	Metanol
mg, MG	Miligam
$MgBr_2$	magie bromua
$MgSO_4$	magie sulfat
Min hoặc mins	phút
ml hoặc mL hoặc ML	Mili-lít
Mmol	Mili-mol
MnO_2	mangan dioxit
Mol, mol	Phân tử gam/mol
MS	khối phổ
MTBE	metyl tert-butyl ete

µw	Vi sóng
N_2	Nitơ
$Na(CN)BH_3$	natri xyanoborohydrua
NaCl	natri clorua
Na_2SO_3	natri cacbonat
$NaHCO_3$	natri bicacbonat
NaHMDS	natri bis(trimetylsilyl)amit
$NaHSO_3$	natri bisulfit
NaH	natri hydrua
NaI	natri iodua
NaOH	natri hydroxit
Na_2SO_3	natri sulfit
Na_2SO_4	natri sulfat
NBS	N-Bromosucxinimit
NH_4Cl	amoni clorua
$HCO_2{\bullet}NH_4$	amoni format
NH_4OH	amoni hydroxit
Nm	nano-mét
NMO	4-metylmorpholine N-oxit
NMP	N-metyl-2-pyrrolidon
Pet.	Ete dầu mỏ
Pd/C hoặc Pd-C	paladi trên cacbon
$PdCl_2$(dbpf)	1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen diclopaladi
Pd(dppf)Cl_2/ $PdCl_2$(dppf)	[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II)

sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$	[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức hợp với diclometan
$PdCl_2$(Xantphos)	Diclo[9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen]paladi(II)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
$Pd(Ph_3)_4$, tetrakis	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
$[Pd(Pi\text{-}Cinnamyl)Cl]_2$	paladi(1-phenylallyl)clorua dime
$Pd(OAc)_2$	paladi axetat hoặc paladi(II) axetat
$Pd(OH)_2$	paladi hydroxit
PIFA	[Bis(trifloaxetoxy)iodo]benzen
Ph	Phenyl
PL HCO_3 MP	cacbonat được đỡ bởi polystyren lỗ lớn
$POCl_3$	phosphoryl clorua
Psi	Pao mỗi insơ vuông
Pt/C	Platin trên cacbon
PTFE	Polytetrafloetylen
PTSOH hoặc PTSA hoặc pTsOH	Axit *p*-toluensulfonic
rt hoặc RT	nhiệt độ phòng hoặc thời gian lưu (khi sử dụng với sắc ký)
sat.	bão hòa
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
Si	Silic dioxit
Si SPE	các ống silica gel
SiO_2	silica gel
SPE	Sự chiết pha rắn

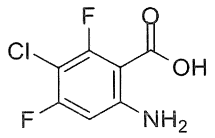
T3P®	propylphosphonic anhydrit
tBu hoặc t-Bu	nhóm tert-butyl
TBAB	tetrabutylamoni bromua
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBAI	tetrabutylamoni iodua
TBDMS-Cl	tert-butyldimetylsilyl clorua
TBME	tert-butylmetyl ete
TBS	tert-butyldimetylsilyl
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium tetrafloborat
(t-Bu)PhCPhos	2-[(*tert*-Butyl)phenylphosphino]-2′,6′-bis(*N*,*N*-dimetylamino)biphenyl
tBuXphos	2-Di-*tert*-butylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl
TEA	Trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
$TiCl_4$	titan tetraclorua
TMS-Br hoặc TMSBr	trimetylsilyl bromua
TMS-Cl hoặc TMSCl	trimetylsilyl clorua
TMSI	Iodotrimetylsilan hoặc trimetylsilyl iodua
TMS-OTf hoặc TMSOtf	trimetylsilyl triflat
tR	thời gian lưu
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu năng

Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten
Xphos	2-Dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl

Các ví dụ về hợp chất trung gian

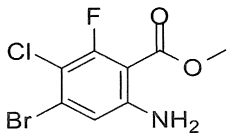
Chất trung gian 1

Axit 6-amino-3-clo-2,4-diflobenzoic



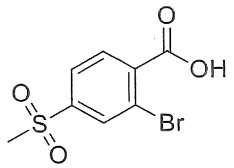
N-closucxinimit (3,23 g, 24,21 mmol) được bổ sung theo giọt vào hỗn hợp đang khuấy của axit 2-amino-4,6-diflobenzoic (3,81 g, 22,01 mmol) trong điều kiện N_2 tại 60°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 60°C trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng với nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (2,3 g, 11,17 mmol, hiệu suất 51%). MS (m/z) 208,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 2 được điều chế từ aryl anilin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 1

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Aryl anilin
2	metyl 6-amino-4-bromo-3-clo-2-flobenzoat		MS (m/z) 282,0 $(M+H)^+$	metyl 2-amino-4-bromo-6-flobenzoat

Chất trung gian 3

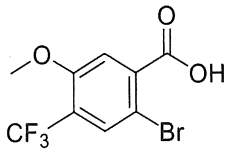
Axit 2-bromo-4-(metylsulfonyl)benzoic



Huyền phù đang khuấy của axit 2-amino-4-(metylsulfonyl)benzoic (500 mg, 2,323 mmol) trong HBr (48% trong nước) (8 mL, 147 mmol) tại 0°C được bổ sung dung dịch của natri nitrit (192 mg, 2,79 mmol) trong nước (0,6 mL) theo giọt dưới bề mặt. Sau khi khuấy tại 0°C trong 10 phút, đồng(I) bromua (400 mg, 2,79 mmol) được bổ sung theo các phần nhỏ tại cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C và nước (5,0 mL) được bổ sung để tạo thuận lợi cho việc khuấy. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 30°C trong 17 giờ và được rót vào trong dung dịch Na_2CO_3 nước bão hòa (50 mL). Dung dịch màu xanh dương tạo thành được axit hóa đến pH = 1 với 12 N HCl tại 0°C và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (650 mg, 2,214 mmol, hiệu suất 95%). MS (m/z) 276,8 $(M-H)^-$

Chất trung gian 4

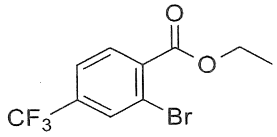
Axit 2-bromo-5-metoxy-4-(triflometyl)benzoic



Dung dịch của axit 3-metoxy-4-(triflometyl)benzoic (2 g, 9,08 mmol) trong hỗn hợp của axit axetic (20 mL) và nước (20 mL) được khuấy tại nhiệt độ phòng được bổ sung brom (0,468 mL, 9,08 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước. Chất rắn được lọc và được làm khô trong chân không trong 2 giờ để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (2,1 g,độ tinh khiết 46%, 3,23 mmol, hiệu suất 35,6%). MS (m/z) 296,8 $(M-H)^-$.

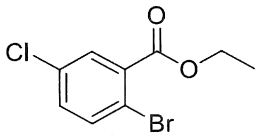
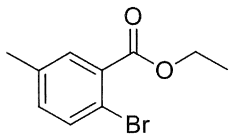
Chất trung gian 5

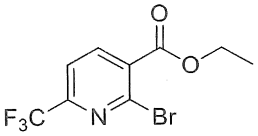
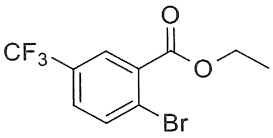
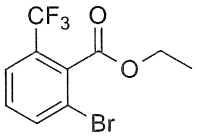
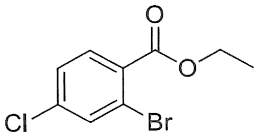
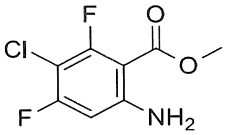
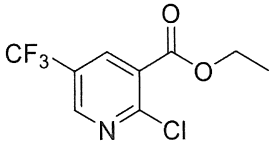
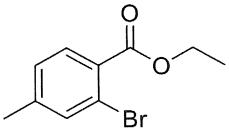
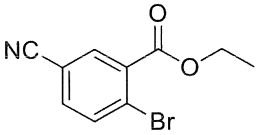
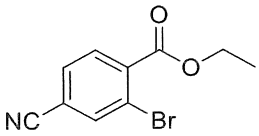
Etyl 2-bromo-4-(triflometyl)benzoat

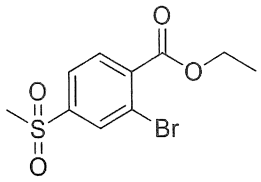
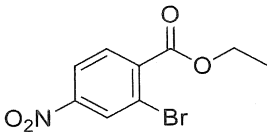
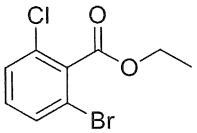
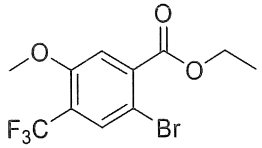
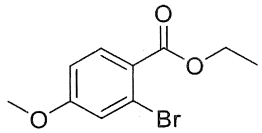
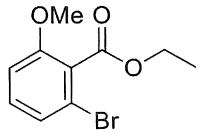
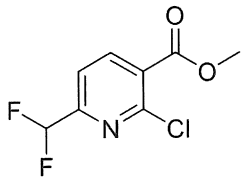
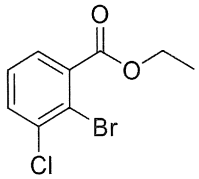
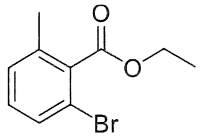


Dung dịch đang khuấy của axit 2-bromo-4-(triflometyl)benzoic (10,0 g, 37,2 mmol) trong DMF (100 mL) được bổ sung K_2CO_3 (5,65 g, 40,9 mmol) sau đó là etyl iodua (3,60 mL, 44,6 mmol) theo giọt dưới điều kiện N_2 tại 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Nước (150 mL) được bổ sung và phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 250 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (150 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 100 g, 10% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (9,3 g, 31,3 mmol, hiệu suất 84%). GCMS (m/z) 296,0 $(M+H)^+$.

Các chất trung gian 6-25 được điều chế từ axit carboxylic được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 5.

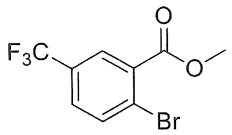
Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Axit
6	etyl 2-bromo-5-clobenzoat		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H)	axit 2-bromo-5-clobenzoic
7	etyl 2-bromo-5-metylbenzoat		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H)	axit 2-bromo-5-metylbenzoic

8	etyl 2-bromo-6-(triflometyl)nicotinat		MS (m/z) 300,0 $(M+H)^+$	axit 2-bromo-6-(triflometyl) nicotinic
9	etyl 2-bromo-5-(triflometyl)benzoat		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H)	axit 2-bromo-5-(triflometyl) benzoic
10	etyl 2-bromo-6-(triflometyl)benzoat		GCMS (m/z) 296,0 $(M+H)^+$	axit 2-bromo-6-(triflometyl) benzoic
11	etyl 2-bromo-4-clobenzoat		GCMS (m/z) 263,9 $(M+H)^+$	axit 2-bromo-4-clobenzoic
12	metyl 6-amino-3-clo-2,4-diflobenzoat		MS (m/z) 222,1 $(M+H)^+$	axit 6-amino-3-clo-2,4-diflobenzoic
13	metyl 2-clo-5-(triflometyl)nicotinat		GCMS (m/z) 239,0 $(M+H)^+$	axit 2-clo-5-(triflometyl) nicotinic
14	etyl 2-bromo-4-metylbenzoat		MS (m/z) 244,8 $(M+3H)^+$	axit 2-bromo-4-metylbenzoic
15	etyl 2-bromo-5-xyanobenzoat		GCMS (m/z) 252,9 $(M)^+$	axit 2-bromo-5-xyanobenzoic
16	etyl 2-bromo-4-xyanobenzoat		GCMS (m/z) 252,9 $(M)^+$	axit 2-bromo-4-xyanobenzoic

17	etyl 2-bromo-4-(metylsulfonyl)benzoat		GCMS (m/z) 305,9 $(M)^+$	axit 2-bromo-4-(metylsulfonyl)benzoic
18	etyl 2-bromo-4-nitrobenzoat		MS (m/z) 272,8 $(M)^-$	axit 2-bromo-4-nitrobenzoic
19	etyl 2-bromo-6-clobenzoat		GCMS (m/z) 263,9 $(M+H)^+$	axit 2-bromo-6-clobenzoic
20	etyl 2-bromo-5-metoxy-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 326,0 $(M+H)^+$	axit 2-bromo-5-metoxy-4-(triflometyl) benzoic
21	etyl 2-bromo-4-metoxybenzoat		MS (m/z) 258,9 $(M+H)^+$	axit 2-bromo-4-metoxybenzoic
22	etyl 2-bromo-6-metoxybenzoat		MS (m/z) 260,9 $(M+3H)^+$	axit 2-bromo-6-metoxybenzoic
23	metyl 2-clo-6-(diflometyl)nicotinat		MS (m/z) 222,0 $(M+H)^+$	axit 2-clo-6-(diflometyl)nicotinic
24	etyl 2-bromo-3-clobenzoat		GCMS (m/z) 264,0 $(M+H)^+$	axit 2-bromo-3-clobenzoic
25	etyl 2-bromo-6-metylbenzoat		MS (m/z) 245,0 $(M+3H)^+$	axit 2-bromo-6-metylbenzoic

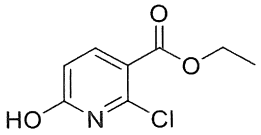
Chất trung gian 26

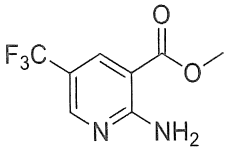
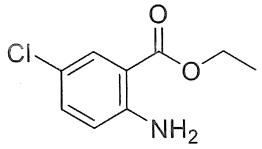
Metyl 2-bromo-5-(triflometyl)benzoat



Dung dịch đang khuấy của axit 2-bromo-5-(triflometyl)benzoic (750 mg, 2,79 mmol) trong metanol (3 mL) được bổ sung axit sulfuric (0,4 mL, 7,50 mmol) dẫn đến sự tỏa nhiệt. Dung dịch thu được được gia nhiệt trong lọ được bịt kín tại 70°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng với nước sau đó là sự chiết thành 2 phần của TBME. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng cách lọc qua thủy tinh frit kỵ nước và được cô dưới hơi của nitơ để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhờ (716 mg, 2,53 mmol, hiệu suất 91%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).

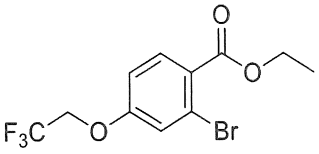
Các chất trung gian 27-29 được điều chế từ axit carboxylic được xác định bởi các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 26

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Axit
27	etyl 2-clo-6-hydroxynicotinat		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d-$_6$) δ (ppm) = 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H)	axit 2-clo-6-hydroxynicotinic

28	metyl 2-amino-5-(triflometyl)nicotinat		MS (m/z) 221,2 $(M+H)^+$.	axit 2-amino-5-(triflometyl) nicotinic
29	etyl 2-amino-5-clobenzoat		MS (m/z) 200,1 $(M+H)^+$	axit 2-amino-5-clobenzoic

Chất trung gian 30

etyl 2-bromo-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat



Bước 1: Etyl 4-amino-2-bromobenzoat

Dung dịch đang khuấy của etyl 2-bromo-4-nitrobenzoat (14,6 g, 53,3 mmol) trong Isopropanol (40 mL) và nước (160 mL) được bổ sung amoni clorua (3,42 g, 63,9 mmol) và sắt (17,85 g, 320 mmol) tại 0°C. Sau khi khuấy tại 100°C trong 2 giờ, phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc Celite rửa bằng EtOAc (500 mL). Chất lọc được rửa bằng nước (200 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (12,4 g, 50,2 mmol, hiệu suất 94%). MS (m/z) 244,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Etyl 2-bromo-4-hydroxybenzoat

Dung dịch đang khuấy của etyl 4-amino-2-bromobenzoat (12,4 g, 50,8 mmol) trong nước (120 mL) được bổ sung axit sulfuric (12,40 mL, 233 mmol) theo giọt trong 5 phút tại 0°C. Sau khi khuấy trong 5 phút, dung dịch của natri nitrit (3,51 g, 50,8 mmol) trong nước (30 mL) được bổ sung theo giọt trong 15 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 2 giờ. Phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (100 mL). Chất lọc được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1 giờ và sau đó được khuấy tại nhiệt độ

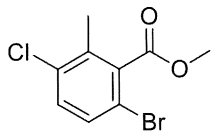
phòng trong 16 giờ. Phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 150 mL), được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 100 g, 0-50% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu đỏ (7,4 g, 26,7 mmol, hiệu suất 52,6%). MS (m/z) 245,0 $(M+H)^+$.

Bước 3: etyl 2-bromo-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat

Dung dịch đang khuấy của etyl 2-bromo-4-hydroxybenzoat (2,0 g, 8,16 mmol) trong DMSO (20 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,692 g, 12,24 mmol) dưới điều kiện N_2 tại nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 15 phút, 1,1,1-triflo-2-iodoetan (2,413 mL, 24,48 mmol) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 100°C dưới điều kiện N_2 trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ phòng, được dừng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 100 g, 0-25% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất lỏng không màu (1,5 g, 4,47 mmol, hiệu suất 54,8%). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7,82 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,80, 2,40 Hz, 1H), 4,92 (q, J = 8,80 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 6,80 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,20 Hz, 3H).

Chất trung gian 31

Metyl 6-bromo-3-clo-2-metylbenzoat



Bước 1: Metyl 3-amino-6-bromo-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy của metyl 3-amino-2-metylbenzoat (5 g, 30,3 mmol) trong axit axetic (100 mL) và metanol (200 mL) dưới điều kiện N_2 tại 0°C, brom (1,560 mL, 30,3 mmol) được bổ sung theo giọt. Sau khi khuấy tại 0°C trong 15 phút, hỗn hợp

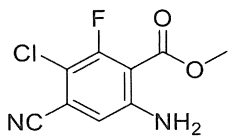
phản ứng được dừng bằng nước (200 mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (200 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Cặn lỏng màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 100 g, 0-23% EtOAc/ ete dầu mỏ trong 60 min) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu cam (2,3 g, 9,23 mmol, hiệu suất 30,5%). MS (m/z) 244,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Metyl 6-bromo-3-clo-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy của đồng(II) clorua (2,53 g, 18,85 mmol) và tert-butyl nitrit (3,31 mL, 28,3 mmol) trong axetonitril (20 mL) được bổ sung dung dịch của metyl 3-amino-6-bromo-2-metylbenzoat (2,3 g, 9,42 mmol) trong axetonitril (20 mL) theo giọt dưới điều kiện N_2 tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm ấm từ từ đến 30°C và được khuấy trong 16 giờ tại cùng nhiệt độ. Phản ứng được dừng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (25 mL) và nước muối (25 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Cặn lỏng màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 25 g, 0-10% EtOAc/ ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất lỏng màu cam (1,75 g, 6,49 mmol, hiệu suất 68,8%). GCMS (m/z) 264,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 32

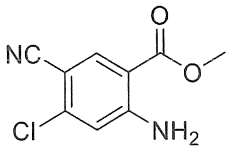
Metyl 6-amino-3-clo-4-xyano-2-flobenzoat



Hỗn hợp của metyl 6-amino-4-bromo-3-clo-2-flobenzoat (1,10 g, 3,89 mmol) và đồng(I) xyanua (0,698 g, 7,79 mmol) trong DMF (20,00 mL) được khuấy tại 140°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng bằng dung dịch Na_2CO_3 nước bão hòa (100 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được

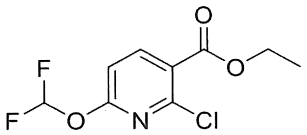
lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, các cột nhanh hiệu năng sao RediSep Rf Gold 40 g, 0 - 30% EtOAc/heptan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (0,28 mg, 1,2 mmol, hiệu suất 31%). MS (m/z) 229,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 33 được điều chế từ aryl halogen được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 32

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Aryl halogen
33	metyl 2-amino-4-clo-5-xyanobenzoat		MS (m/z) 211,0 $(M+H)^+$	metyl 2-amino-4-clo-5-iodobenzoat

Chất trung gian 34

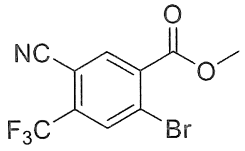
Etyl 2-clo-6-(diflometoxy)nicotinat



Huyền phù được khuấy của etyl 2-clo-6-hydroxynicotinat (200 mg, 0,992 mmol) và natri sulfat (300 mg, 2,112 mmol) trong axetonitril (10 mL) tại nhiệt độ môi trường xung quanh được bổ sung axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (0,164 mL, 1,587 mmol). Sau 2 giờ, thêm axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (0,1 mL, 0,968 mmol) được bổ sung và khuấy liên tục trong thêm 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với $NaHCO_3$ (có nước) và nước muối sau đó là chiết thành 2 phần của EtOAc. Các chất chiết kết hợp được rửa với nước muối và được làm khô bằng cách lọc qua thủy tinh frit kỵ nước. Chất lọc được cô một phần trong điều kiện áp suất giảm (bể nước tại 30°C và áp suất chân không >115 mBar) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng. Hiệu suất được giả thiết là 100%. MS (m/z) 252 $(M+H)^+$.

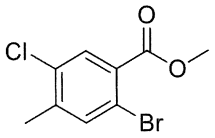
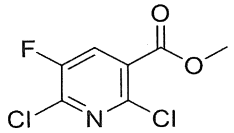
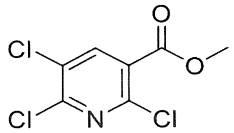
Chất trung gian 35

Metyl 2-bromo-5-xyano-4-(triflometyl)benzoat



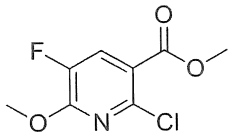
Dung dịch của axit 2-bromo-5-xyano-4-(triflometyl)benzoic (2000 mg, 6,80 mmol) trong metanol (20 mL) được bổ sung thionyl clorua (1,489 mL, 20,41 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 70°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng sáng (1,96 g, 6,11 mmol, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 8,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

Các chất trung gian 36-38 được điều chế từ axit carboxylic được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 35.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Axit
36	Metyl 2-bromo-5-clo-4-metylbenzoat		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 7,85 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H)	axit 2-bromo-5-clo-4-metylbenzoic
37	metyl 2,6-diclo-5-flonicotinat		MS (m/z) 224,0 $(M+H)^+$	axit 2,6-diclo-5-flonicotinic
38	metyl 2,5,6-triclonicotinat		GCMS (m/z) 238,9 $(M)^+$	axit 2,5,6-triclonicotinic

Chất trung gian 39

Metyl 2-clo-5-flo-6-metoxynicotinat



Bước 1: Metyl 2,6-diclo-5-flonicotinat

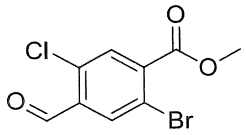
Dung dịch của axit 2,6-diclo-5-flonicotinic (5,00 g, 23,81 mmol) trong metanol (29,8 ml) được bổ sung được cô HCl (1,955 ml, 23,81 mmol). Dung dịch này được gia nhiệt đến 60°C trong 21 giờ. H_2SO_4 (1,269 ml, 23,81 mmol) sau đó được bổ sung và được gia nhiệt trong 20 giờ. Dung môi được cô và cặn được pha loãng với EtOAc, được rửa bằng nước (3X), $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và được làm khô với $MgSO_4$ và được cô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (5,00 g, 22,10 mmol, hiệu suất 93%). MS (m/z) 224 $(M+H)^+$.

Bước 2: Metyl 2-clo-5-flo-6-metoxynicotinat

Dung dịch của metyl 2,6-diclo-5-flonicotinat (1,05 g, 4,69 mmol) trong metanol (7,81 ml) được bổ sung natri methoxit (10,31 ml, 5,16 mmol) và dung dịch được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội và được dừng bằng nước. Dung môi được cô và cặn được tạo huyền phù giữa DCM và nước. Các lớp được Tách và lớp nước được chiết bằng DCM (3X). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô bằng $MgSO_4$. Dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm để cung cấp hợp chất tiêu đề (0,946 g, 4,31 mmol, hiệu suất 92%). MS (m/z) 220 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 40

Metyl 2-bromo-5-clo-4-formylbenzoat



Bước 1: Metyl 2-bromo-4-(bromometyl)-5-clobenzoat

Dung dịch của metyl 2-bromo-5-clo-4-metylbenzoat (1,3 g, 4,93 mmol) trong DCE (10 mL) được bổ sung NBS (1,054 g, 5,92 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia

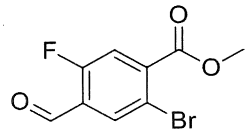
nhiệt tại 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (50 ml), được rửa bằng $NaHCO_3$ nước, nước và nước muối và được làm khô qua Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, 0-30% EtOAc/các hexan) để cung cấp hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (1,2 g, 3,40 mmol, hiệu suất 68,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 7,87 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 4,53 (s, 2 H) 3,96 (s, 3 H).

Bước 2: Metyl 2-bromo-5-clo-4-formylbenzoat

Dung dịch của metyl 2-bromo-4-(bromometyl)-5-clobenzoat (200 mg, 0,467 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung trimetylamin oxit (140 mg, 1,869 mmol) và DMSO (1,1 ml, 15,50 mmol) tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 30°C qua đêm. Nước được bổ sung và phản ứng được chiết bằng Et_2O, được làm khô qua $MgSO_4$ và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, 0-20% EtOAc/các hexan) để cung cấp hợp chất tiêu đề (72 mg, 0,259 mmol, hiệu suất 55,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,19 - 10,31 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 3,91 (s, 3H).

Chất trung gian 41

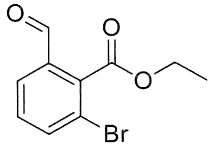
Metyl 2-bromo-5-flo-4-formylbenzoat



Chất trung gian này được điều chế từ metyl 2-bromo-5-flo-4-metylbenzoat bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 40. Ở bước 2, kali bicacbonat được sử dụng thay cho trimetylamin oxit. GCMS (m/z) 259,9 $(M)^+$.

Chất trung gian 42

Etyl 2-bromo-6-formylbenzoat



Bước 1: Etyl 2-bromo-6-(dibromometyl)benzoat

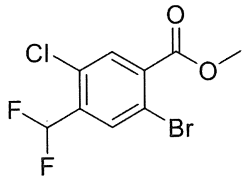
Dung dịch của etyl 2-bromo-6-metylbenzoat (2 g, 8,23 mmol) và benzoyl peroxit (0,598 g, 2,468 mmol) trong clobenzen (10 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung NBS (4,39 g, 24,68 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 16 giờ sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 5% EtOAc/ 95% các hexan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu nâu (2,9 g, 5,53 mmol, hiệu suất 67,2%). MS (m/z) 400,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: Etyl 2-bromo-6-formylbenzoat

Dung dịch của etyl 2-bromo-6-(dibromometyl)benzoat (2 g, 4,99 mmol) trong isopropanol (20 mL) và nước (4 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung bạc nitrat (1,695 g, 9,98 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite và Celite này được rửa bằng DCM (2 x 50 ml). Lớp hữu cơ đã lọc được rửa bằng nước (100 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulphat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 25 g, 30% EtOAc/ 70% các hexan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (750 mg, 2,477 mmol, hiệu suất 49,6%). MS (m/z) 257,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 43

Metyl 2-bromo-5-clo-4-(diflometyl)benzoat

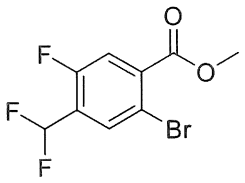
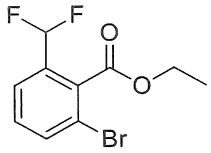
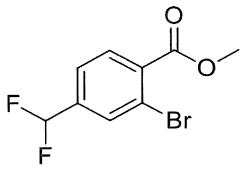


Bước 3: Metyl 2-bromo-5-clo-4-(diflometyl)benzoat

Dung dịch của metyl 2-bromo-5-clo-4-formylbenzoat (1200 mg, 4,32 mmol) trong DCM (20 ml) được bổ sung DAST (1,714 ml, 12,97 mmol) theo giọt tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 40 g, 0-20% EtOAc/các hexan) để cung cấp hợp chất tiêu đề (1,15 g, 3,65 mmol, hiệu suất 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 7,94 - 8,01 (m, 1 H) 7,87 (t, *J* =1,22 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 52,82

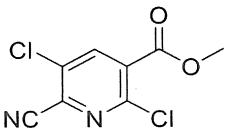
Hz, 1H), 3,99 (s, 3 H).

Các chất trung gian 44-46 được điều chế từ aldehyt được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 43.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Aldehyt
44	metyl 2-bromo-4-(diflometyl)-5-flobenzoat		GCMS (m/z) 282,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-flo-4-formylbenzoat
45	etyl 2-bromo-6-(diflometyl)benzoat		GCMS (m/z) 278,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-6-formylbenzoat
46	metyl 2-bromo-4-(diflometyl)benzoat		^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,88 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 0,40 Hz, 1H), 7,53 (td, J = 8,00, 0,40 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 55,60 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H)	metyl 2-bromo-4-formylbenzoat

Chất trung gian 47

Metyl 2,5-diclo-6-xyanonicotinat



Bước 1: 2,5-Diclo-3-(metoxycarbonyl)pyridin 1-oxit

Dung dịch chứa metyl 2,5-diclonicotinat (10 g, 48,5 mmol) trong TFA (60 mL) được bổ sung hydro peroxit 30% (10 ml, 98 mmol). Phản ứng được làm ấm đến 70°C

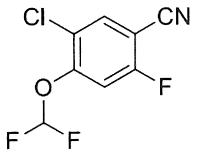
trong 1 giờ mà tại thời gian đó phản ứng được cô bên trên Celite. Tinh chế bằng sắc ký cột trên Isco, SiO_2 (120 g với 0-100% EtOAc/heptan là chất rửa giải) thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn không màu (5,66 g, 25,5 mmol, hiệu suất 52,5%). MS (m/z) 222,1 $(M+H)^+$.

Bước 2: Metyl 2,5-diclo-6-xyanonicotinat

Dung dịch chứa 2,5-diclo-3-(metoxycarbonyl)pyridin 1-oxit (5,66 g, 25,5 mmol) trong axetonitril (50 ml) được bổ sung trietylamin (5,33 ml, 38,2 mmol) sau đó là TMS-CN (8,54 ml, 63,7 mmol). Phản ứng được làm ấm đến 70°C trong 20 phút mà tại thời gian đó phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc, được dừng bằng dung dịch K_2CO_3 lạnh, được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô trong $MgSO_4$, được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký cột trên Isco trên SiO_2 (120 g với 0-50% EtOAc/heptan ở dạng chất rửa giải) thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn không màu (5,33 g, 23,07 mmol, hiệu suất 90%). MS (m/z) 231,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 48

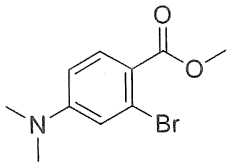
5-Clo-4-(diflometoxy)-2-flobenzonitril



Dung dịch của 5-clo-2-flo-4-hydroxybenzonitril (1 g, 5,83 mmol) trong DMF (12 mL) và nước (1,2 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,208 g, 8,74 mmol) và natri 2-clo-2,2-difloaxetat (2,222 g, 14,57 mmol). Sau khi gia nhiệt tại 100°C trong 5 giờ, hỗn hợp phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ phòng và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 ml). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10 ml) và nước muối (10 ml), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở chất rắn màu vàng nhạt (610 mg, 2,75 mmol, hiệu suất 47,2%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,38 (d, J =6,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J =10,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J =71,9 Hz, 1H).

Chất trung gian 49

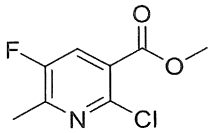
Metyl 2-bromo-4-(dimetylamino)benzoat



Dung dịch có khuấy của metyl 2-bromo-4-flobenzoat (5 g, 21,46 mmol) trong DMSO (50 mL) được bổ sung dimetylamin hydroclorua (2,099 g, 25,7 mmol) và kali cacbonat (6,23 g, 45,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ tại 70°C trong nồi hấp. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước lạnh đá (250 mL) và được chiết thành DCM (2 x 100 mL). Các lớp DCM kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10% (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhờ (3,2 g, 11,83 mmol, 55,1%). MS (m/z) 260,0 $(M+3H)^+$.

Chất trung gian 50

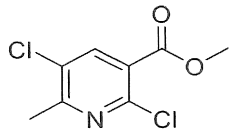
Metyl 2-clo-5-flo-6-metylnicotinat



Dung dịch của metyl 2,6-diclo-5-flonicotinat (1,0 g, 4,46 mmol), axit metylboronic (0,267 g, 4,46 mmol) và K_2CO_3 (1,851 g, 13,39 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (10,00 mL) được thổi sạch với nitơ trong 15 phút trước khi sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,365 g, 0,446 mmol) được bổ sung trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm Celite và tấm Celite này được rửa bằng etyl axetat (50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu đỏ đậm (1,4 g chất thô). Không thực hiện tinh chế thêm. GCMS (m/z) 203,1 $(M)^+$.

Chất trung gian 51

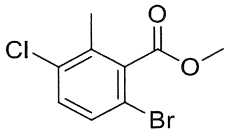
Metyl 2,5-diclo-6-metylnicotinat



Dung dịch của metyl 2,5,6-triclonicotinat (3,3 g, 13,72 mmol), axit metylboronic (0,411 g, 6,86 mmol), Trixyclohexylphosphin tetrafloborat (1,512 g, 4,12 mmol) và trikali phosphat (8,74 g, 41,2 mmol) trong toluen (50 mL) và nước (12,50 mL) trong ống được bịt kín căng được thổi sạch với nitơ trong 15 phút trước khi $Pd(OAc)_2$ (0,431 g, 1,921 mmol) được bổ sung. Phản ứng được thổi sạch bằng nitơ trong 15 phút và sau đó được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm Celite và tấm Celite này được rửa bằng etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột 100 g, 0-20% EtOAc/ete dầu mỏ trong 1 giờ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu vàng nhờ (2,6 g, 5,46 mmol, hiệu suất 39,8%). GCMS (m/z) 219,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 52

Metyl 6-bromo-3-clo-2-metylbenzoat



Bước 1: Metyl 3-amino-6-bromo-2-metylbenzoat

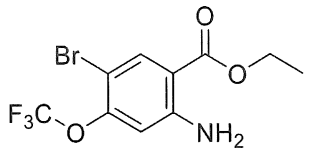
Dung dịch có khuấy của metyl 3-amino-2-metylbenzoat (5,0 g, 30,3 mmol) trong axit axetic (100 mL) và metanol (200 mL) trong điều kiện nitơ tại 0°C, Br_2 (1,559 mL, 30,3 mmol) được bổ sung theo giọt trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 0°C trong 15 phút và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được cặn lỏng màu nâu. Cặn được hòa tan trong DCM (200 mL), được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 100 g, 0-50% EtOAc/ete dầu mỏ trong 1 giờ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu cam (2,6 g, 10,52 mmol, hiệu suất 34,8%). MS (m/z) 243,0 $(M)^+$.

Bước 2: Metyl 6-bromo-3-clo-2-metylbenzoat

Dung dịch được khuấy của đồng(II) clorua (0,220 g, 1,639 mmol) và t-butyl nitrit (0,288 mL, 2,458 mmol) trong axetonitril (5 mL) trong điều kiện nitơ tại 0°C, dung dịch của metyl 3-amino-6-bromo-2-metylbenzoat (0,2 g, 0,819 mmol) trong axetonitril (1 mL) được bổ sung theo giọt. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 15 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 5 g, 0-15% EtOAc/ete dầu mỏ trong 30 min) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu cam (75 mg, 0,271 mmol, hiệu suất 33,1%). GCMS (m/z) 262,0 $(M)^+$.

Chất trung gian 53

Etyl 2-amino-5-bromo-4-(triflometoxy)benzoat



Bước 1: tert-Butyl (2-bromo-5-(triflometoxy)phenyl)(tert-butoxycarbonyl)cacbamat

Dung dịch của 2-bromo-5-(triflometoxy)anilin (5 g, 19,53 mmol) và DMAP (0,239 g, 1,953 mmol) trong THF (100 mL) được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng, Boc-anhydrit (13,60 mL, 58,6 mmol) được bổ sung theo giọt trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được tạo hồi lưu tại 90°C trong 4 giờ. Phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 100 g, 2-3% EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (6 g, 12,89 mmol, hiệu suất 66,0%). ^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 1,34 (s, 18H).

Bước 2: Etyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoat

Dung dịch của tert-butyl (2-bromo-5-(triflometoxy)phenyl)(tert-butoxycarbonyl)cacbamat (6 g, 13,15 mmol) và trietylamin (3,99 g, 39,5 mmol) trong etanol (50 mL) được thổi sạch bằng nitơ trong 15 phút trong nồi hấp làm bằng thép

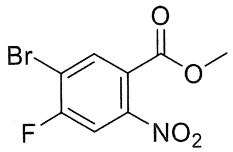
không rỉ. Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (1,074 g, 1,315 mmol) được bổ sung trong điều kiện nitơ và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 120°C dưới khí CO (50 psi) trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột 100 g, 0-2% EtOAc/ete dầu mỏ trong 1 giờ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhờ (1,7 g, 4,53 mmol, hiệu suất 34,4%). MS (m/z) 250 $(M-99H)^+$

Bước 3: Etyl 2-amino-5-bromo-4-(triflometoxy)benzoat

Dung dịch của etyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoat (1,5 g, 4,29 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung dung dịch của N-bromosucxinimit (764 mg, 4,29 mmol) trong DMF (3 mL) theo giọt trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Nước đá (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 70 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi dưới điều kiện chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 50 g, 4% EtOAc/ ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (560 mg, 1,417 mmol, 33,0%). GCMS (m/z) 327,2$(M+H)^+$/329,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 54

Metyl 5-bromo-4-flo-2-nitrobenzoat

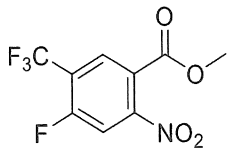


Dung dịch được khuấy của m-CPBA (1,670 g, 9,68 mmol) trong DCE (60 mL), metyl 2-amino-5-bromo-4-flobenzoat (0,6 g, 2,419 mmol) được bổ sung tại nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được kết hợp với nguyên liệu thu được từ hai phản ứng riêng rẽ được thực hiện trên quy mô 600 mg mỗi phản ứng (bromua). Hỗn hợp này được dừng từ từ bằng dung dịch natri thiosulphat bão hòa (100 ml) và được chiết bằng DCM (200 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng 10% natri bicacbonat (100 ml)

và nước muối (50 ml), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 25 g, 0-1% EtOAc /ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,2 g). GCMS (m/z) = 277$(M)^+$/279 $(M+H)^+$

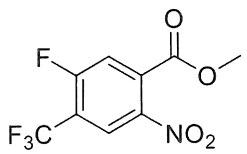
Chất trung gian 55

Metyl 4-flo-2-nitro-5-(triflometyl)benzoat



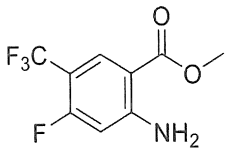
Dung dịch được khuấy của metyl 5-bromo-4-flo-2-nitrobenzoat (1,2 g, 4,32 mmol) trong DMF (2 mL), metyl 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetat (7,46 g, 38,8 mmol) và đồng(I) iodua (0,740 g, 3,88 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 30°C, được pha loãng với etyl axetat (200 mL) và được lọc qua tấm lọc Celite. Chất lọc được rửa bằng nước (30 mL) và nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 25 g, 0-1% EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (550 mg, 1,977 mmol, hiệu suất 45,8%). GCMS (m/z) 266,9 $(M)^+$.

Chất trung gian 56 được điều chế từ aryl bromua được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 55

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Aryl bromua
56	metyl 5-flo-2-nitro-4-(triflometyl)benzoat		GCMS (m/z) 267 $(M)^+$	metyl 4-bromo-5-flo-2-nitrobenzoat

Chất trung gian 57

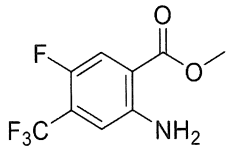
Metyl 2-amino-4-flo-5-(triflometyl)benzoat



Dung dịch được khuấy của metyl 4-flo-2-nitro-5-(triflometyl)benzoat (550 mg, 2,059 mmol) trong etanol (18 mL), amoni clorua (551 mg, 10,29 mmol), nước (6 mL) và sắt (690 mg, 12,35 mmol) được bổ sung tại nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 30°C, được pha loãng với etyl axetat (50 mL) và được lọc qua tấm Celite. Chất lọc được rửa bằng nước (10 mL) và dung dịch nước muối (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 25 g, 0-1% của etyl axetat/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (300 mg, 1,202 mmol, hiệu suất 58,4%). ^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 6,74 (d, J =13,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Chất trung gian 58

Metyl 2-amino-5-flo-4-(triflometyl)benzoat

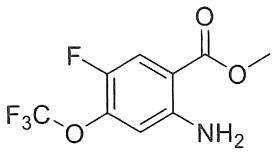


Dung dịch có khuấy của metyl 5-flo-2-nitro-4-(triflometyl)benzoat (1,6 g, 5,99 mmol) trong metanol (8 mL), axit axetic (2,70 g, 44,9 mmol), nước (8 mL) và sắt (1,472 g, 26,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 30°C, được pha loãng với etyl axetat (100 mL) và được lọc qua tấm lọc Celite. Chất lọc được rửa bằng nước (20 mL) và dung dịch nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (1,2 g, 4,60 mmol,

77%). MS (m/z) 238,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 59

Metyl 2-amino-5-flo-4-(triflometoxy)benzoat



Bước 1: 2-Bromo-4-flo-5-(triflometoxy)anilin

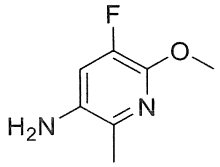
Dung dịch của 4-flo-3-(triflometoxy)anilin (2 g, 10,25 mmol) trong axetonitril (15 mL) tại 0°C trong điều kiện nitơ được bổ sung dung dịch của NBS (1,916 g, 10,76 mmol) trong axetonitril (10 mL) theo giọt trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 0-10% EtOAc/các hexan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất lỏng màu nâu (2,4 g, 7,75 mmol, hiệu suất 76%). MS (m/z) 272,9 $(M+H)^+$.

Bước 2: Metyl 2-amino-5-flo-4-(triflometoxy)benzoat

Dung dịch của 2-bromo-4-flo-5-(triflometoxy)anilin (2,4 g, 8,76 mmol) và trietylamin (2,66 g, 26,3 mmol) trong metanol (20 mL) trong điều kiện nitơ được bổ sung $PdCl_2$(Xantphos) (0,331 g, 0,438 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 100°C trong điều kiện khí CO (50 psi) trong 64 giờ. Sau 64 giờ, phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 0-10% EtOAc/các hexan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu (750 mg, 2,85 mmol, hiệu suất 32,6%). MS (m/z) 254,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 60

5-Flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin



Bước 1: 3-Bromo-5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin

Dung dịch của 3-flo-2-metoxy-6-metylpyridin (1 g, 7,08 mmol) trong DMF (15 mL) được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung NBS (1,513 g, 8,50 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng 50 mL nước lạnh đá và được chiết bằng etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước lạnh (2x50 mL), được làm khô trong natri sulphat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (1,05 g, 4,74 mmol, hiệu suất 66,9%). MS (m/z) 219,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: N-(5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1,1-diphenylmethanimin

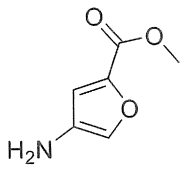
Dung dịch của 3-bromo-5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin (1,2 g, 5,45 mmol), benzophenon imin (1,007 mL, 6,00 mmol) và natri tert-butoxit (1,310 g, 13,63 mmol) trong toluen (20 mL) trong điều kiện nitơ được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (0,250 g, 0,273 mmol) và di-tert-butyl(2',4',6'-triisopropyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphan (0,232 g, 0,545 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và được rửa bằng etyl axetat (2x50 mL). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 25 g, 0-20% EtOAc/ete dầu mỏ trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu nâu (1,7 g, 3,36 mmol, hiệu suất 61,7%). MS (m/z) 320,8 $(M+H)^+$.

Bước 3: 5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin

N-(5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1,1-diphenylmethanimin (1,7 g, 3,36 mmol) được bổ sung 1,5 N HCl trong nước (4,49 ml, 6,73 mmol). Huyền phù tạo thành được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (100 mL). Hai lớp được tách ra. pH của lớp nước được điều chỉnh (pH = 8) bằng cách sử dụng natri bicacbonat (50 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulphat và được cô trong điều kiện áp suất khử để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (500 mg, 2,344 mmol, hiệu suất 69,7%). MS (m/z) 157,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 61

Metyl 4-aminofuran-2-carboxylat, Hydroclorua



Bước 1: Metyl 4-((diphenylmetylen)amino)furan-2-carboxylat

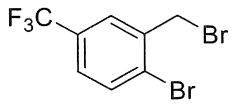
Huyền phù của metyl 4-bromofuran-2-carboxylat (1,8 g, 8,78 mmol), diphenylmetanimin (2,84 g, 10,54 mmol) và Cs_2CO_3 (8,58 g, 26,3 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) trong điều kiện nitơ được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (0,402 g, 0,439 mmol) và Xantphos (0,508 g, 0,878 mmol). Phản ứng được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và tấm Celite được rửa bằng etyl axetat (100 mL). Lớp hữu cơ đã lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 5 g, 0 - 30% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu nâu (1,4 g, 4,47 mmol, hiệu suất 50,9%). MS (m/z) 305,1 $(M+H)^+$.

Bước 2: Metyl 4-aminofuran-2-carboxylat, Hydroclorua

Dung dịch của metyl 4-((diphenylmetylen)amino)furan-2-carboxylat (1,4 g, 4,59 mmol) trong (DCM) (20 mL) trong điều kiện nitơ tại 0°C được bổ sung axit hydrocloric trong 1,4 dioxan (4,59 mL, 18,34 mmol) theo giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại rt trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tán nhỏ bằng dietyl ete (2 x 10 mL) sau đó là EtOAc (2 x 10 mL) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu nhờ. MS (m/z) 142,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 62

1-Bromo-2-(bromometyl)-4-(triflometyl)benzen

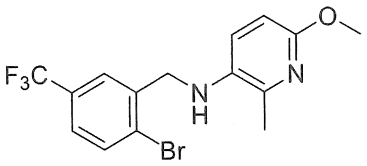


Dung dịch của 1-bromo-2-metyl-4-(triflometyl)benzen (2 g, 8,37 mmol) và benzoyl peroxit (0,608 g, 2,51 mmol) trong clobenzen (10 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung NBS (4,47 g, 25,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 16 giờ sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế

bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 5% EtOAc/các hexan trong 30 phút) để thu được dầu màu nâu (3,1 g, 81%). Dung dịch của dầu màu nâu (3,1 g, 7,81 mmol) và dietyl phosphit (4,03 mL, 31,2 mmol) trong THF (30 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung DIPEA (6,82 mL, 39,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 25 g, 5% EtOAc/các hexan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (1,8 g, 3,16 mmol, hiệu suất 40,5%). GCMS (m/z) 318,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 63

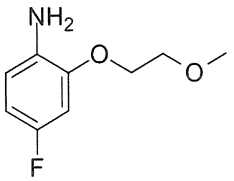
N-(2-Bromo-5-(triflometyl)benzyl)-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin



Dung dịch của 1-bromo-2-(bromometyl)-4-(triflometyl)benzen (1,8 g, 5,66 mmol) và 6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin (0,939 g, 6,79 mmol) trong axetonitril (20 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung xesi cacbonat (5,53 g, 16,98 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 16 giờ sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được bổ sung EtOAc (50 ml) và nước (50 mL). Hai lớp được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2x20 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulphat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 30% EtOAc/các hexan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu (1,1 g, 2,68 mmol, hiệu suất 47,4%). MS (m/z) 377,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 64

4-Flo-2-(2-metoxyetoxy)anilin



Bước 1: 4-Flo-2-(2-metoxyetoxy)-1-nitrobenzen

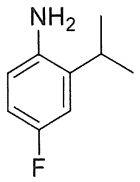
1-Bromo-2-metoxyetan (1,690 mL, 17,50 mmol) được bổ sung theo giọt vào hỗn hợp đang khuấy của 5-flo-2-nitrophenol (2,5 g, 15,91 mmol) và K_2CO_3 (6,60 g, 47,7 mmol) trong DMF (35 mL) dưới điều kiện N_2 tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 110°C trong 5 giờ. Phản ứng được làm nguội, được lọc qua tấm lọc Celite và tấm lọc Celite này được rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL). Các chất lọc kết hợp được rửa bằng nước (3 x 50 mL), nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (3,1 g, 13,88 mmol, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7,97 (dd, J = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,3, 2,5 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 3,86 - 3,82 (m, 2H), 3,49 (s, 3H).

Bước 2: 4-Flo-2-(2-metoxyetoxy)anilin

Dung dịch của 4-flo-2-(2-metoxyetoxy)-1-nitrobenzen (3,1 g, 14,41 mmol) trong EtOAc (100 mL) trong bình hấp 600 mL, Pd/C (10% khối lượng) (0,767 g, 0,720 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện H_2 (áp suất khí 4 kg) trong 16 giờ tại nhiệt độ phòng. Phản ứng được lọc qua tấm lọc Celite và được rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL). Chất lọc được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu đen (2,65 g, 13,95 mmol, hiệu suất 97%). MS (m/z) 186,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 65

4-Flo-2-isopropylanilin



Bước 1: 4-Flo-1-nitro-2-(prop-1-en-2-yl)benzen

Sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,371 g, 0,455 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 2-bromo-4-flo-1-nitrobenzen (2,00 g, 9,09 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (1,833 g, 10,91 mmol) và natri cacbonat (1,156 g, 10,91 mmol) trong 1,4-dioxan (32 mL) và nước (8,00 mL) dưới điều kiện N_2. Phản ứng được thổi sạch bằng N_2 trong 20 phút và sau đó được khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Phản

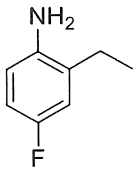
ứng được làm nguội và được lọc qua tấm lọc Celite và tấm lọc Celite này được rửa bằng DCM (150 mL). Chất lọc được rửa bằng nước (3 x10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 2% EtOAc/ete dầu mỏ trong 20 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (1,36 g, 7,44 mmol, hiệu suất 82%). MS (m/z) 182,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: 4-Flo-2-isopropylanilin

Hỗn hợp của 4-flo-1-nitro-2-(prop-1-en-2-yl)benzen (1,36 g, 7,51 mmol) và Pd/C (10% khối lượng) (0,799 g, 0,751 mmol) trong EtOAc (20 mL) được khuấy trong điều kiện H_2 (1 atm) tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm lọc Celite và tấm lọc này được rửa bằng EtOAc (100 mL). Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 25 g, 7% EtOAc/ete dầu mỏ trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (980 mg, 6,22 mmol, hiệu suất 83%). MS (m/z) 154,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 66

2-Etyl-4-floanilin



Bước 1: 2-Etyl-4-flo-1-nitrobenzen

Bình đáy tròn một cổ 250 mL được bổ sung 2-bromo-4-flo-1-nitrobenzen (8 g, 36,4 mmol), axit etylboronic (2,96 g, 40,0 mmol) và kali cacbonat (15,08 g, 109 mmol) sau đó là 1,4-dioxan (80 mL) và nước (15,00 mL). Hỗn hợp phản ứng được thổi sạch bằng N_2 trong 20 phút trước khi sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (1,485 g, 1,818 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy tại 100°C trong 16 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc Celite và được rửa bằng DCM (300 mL). Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 100 g, 7% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhờ (3,4 g, 20,10 mmol, hiệu suất 55,3%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: : 8,01 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 2,98 (q, J =

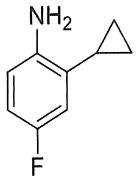
7,5 Hz, 2H), 1,32 ppm (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Bước 2: 2-Etyl-4-floanilin

Dung dịch đang khuấy của 2-etyl-4-flo-1-nitrobenzen (3,4 g, 20,10 mmol) trong THF (10 mL), etanol (10,00 mL) và nước (2,00 mL) được bổ sung bột sắt (5,64 g, 101 mmol) và amoni clorua (1,613 g, 30,1 mmol) tại 25°C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được gia nhiệt từ từ đến 90°C và được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được làm nguội và được lọc qua tấm lọc Celite và tấm lọc Celite này được rửa bằng DCM (100 mL). Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm thành cặn gôm màu nâu mà được pha loãng với DCM (20 mL) và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Pha hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 ,được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 100 g, 15 - 20% EtOAc/ete dầu mỏ trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu nâu (1,6 g, 10,96 mmol, hiệu suất 54,5%). MS (m/z) 140,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 67

2-Xyclopropyl-4-floanilin



Bước 1: 2-Xyclopropyl-4-flo-1-nitrobenzen

Sản phẩm cộng $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (0,453 g, 0,555 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 2-bromo-4-flo-1-nitrobenzen (0,61 g, 2,77 mmol), 2-xyclopropyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,556 mL, 3,05 mmol) và xesi cacbonat (1,807 g, 5,55 mmol) trong 1,4-dioxan (19 mL) và nước (3,80 mL) dưới điều kiện N_2. Phản ứng được thổi sạch bằng N_2 trong 20 phút và sau đó được gia nhiệt dưới vi sóng tại 80°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được lọc qua tấm lọc Celite và được rửa bằng EtOAc (150 mL). Chất lọc được rửa bằng nước (150 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, các cột nhanh hiệu năng cao RediSep Rf Gold 40 g, 0-15% EtOAc/heptan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng

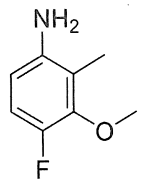
(0,39 g, 2,153 mmol, hiệu suất 78%). ^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 7,99 (dd, J = 5,1, 9,0 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 2,7, 7,8, 9,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 2,4, 10,3 Hz, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 2H), 0,86 - 0,82 (m, 2H).

Bước 2: 2-Xyclopropyl-4-floanilin

Hỗn hợp của 2-xyclopropyl-4-flo-1-nitrobenzen (0,532 g, 2,94 mmol) và Pd/C (10% khối lượng) (0,313 g, 0,294 mmol) trong metanol (10 mL) được khuấy dưới H_2 (1 atm) tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm lọc Celite và tấm lọc này được rửa bằng EtOAc (100 mL). Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, các cột nhanh hiệu năng cao xRediSep Rf Gold 40 g, 0 - 30% EtOAc/heptan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (253 mg, 1,67 mmol, hiệu suất 57%). MS (m/z) 152,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 68

4-Flo-3-metoxy-2-metylanilin



Bước 1: 3-Bromo-4-flo-2-metylanilin

Dung dịch của 2-bromo-1-flo-3-metyl-4-nitrobenzen (2,0 g, 8,55 mmol) trong metanol (60 mL) được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung dung dịch của amoni clorua (2,286 g, 42,7 mmol) được hòa tan trong nước (40 mL), sau đó là bổ sung sắt (2,386 g, 42,7 mmol) trong một lô. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và các dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Nguyên liệu thô được pha loãng với nước (100 mL) và DCM (100 mL). Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (50 mL) và nước (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột 50 g, 0-40% EtOAc/ete dầu mỏ trong 45 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu (1,26 g, 5,82 mmol, hiệu suất 68%). MS (m/z) 203,9 $(M+H)^+$.

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

Dung dịch của 3-bromo-4-flo-2-metylanilin (1,25 g, 6,13 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) được bổ sung bis(pinacolato)dibo (2,334 g, 9,19 mmol) và kali axetat (1,804 g, 18,38 mmol) và được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 20 phút, sau đó là sự bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,750 g, 0,919 mmol) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 100 °C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được hòa tan trong nước (100 mL) và etyl axetat (80 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 60 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (60 mL) và nước (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột 50 g, 0-50% EtOAc/ete dầu mỏ trong 60 phút) để thu được hợp chất tiêu đề. (1,06 g, 4,19 mmol, hiệu suất 69%). MS (m/z) 252,1 $(M+H)^+$.

Bước 3: 3-Amino-6-flo-2-metylphenol

Dung dịch của 4-flo-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (1,05 g, 4,18 mmol) trong THF (20 mL) được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung natri perborat tetrahydrat (1,930 g, 12,54 mmol) và nước (10 mL) trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 5 giờ và sau đó được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được hòa tan trong nước (70 mL) và EtOAc (50 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 40 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (40 mL) và nước (40 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột 25 g, 0-50% EtOAc/ete dầu mỏ trong 60 phút) để thu được hợp chất tiêu đề. (388 mg, 2,73 mmol, hiệu suất 65%). MS (m/z) 142,1 $(M+H)^+$.

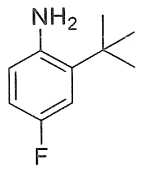
Bước 4: 4-Flo-3-metoxy-2-metylanilin

Dung dịch của 3-amino-6-flo-2-metylphenol (330 mg, 2,321 mmol) trong dimetyl cacbonat (15 mL) được bổ sung DBU (0,420 mL, 2,79 mmol) và phản ứng được khuấy trong điều kiện nitơ tại 115°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội

xuống nhiệt độ phòng và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được hòa tan trong nước (40 mL) và etyl axetat (50 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột 25 g, 0-50% EtOAc/ete dầu mỏ trong 60 phút) để thu được hợp chất tiêu đề. (277 mg, 1,75 mmol, hiệu suất 75%). MS (m/z) 156,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 69

2-(tert-Butyl)-4-floanilin



Bước 1: N-(2-(tert-Butyl)phenyl)axetamit

Dung dịch đang khuấy của 2-(tert-butyl)anilin (5 g, 33,5 mmol) trong THF (350 mL) được bổ sung TEA (15,43 mL, 111 mmol) và axetyl clorua (2,63 mL, 36,8 mmol) tại 30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 30°C trong một giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu. Không tiến hành tinh chế trên nguyên liệu này. MS (m/z) 192,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: N-(2-(tert-Butyl)-4-flophenyl)axetamit

Dung dịch được khuấy của N-(2-(tert-butyl)phenyl)axetamit (10,0 g, 52,3 mmol) và HF-pyridin (70%) (30,2 mL, 209 mmol) trong DCM (100 mL) trong điều kiện nitơ tại 0°C, dung dịch của iodobenzen diaxetat (25,3 g, 78 mmol) được hòa tan trong (DCM) (100 mL) được bổ sung theo giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Khối phản ứng được làm lạnh đến 0°C và được dừng bằng TEA (10 mL). Khối phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm thành cặn màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 340 g, 0-60% EtOAc/ete

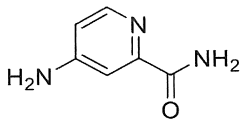
dầu mỏ trong 2 giờ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (4,5 g, 21,24 mmol, hiệu suất 40,6%). MS (m/z) 210,2 $(M+H)^+$.

Bước 3: 2-(tert-Butyl)-4-floanilin

Dung dịch được khuấy của N-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)axetamit (4,5 g, 21,50 mmol) trong etanol (200 mL) trong điều kiện nitơ tại 0°C, HCl (được cô, 12,0 M) (35,8 mL, 430 mmol) được bổ sung theo giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 100°C trong 24 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được cô. Cặn màu nâu tạo thành được hòa tan trong EtOAc (200 mL) và được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm thô ở dạng chất lỏng màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 50 g, 0-50% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất lỏng màu cam (1,95 g, 10,95 mmol, hiệu suất 50,9%). MS (m/z) 168,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 70

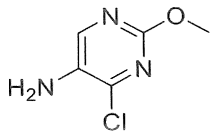
4-Aminopicolinamit



Dung dịch của 4-aminopicolinonitril (800 mg, 6,72 mmol) trong etanol (24 mL), mà được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng, được bổ sung dung dịch của KOH (942 mg, 16,79 mmol) trong nước (6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được hòa tan trong nước (50 mL) và 10% MeOH trong DCM (60 mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng 10% của MeOH trong DCM (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (50 mL) và nước (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột 50 g, 0-20% MeOH/DCM trong 60 phút) để thu được hợp chất tiêu đề. (165 mg, 1,19 mmol, hiệu suất 18%). MS (m/z) 138 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 71

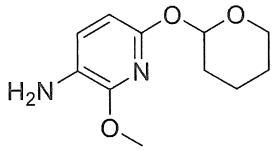
4-Clo-2-metoxypyrimidin-5-amin



Dung dịch của 4-clo-2-metoxy-5-nitropyrimidin (1 g, 5,28 mmol) trong etanol (10 mL) và axit axetic (5 mL) được bổ sung sắt (1,768 g, 31,7 mmol). Sau khi khuấy tại 90°C trong 20 phút, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite rửa bằng EtOAc (3 x 15 ml). Chất lọc được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,23 g, 1,009 mmol, hiệu suất 19,13%). MS (m/z) 160,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 72

2-Metoxy-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin-3-amin



Bước 1: 2-Metoxy-3-nitro-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin

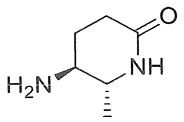
Hỗn hợp của 6-clo-2-metoxy-3-nitropyridin (773 mg, 4,10 mmol) và natri hydrua (60% khối lượng trong dầu khoáng) (295 mg, 7,38 mmol) trong THF (16,0 mL) được bổ sung từ từ tetrahydro-2H-pyran-2-ol (628 mg, 6,15 mmol) tại 0°C. Phản ứng được khuấy tại 0°C trong 1 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ, phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhờ (406 mg, 1,597 mmol, hiệu suất 39%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 2,04-1,88 (m, 3H), 1,79-1,62 (m, 3H).

Bước 2: 2-Metoxy-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin-3-amin

Dung dịch của 2-metoxy-3-nitro-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin (396 mg, 1,558 mmol) trong THF (10 mL), Pd/C (10% khối lượng) (0,166 g, 0,156 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện H_2 (1 atm) trong 3 ngày tại nhiệt độ phòng. Phản ứng được lọc qua tấm lọc Celite và được rửa bằng axetonitril. Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu đen (310 mg, 1,381 mmol, hiệu suất 89%). MS (m/z) 225,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 73

(5S,6R)-5-amino-6-metylpiperidin-2-on



Bước 1: (5S,6R)-6-metyl-5-nitropiperidin-2-on

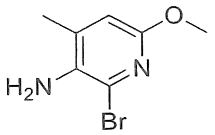
Dung dịch của metyl 4-nitrobutanoat (5 g, 34,0 mmol) trong etanol (60 mL) được bổ sung axetaldehyt (1,919 mL, 34,0 mmol) và amoni axetat (5,24 g, 68,0 mmol) và dung dịch phản ứng được tạo hồi lưu trong 18 giờ. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. MeOH (50 ml) được bổ sung và được cô lặp lại ba lần. Cặn bán rắn được bổ sung EtOH (~20 ml) và chất rắn còn lại được lọc và được rửa với EtOH thêm (10 ml). Chất rắn được làm khô trong lò trong 1 giờ để thu được hợp chất tiêu đề (1,8 g, 11,38 mmol, hiệu suất 33,5%). MS (m/z) 159,0 $(M+H)^+$.

Bước 2: 6-Metyl-5-nitropiperidin-2-on

Dung dịch của 6-metyl-5-nitropiperidin-2-on (50 mg, 0,316 mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung vào Pd/C (5%, 20 mg) và dung dịch tạo thành được hydro hóa trong 16 giờ. Chất xúc tác được lọc ra trong điều kiện nitơ và chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (30 mg, 0,154 mmol). Sản phẩm được thực hiện trực tiếp cho phản ứng tiếp theo.

Chất trung gian 74

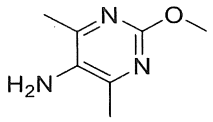
2-Bromo-6-metoxy-4-metylpyridin-3-amin



6-Metoxy-4-metylpyridin-3-amin (2,073 g, 15 mmol) và natri axetat (1,231 g, 15,00 mmol) được bổ sung vào axit axetic (15 mL) và phản ứng được khuấy trong 30 phút. Brom (0,773 mL, 15,00 mmol) sau đó được bổ sung vào phản ứng và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng bể nước đá và được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch 5N NaOH. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 60 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (40 mL) và nước muối (40 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột silic dioxit 120 g, EtOAc/heptan 0%-30%) để thu được hợp chất tiêu đề (1,952 g, 8,99 mmol, hiệu suất 60,0%). MS (m/z) 217,1 $(M+H)^+$ / 219,1 $(M+3H)^+$

Chất trung gian 75

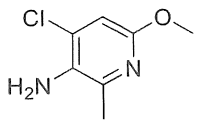
2-Metoxy-4,6-dimetylpyrimidin-5-amin



Dung dịch được khuấy của 2-metoxy-4,6-dimetyl-5-nitropyrimidin (900 mg, 4,91 mmol) trong THF (25 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng, Pd/C (10% khối lượng) (105 mg, 0,098 mmol) được bổ sung theo phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng dưới áp suất bóng hydro trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, khối phản ứng được lọc qua tấm lọc Celite rửa bằng THF(2 x 75 mL). Chất lọc được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (700 mg, 4,39 mmol, hiệu suất 89%). MS (m/z) 154,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 76

4-clo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin



Bước 1: 4-clo-6-metyl-5-nitropyridin-2(1H)-on

Trong bình đáy tròn ba cổ 500 mL được làm khít với bình ngưng Dewar, amoniac (200 mL) được ngưng tụ vào trong THF (100 mL) tại -78°C. Kali tert-butoxit (6,99 g, 62,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng tạo thành được cho phép làm ấm đến -35°C. Trong bình tách chứa dung dịch khuấy của 4-clo-2-metyl-3-nitropyridin (4,3 g, 24,92 mmol) trong THF (50 mL), tert-butyl hydroperoxit (5,5 M trong decan) (4,76 mL, 26,2 mmol) được bổ sung tại 0°C. Dung dịch tạo thành được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng bên trên tại -35°C (màu sắc của hỗn hợp phản ứng được thay đổi từ màu nâu sáng thành màu nâu đậm). Sau khi khuấy trong 1,5 giờ tại -35°C, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (100 mL) và hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn màu nâu tạo thành được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu (2,8 g, 12,45 mmol, hiệu suất 50,0%). MS (m/z) 187,0 $(M-H)^-$.

Bước 2: 4-Clo-6-metoxy-2-metyl-3-nitropyridin

Dung dịch đang khuấy của 4-clo-6-metyl-5-nitropyridin-2(1H)-on (2,5 g, 13,26 mmol) và bạc cacbonat (5,48 g, 19,89 mmol) trong THF (50 mL) trong điều kiện nitơ tại 0°C, metyl iodua (4,14 mL, 66,3 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 30 °C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, khối phản ứng được lọc qua tấm lọc Celite và tấm lọc Celite này được rửa bằng EtOAc (2 x 50 mL). Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm thành gôm màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 50 g, 0-50% EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (0,85 g, 4,16 mmol, hiệu suất 31,4%). MS (m/z) 203,0 $(M+H)^+$.

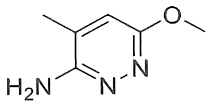
Bước 3: 4-Clo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin

Dung dịch đang khuấy của 4-clo-6-metoxy-2-metyl-3-nitropyridin (0,65 g, 3,21

mmol) trong etanol (30 mL), sắt (1,075 g, 19,25 mmol) được bổ sung sau đó là dung dịch của amoni clorua (1,030 g, 19,25 mmol) trong nước (6 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 2 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc Celite rửa bằng EtOH (4 x 50 mL). Chất lọc được làm bay hơi trong chân không để thu được cặn ở dạng chất rắn màu vàng. Cặn được hòa tan trong nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu vàng (520 mg, 2,95 mmol, hiệu suất 92%). MS (m/z) 173,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 77

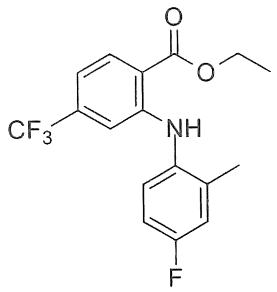
6-Metoxy-4-metylpyridazin-3-amin



Trong bình phản ứng vi sóng, 6-clo-4-metylpyridazin-3-amin (0,4 g, 2,79 mmol) và natri methoxit (25% trong metanol) (9,56 ml, 41,8 mmol) được nạp. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt trong Bộ khởi động Biotage sử dụng nhiệt độ cao ban đầu đến 130°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, khối phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với DCM (50 mL), được rửa bằng nước (25 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu (245 mg, 1,467 mmol, hiệu suất 52,7%). MS (m/z) 140,1 $(M+H)^+$.

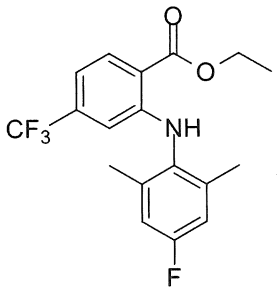
Chất trung gian 78

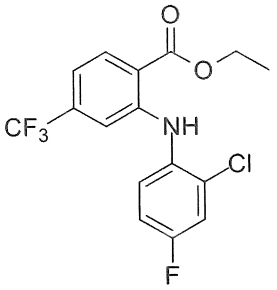
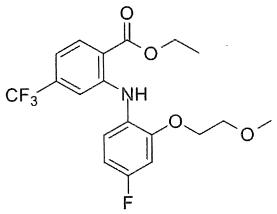
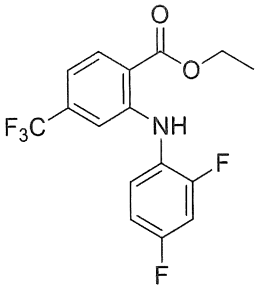
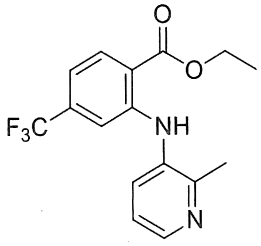
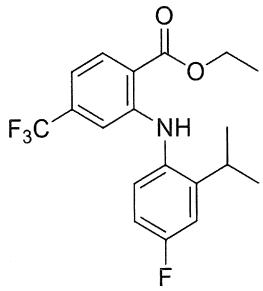
Etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat

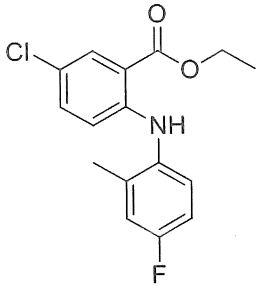
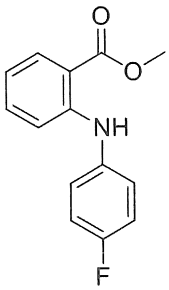
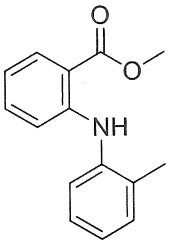
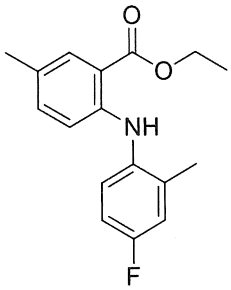
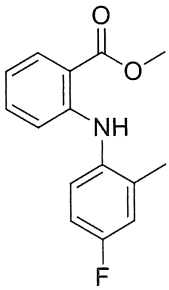


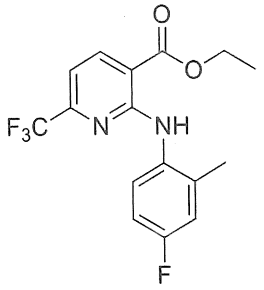
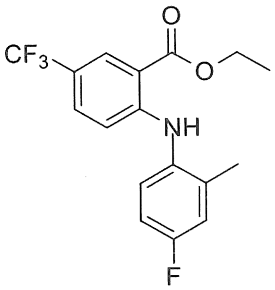
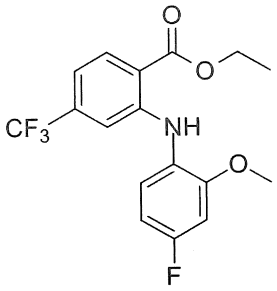
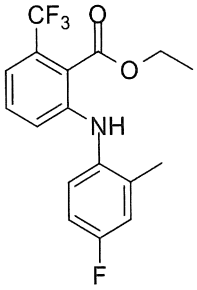
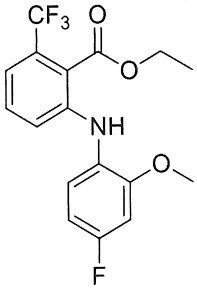
Trong ống được bịt kín, hỗn hợp của etyl 2-bromo-4-(triflometyl)benzoat (3,5 g, 11,78 mmol), 4-flo-2-metylanilin (2,212 g, 17,67 mmol), và Cs_2CO_3 (5,76 g, 17,67 mmol) trong toluen (30 mL) được thổi sạch với N_2 trong 10 phút trước khi $Pd_2(dba)_3$ (0,539 g, 0,589 mmol) và BINAP (0,734 g, 1,178 mmol) được bổ sung. Phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (50 mL) và được rửa bằng nước (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 0-15% EtOAc/ete dầu mỏ trong 45 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu cam (3,35 g, 9,80 mmol, hiệu suất 83%). MS (m/z) 342,0 $(M+H)^+$.

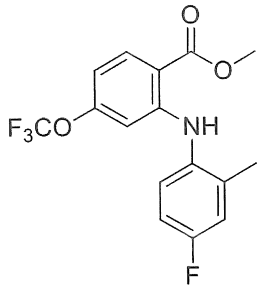
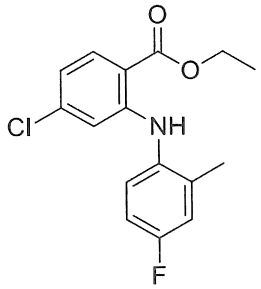
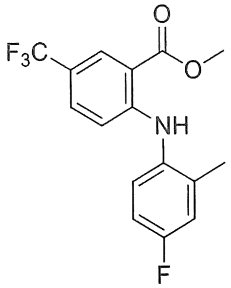
Các chất trung gian 79-194 được điều chế từ aryl halogen và anilin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 78.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Aryl halogen	Anilin
79	etyl 2-((4-flo-2,6-dimetylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 355,9 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	4-flo-2,6-dimetylanilin

80	etyl 2-((2-clo-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 361,9 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	2-clo-4-floanilin
81	etyl 2-((4-flo-2-(2-metoxyetoxy) phenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 402,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-(2-metoxyetoxy)anilin
82	etyl 2-((2,4-diflophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 346,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	2,4-difloanilin
83	etyl 2-((2-metylpyridin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 325,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	2-metylpyridin-3-amin
84	etyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 370,2 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-isopropylanilin

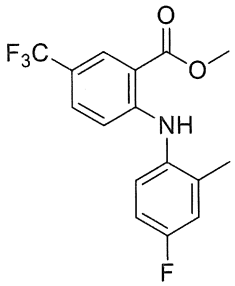
85	etyl 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzo at		MS (m/z) 308,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-5-clobenzoat	4-flo-2-metylani lin
86	metyl 2-((4-flophenyl)am ino)benzoat		MS (m/z) 246,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromobenzo at	4-floanilin
87	metyl 2-(o-tolylamino)b enzoat		MS (m/z) 242,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromobenzo at	o-toluidin
88	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-metylbenzoat		MS (m/z) 288,1 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-5-metylbenzo at	4-flo-2-metylani lin
89	metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzo at		MS (m/z) 260,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromobenzo at	4-flo-2-metylani lin

90	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-6-(triflometyl)nicotinat		MS (m/z) 343,2 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-6-(triflometyl) nicotinat	4-flo-2-metylanilin
91	etyl 2-((4-flo 2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 341,1 $(M)^+$	etyl 2-bromo-5-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metylanilin
92	etyl 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 358,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metoxyanilin
93	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-6-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 342,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-6-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metylanilin
94	etyl 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-6-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 358,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-6-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metoxyanilin

95	metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometoxy)benzoat		MS (m/z) 344,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4-(triflometoxy)benzoat	4-flo-2-metylanilin
96	etyl 4-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 308,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-clobenzoat	4-flo-2-metylanilin
97	metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 328,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metylanilin

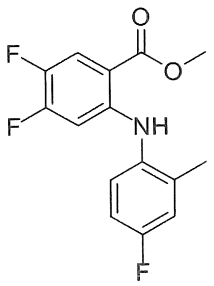
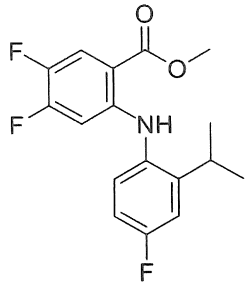
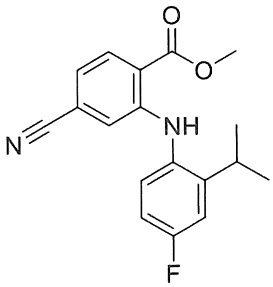
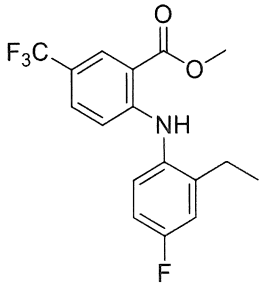
Chất trung gian 97

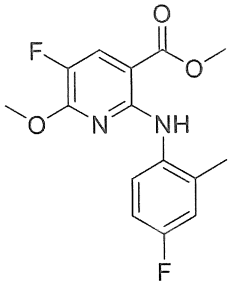
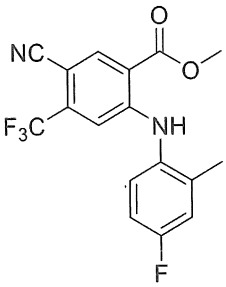
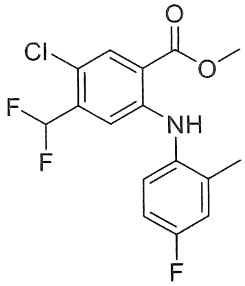
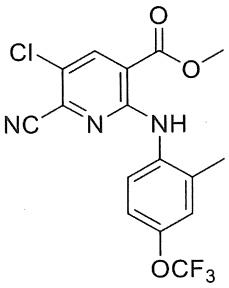
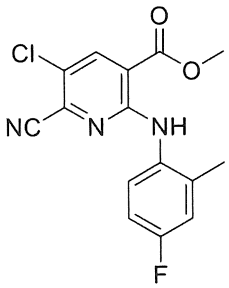
metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat

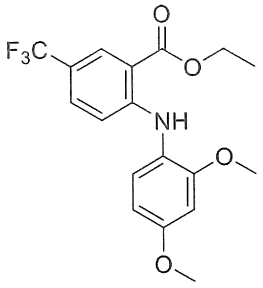
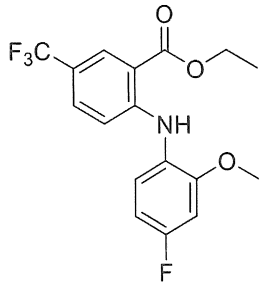
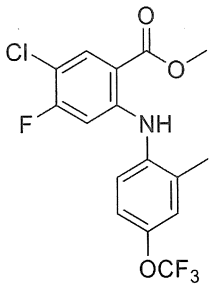
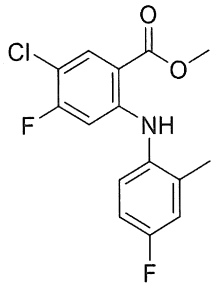
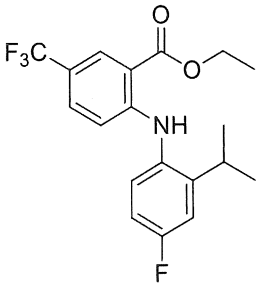


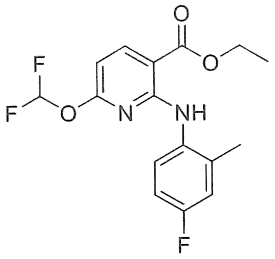
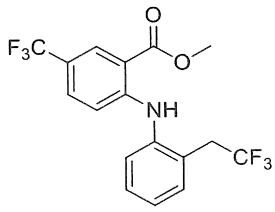
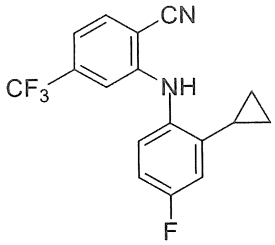
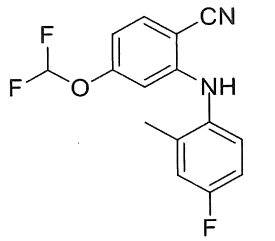
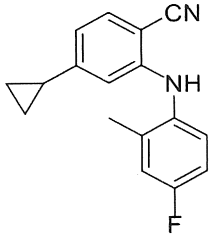
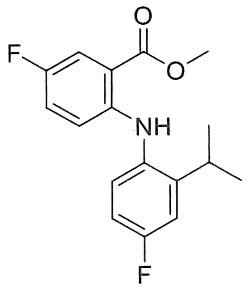
Dung dịch của metyl 2-bromo-5-(triflometyl)benzoat (2 g, 7,1 mmol) và 4-flo-2-metylanilin (1,06 g, 8,48 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung Cs_2CO_3 (4,60 g, 14,13 mmol) và BINAP (0,44 g, 0,71 mmol) trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được thổi sạch bằng nitơ trong 10 phút, sau đó $Pd_2(dba)_3$ (0,324 g, 0,353 mmol) được bổ sung vào trong hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp

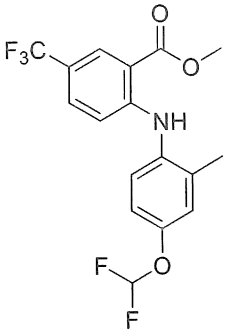
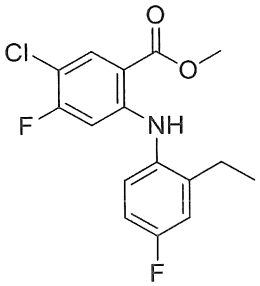
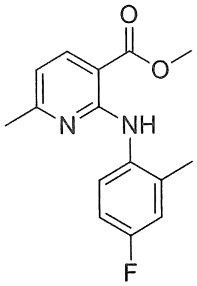
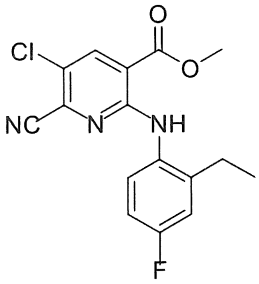
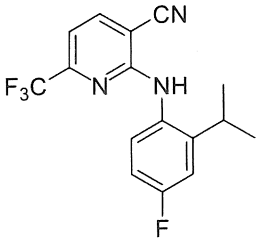
phản ứng được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc celite và chất lọc được cô lên trên SiO_2. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (25 g) bằng 0→30% EtOAc trong ete dầu mỏ ở dạng chất rửa giải thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn không màu (2,3 g, 7,0 mmol, hiệu suất 99%). MS (m/z) 328,0 $(M+H)^+$.

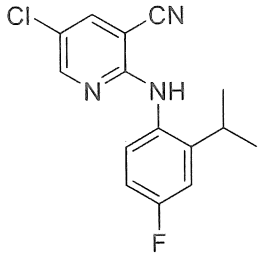
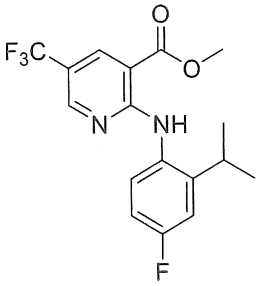
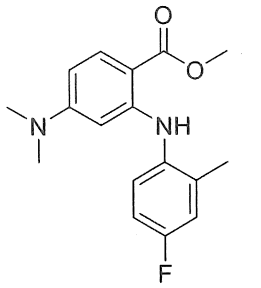
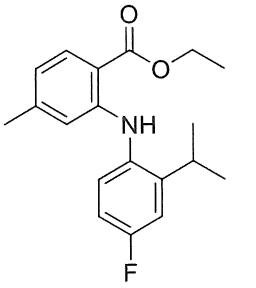
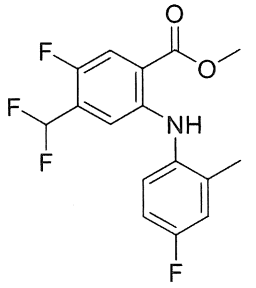
98	metyl 4,5-diflo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 296,2 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4,5-diflobenzoat	4-flo-2-metylanilin
99	metyl 4,5-diflo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 324,2 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4,5-diflobenzoat	4-flo-2-isopropylanilin
100	metyl 4-xyano-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 313,2 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4-xyanobenzoat	4-flo-2-isopropylanilin
101	metyl 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 342,0 $(M+H)^+$	Metyl 2-bromo-5-(triflometyl)benzoat	2-etyl-4-floanilin

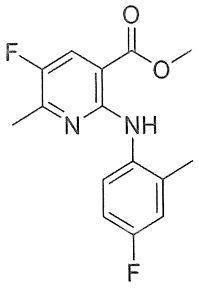
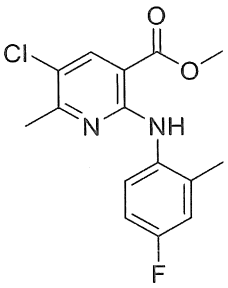
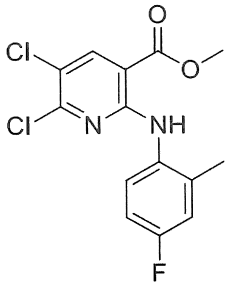
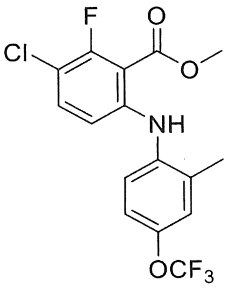
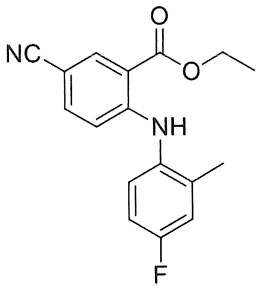
102	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-6-metoxynicotinat		MS (m/z) 309,0 $(M+H)^+$	metyl 2-clo-5-flo-6-metoxynicotinat	4-flo-2-metylanilin
103	metyl 5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 353,3 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-xyano-4-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metyl Anilin
104	metyl 5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 344,2 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clo-4-(diflometyl) benzoat	4-flo-2-metylanilin
105	metyl 5-clo-6-xyano-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)nicotinat		MS (m/z) 386,2 $(M+H)^+$	metyl 2,5-diclo-6-xyanonicotinat	2-metyl-4-(triflometoxy)anilin
106	metyl 5-clo-6-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)nicotinat		MS (m/z) 320,2 $(M+H)^+$	metyl 2,5-diclo-6-xyanonicotinat	4-flo-2-metylanilin

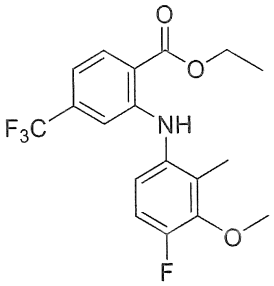
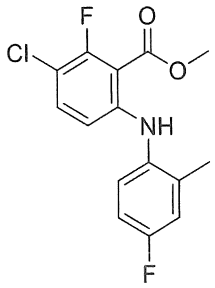
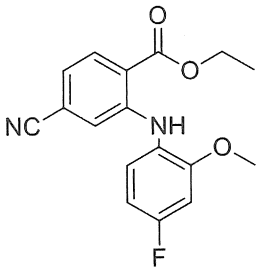
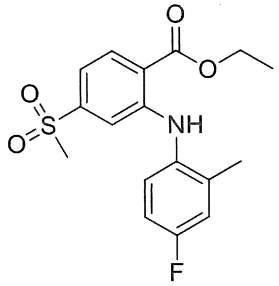
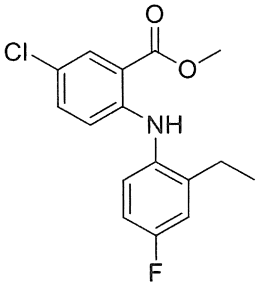
107	etyl 2-((2,4-dimetoxyphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 370,1 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-5-(triflometyl) benzoat	2,4-dimetoxyanilin
108	etyl 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 358,1 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-5-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metoxyanilin
109	metyl 5-clo-4-flo-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 377,1 $(M)^+$	metyl 2-bromo-5-clo-4-flobenzoat	2-metyl-4-(triflometoxy)anilin
110	metyl 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 312,1 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clo-4-flobenzoat	4-flo-2-metylanilin
111	etyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 370,1 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-5-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-isopropylanilin

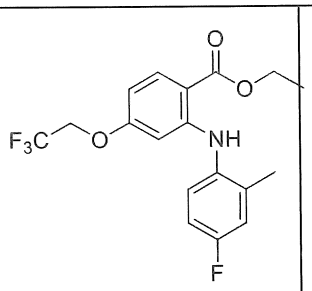
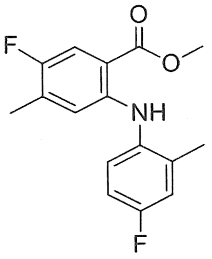
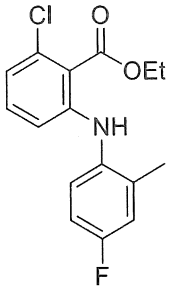
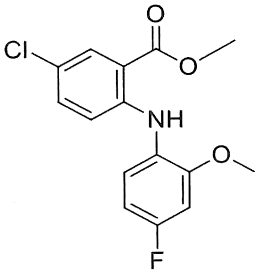
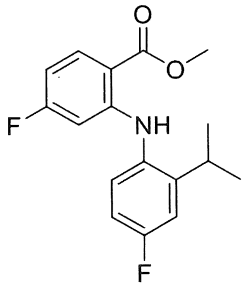
112	etyl 6-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinat		MS (m/z) 341 $(M+H)^+$	etyl 2-clo-6-(diflometoxy)nicotinat	4-flo-2-metylanilin
113	metyl 2-((2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 376 $(M-H)^-$	metyl 2-bromo-5-(triflometyl)benzoat	4-flo-2-(2,2,2-trifloetyl)anilin
114	2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril		MS (m/z) 321,1 $(M+H)^+$	2-bromo-4-(triflometyl)benzonitril	2-xyclopropyl-4-floanilin
115	4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril		MS (m/z) 291,3 $(M-H)^-$	2-bromo-4-(diflometoxy)benzonitril	4-flo-2-metylanilin
116	4-xyclopropyl-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril		MS (m/z) 267,2 $(M-H)^-$	2-bromo-4-xyclopropylbenzonitril	4-flo-2-metylanilin
117	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 306,2 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-flobenzoat	4-flo-2-isopropylanilin

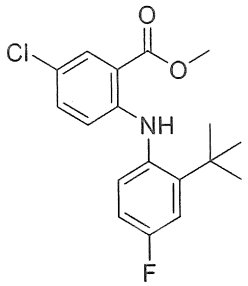
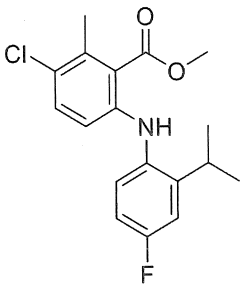
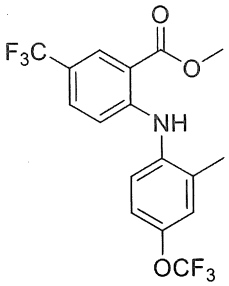
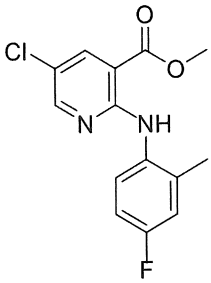
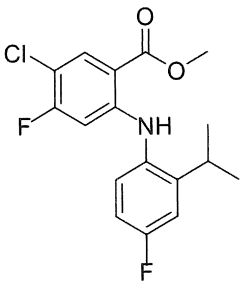
118	metyl 2-((4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 376,3 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-(triflometyl)benzoat	4-(diflometoxy)-2-metylanilin
119	metyl 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flobenzoat		MS (m/z) 326,2 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clo-4-flobenzoat	2-etyl-4-floanilin
120	metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinat		MS (m/z) 275,3 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-6-metylnicotinat	4-flo-2-metylanilin
121	metyl 5-clo-6-xyano-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)nicotinat		MS (m/z) 334,2 $(M+H)^+$	metyl 2,5-diclo-6-xyanonicotinat	2-etyl-4-floanilin
122	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-(triflometyl)nicotinonitril		MS (m/z) 324,2 $(M+H)^+$	2-clo-6-(triflometyl)nicotinonitril	4-flo-2-isopropylanilin

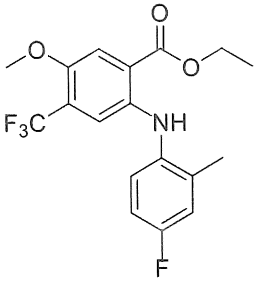
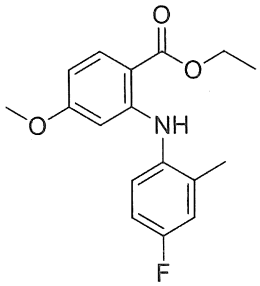
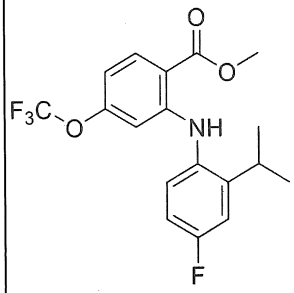
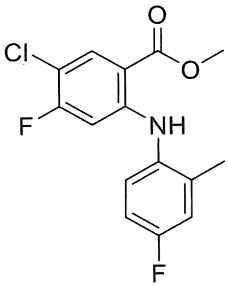
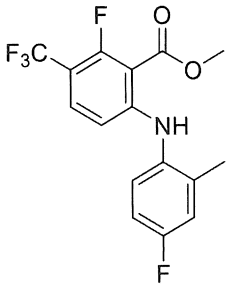
123	5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinonitril		MS (m/z) 290,1 $(M+H)^+$	2,5-diclonicotinonitril	4-flo-2-isopropylanilin
124	metyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinat		MS (m/z) 357,2 $(M+H)^+$	metyl 2-clo-5-(triflometyl) nicotinat	4-flo-2-isopropyl anilin
125	metyl 4-(dimetylamino)-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 303,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4-(dimetylamino)benzoat	4-flo-2-metylanilin
126	etyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-metylbenzoat		MS (m/z) 316,1 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-metylbenzoat	4-flo-2-isopropylanilin
127	metyl 4-(diflometyl)-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 328,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4-(diflometyl)-5-flobenzoat	4-flo-2-metylanilin

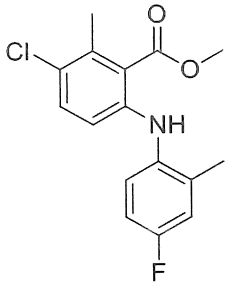
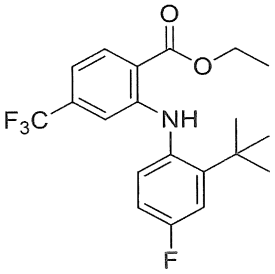
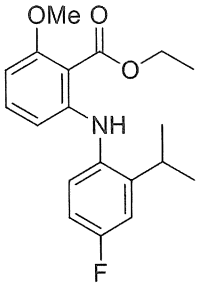
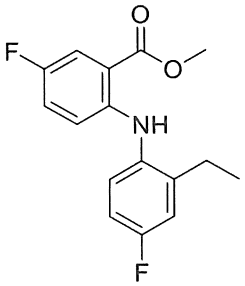
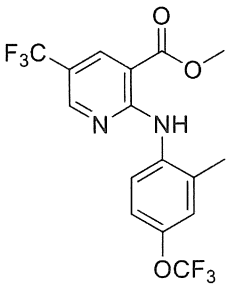
128	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-6-metylnicotinat		MS (m/z) 293,0 $(M+H)^+$	metyl 2-clo-5-flo-6-metylnicotinat	4-flo-2-metylanilin
129	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-6-metylnicotinat		MS (m/z) 309,2 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinat	4-flo-2-metylanilin
130	metyl 5,6-diclo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)nicotinat		MS (m/z) 329,0 $(M+H)^+$	metyl 2,5,6-triclonicotinat	4-flo-2-metylanilin
131	metyl 3-clo-2-flo-6-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 378,0 $(M+H)^+$	metyl 6-bromo-3-clo-2-flobenzoat	2-metyl-4-(triflometoxy)anilin
132	etyl 5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 297,0 $(M-H)^-$	etyl 2-bromo-5-xyanobenzoat	4-flo-2-metylanilin

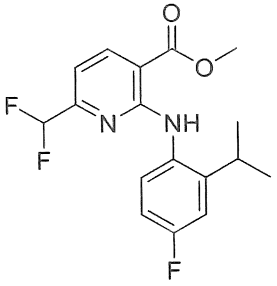
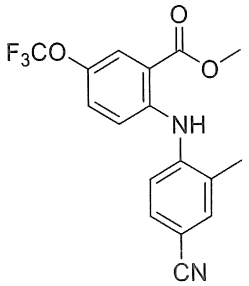
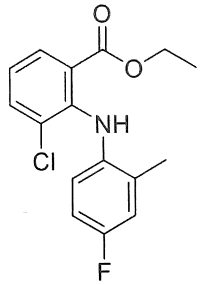
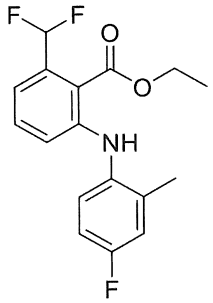
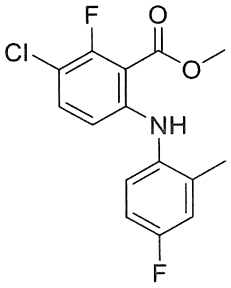
133	etyl 2-((4-flo-3-metoxy-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 372,2 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	4-flo-3-metoxy-2-metylanilin
134	metyl 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 312,0 $(M+H)^+$	metyl 6-bromo-3-clo-2-flobenzoat	4-flo-2-metylanilin
135	etyl 4-xyano-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 315,0 $(M)^+$	etyl 2-bromo-4-xyanobenzoat	4-flo-2-metoxyanilin
136	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(metylsulfonyl)benzoat		MS (m/z) 352,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(metylsulfonyl)benzoat	4-flo-2-metylanilin
137	metyl 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 308,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clobenzoat	(2-etyl-4-floanilin

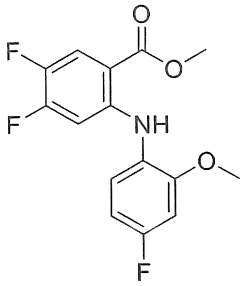
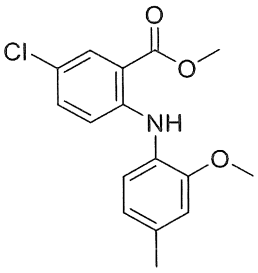
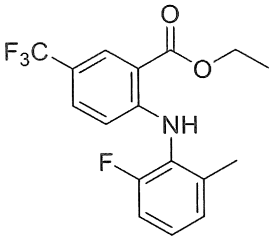
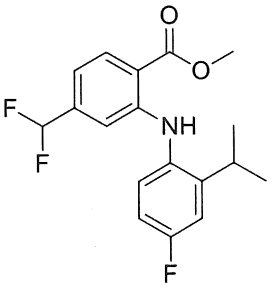
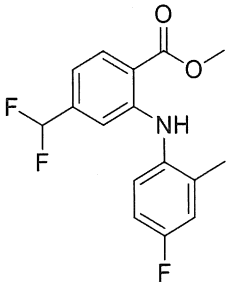
138	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat		MS (m/z) 372,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(2,2,2-trifloetoxy) benzoat	4-flo-2-metylanilin
139	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-metylbenzoat		MS (m/z) 292,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-flo-4-metylbenzoat	4-flo-2-metylanilin
140	etyl 2-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 308,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-6-clobenzoat	4-flo-2-metylanilin
141	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 310,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clobenzoat	4-flo-2-metoxyanilin
142	metyl 4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 306,2 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4-flobenzoat	4-flo-2-isopropylanilin

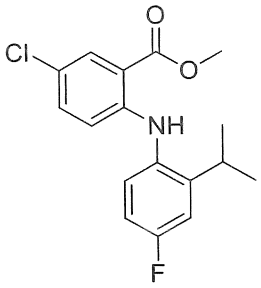
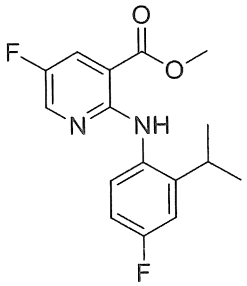
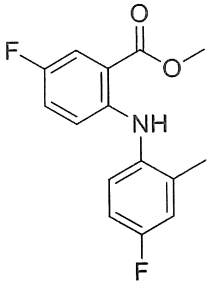
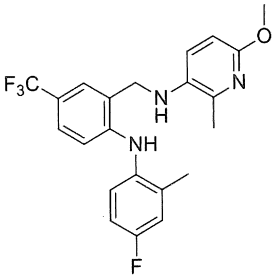
143	metyl 2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-5-clobenzoat		MS (m/z) 336,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clobenzoat	2-(tert-butyl)-4-floanilin
144	metyl 3-clo-6-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-2-metylbenzoat		MS (m/z) 336,0 $(M+H)^+$	metyl 6-bromo-3-clo-2-metylbenzoat	4-flo-2-isopropylanilin
145	metyl 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 393,8 $(M)^+$	metyl 2-bromo-5-(triflometyl)benzoat	2-metyl-4-(triflometoxy)anilin
146	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinat		MS (m/z) 295,0 $(M+H)^+$	metyl 2,5-diclonicotinat	4-flo-2-metylanilin
147	metyl 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 340,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clo-4-flobenzoat	4-flo-2-isopropylanilin

148	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-metoxy-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 372,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-5-metoxy-4-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metylanilin
149	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-metoxybenzoat		MS (m/z) 304,2 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-metoxybenzoat	4-flo-2-metylanilin
150	metyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoat		MS (m/z) 371,8 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4-(triflometoxy)benzoat	4-flo-2-isopropylanilin
151	metyl 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 312,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clo-4-flobenzoat	4-flo-2-metylanilin
152	metyl 2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-3-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 344,0 $(M-H)^-$	metyl 6-bromo-2-flo-3-(triflometyl) benzoat	4-flo-2-metylanilin

153	metyl 3-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-2-metylbenzoat		MS (m/z) 308,0 $(M+H)^+$	metyl 6-bromo-3-clo-2-metylbenzoat	4-flo-2-metylanilin
154	etyl 2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 384,1 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-4-(triflometyl) benzoat	2-(tert-butyl)-4-floanilin
155	etyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-metoxybenzoat		MS (m/z) 332,2 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-6-metoxybenzoat	4-flo-2-isopropylanilin
156	metyl 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-flobenzoat		MS (m/z) 292,2 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-flobenzoat	2-etyl-4-floanilin
157	metyl 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinat		MS (m/z) 394,8 $(M)^+$	metyl 2-clo-5-(triflometyl) nicotinat	2-metyl-4-(triflometoxy)anilin

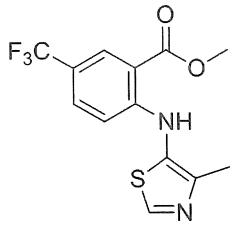
158	metyl 6-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinat		MS (m/z) 339,0 $(M+H)^+$	metyl 2-clo-6-(diflometyl) nicotinat	4-flo-2-isopropylanilin
159	metyl 2-((4-xyano-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometoxy)benzoat		MS (m/z) 351,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-(triflometoxy)benzoat	4-amino-3-metylbenzonitril
160	etyl 3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 308,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-3-clobenzoat	4-flo-2-metylanilin
161	etyl 2-(diflometyl)-6-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 324,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-6-(diflometyl) benzoat	4-flo-2-metylanilin
162	metyl 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 312,0 $(M+H)^+$	metyl 6-bromo-3-clo-2-flobenzoat	4-flo-2-metylanilin

163	metyl 4,5-diflo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 312,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4,5-diflobenzoat	4-flo-2-metoxyanilin
164	metyl 5-clo-2-((2-metoxy-4-metylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 306,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clobenzoat	2-metoxy-4-metylanilin
165	etyl 2-((2-flo-6-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 342,0 $(M+H)^+$	etyl 2-bromo-5-(triflometyl)benzoat	2-flo-6-metylanilin
166	metyl 4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 338,1 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4-(diflometyl)benzoat	4-flo-2-isopropylanilin
167	metyl 4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 310,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-4-(diflometyl)benzoat	4-flo-2-metylanilin

168	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 322,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-clobenzoat	4-flo-2-isopropylanilin
169	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinat		MS (m/z) 307,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-flonicotinat	4-flo-2-isopropylanilin
170	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 278,0 $(M+H)^+$	metyl 2-bromo-5-flobenzoat	4-flo-2-metylanilin
171	N-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzyl)-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin		MS (m/z) 420,0 $(M+H)^+$	N-(2-bromo-5-(triflometyl)benzyl)-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	4-flo-2-metylanilin

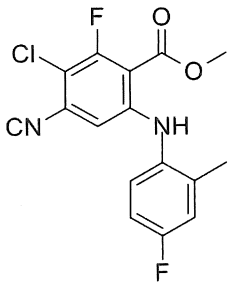
Chất trung gian 172

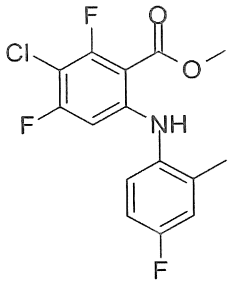
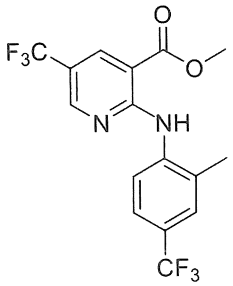
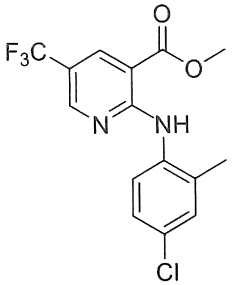
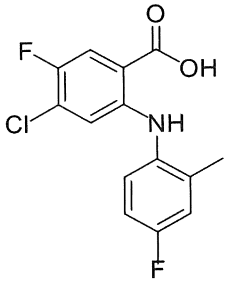
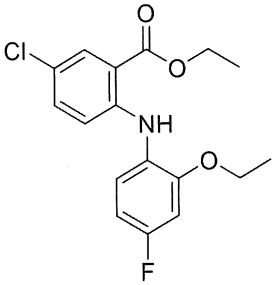
metyl 2-((4-metylthiazol-5-yl)amino)-5-(triflometyl)benzoat

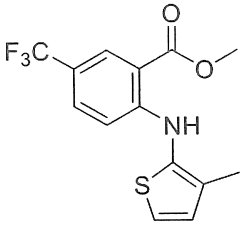
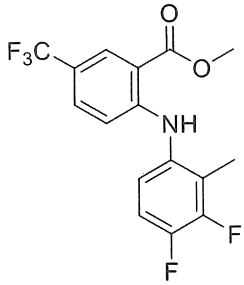
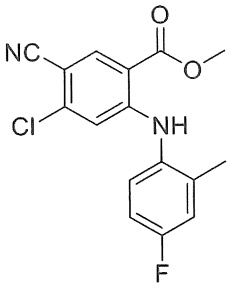
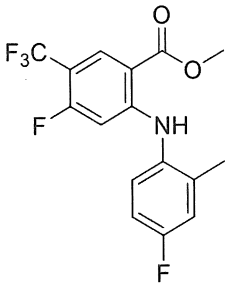
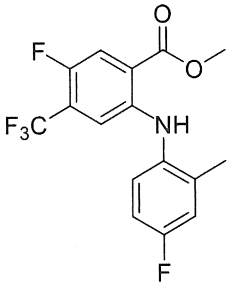


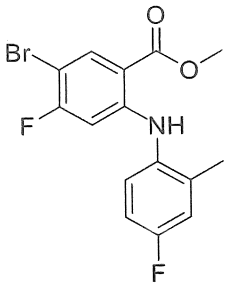
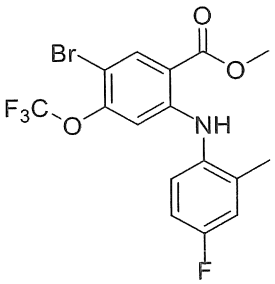
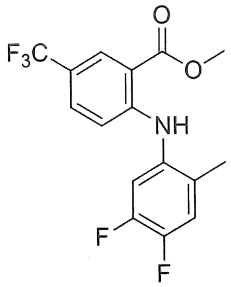
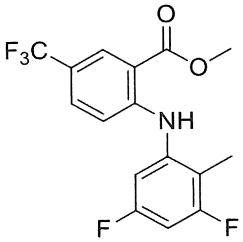
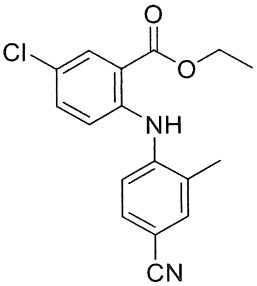
Ống được bịt kín 250 mL, được làm khít với thanh khuấy từ, được nạp với metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat (1 g, 4,56 mmol), 5-bromo-4-metylthiazol (0,894 g, 5,02 mmol) và xesi cacbonat (2,97 g, 9,13 mmol). 1,4-Dioxan (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng tạo thành được thổi sạch bằng nitơ trong 10 phút trước khi xantphos (0,264 g, 0,456 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,209 g, 0,228 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 100°C trong 16 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat (20 mL) và được lọc qua tấm lọc Celite. Tấm lọc Celite được rửa bằng etyl axetat (80 mL) và chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 0-40% EtOAc/ ete dầu mỏ trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng gôm màu cam (440 mg, 1,165 mmol, hiệu suất 25,5%). MS (m/z) 317,0 $(M+H)^+$

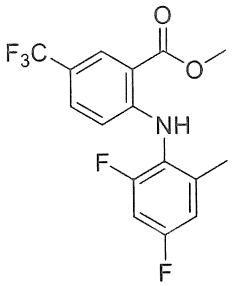
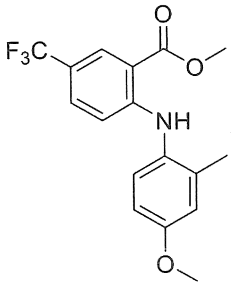
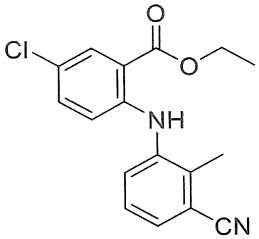
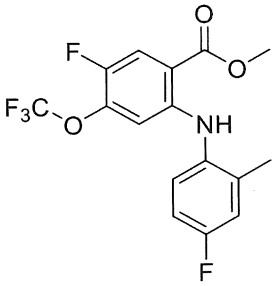
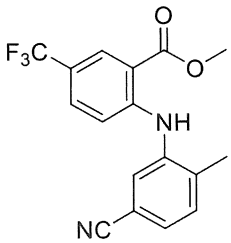
Các chất trung gian 173-194 được điều chế từ aryl halogen và anilin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 172.

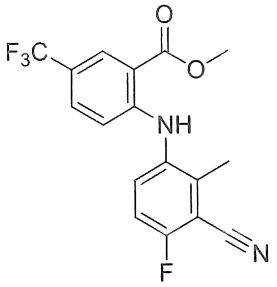
Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Aryl halogen	Anilin
173	metyl 3-clo-4-xyano-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 337,2 $(M+H)^+$	4-flo-1-iodo-2-metylbenzen	metyl 6-amino-3-clo-4-xyano-2-flobenzoat

174	metyl 3-clo-2,4-diflo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 330,2 $(M+H)^+$	4-flo-1-iodo-2-metylbenzen	metyl 6-amino-3-clo-2,4-difloben zoat
175	metyl 2-((2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinat		MS (m/z) 379,3 $(M+H)^+$	1-bromo-2-metyl-4-(triflometyl)benzen	metyl 2-amino-5-(triflometyl)nicotinat
176	metyl 2-((4-clo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinat		MS (m/z) 345,2 $(M+H)^+$	4-clo-1-iodo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-5-(triflometyl)nicotinat
177	axit 4-clo-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 298,1 $(M+H)^+$	1-bromo-4-flo-2-metylbenzen	axit 2-amino-4-clo-5-flobenzoic
178	etyl 5-clo-2-((2-etoxy-4-flophenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 338,0 $(M+H)^+$	1-bromo-2-etoxy-4-flobenzen	1 etyl 2-amino-5-clobenzoat

179	metyl 2-((3-metylthiophen-2-yl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 315,8 $(M)^+$	2-bromo-3-metylthiophen	metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat
180	metyl 2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 346,0 $(M+H)^+$	1-bromo-3,4-diflo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat
181	metyl 4-clo-5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat		MS (m/z) 317,0 $(M-H)^-$	4-flo-1-iodo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-4-clo-5-xyanobenzoat
182	metyl 4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 344,2 $(M-H)^-$	4-flo-1-iodo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-4-flo-5-(triflometyl)benzoat
183	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat		GCMS (m/z) 345 $(M)^+$	4-flo-1-iodo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-5-flo-4-(triflometyl)benzoat

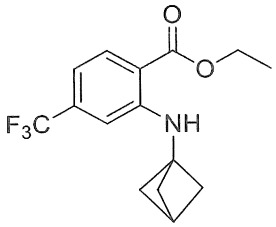
184	metyl 5-bromo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 354,9$(M)^+$/355,9 $(M+H)^+$	4-flo-1-iodo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-5-bromo-4-flobenzoat
185	etyl 5-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometoxy)benzoat		MS (m/z) 435,8 $(M)^+$	4-flo-1-iodo-2-metylbenzen	etyl 2-amino-5-bromo-4-(triflometoxy)benzoat
186	metyl 2-((4,5-diflo-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 346,0 $(M+H)^+$	1-bromo-4,5-diflo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat
187	metyl 2-((3,5-diflo-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 346,0 $(M+H)^+$	1,5-diflo-3-iodo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat
188	etyl 5-clo-2-((4-xyano-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 315,0 $(M+H)^+$	4-bromo-3-metylbenzonitril	etyl 2-amino-5-clobenzoat

189	metyl 2-((2,4-diflo-6-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 346,0 $(M+H)^+$	2-bromo-1,5-diflo-3-metylbenzen	metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat
190	metyl 2-((4-metoxy-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 340,0 $(M+H)^+$	1-bromo-4-metoxy-2-metylbenzen	metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat
191	etyl 5-clo-2-((3-xyano-2-metylphenyl) amino)benzoat		MS (m/z) 315,0 $(M+H)^+$	3-bromo-2-metylbenzonitril	etyl 2-amino-5-clobenzoat
192	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometoxy)benzoat		MS (m/z) 362,0 $(M+H)^+$	4-flo-1-iodo-2-metylbenzen	metyl 2-amino-5-flo-4-(triflometoxy)benzoat
193	metyl 2-((5-xyano-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 335,0 $(M+H)^+$	3-bromo-4-metylbenzonitril	metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat

194	metyl 2-((3-xyano-4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoat		MS (m/z) 351,2 $(M-H)^-$	3-bromo-6-flo-2-metylbenzonitril	metyl 2-amino-5-(triflometyl)benzoat

Chất trung gian 195

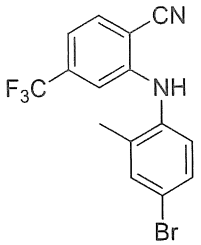
etyl 2-(bixyclo[1.1.1]pentan-1-ylamino)-4-(triflometyl)benzoat



Ống được bịt kín 100 mL được làm khít với thanh khuấy từ được nạp với etyl 2-flo-4-(triflometyl)benzoat (2,2 g, 9,32 mmol), bixyclo[1.1.1]pentan-1-amin, 2Hydroclorua (1,744 g, 11,18 mmol), DMF (20 mL) và DIPEA (8,14 mL, 46,6 mmol). Ống đã bịt kín được gia nhiệt tại 80°C trong 20 giờ và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100 mL), nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 100 g, 1% EtOAc/ ete dầu mỏ trong 60 mins) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (1,1 g, 1,662 mmol, hiệu suất 9,55%). GCMS (m/z) 298,1 $(M-H)^-$

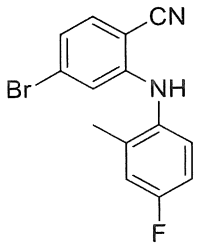
Chất trung gian 196

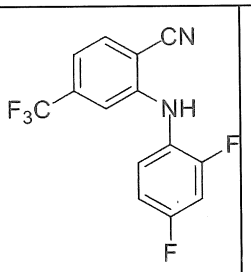
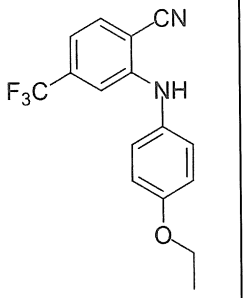
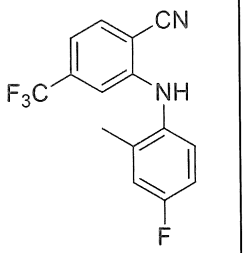
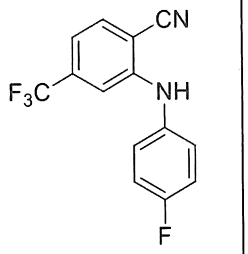
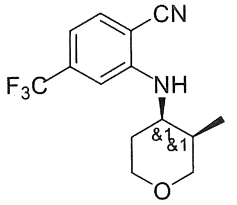
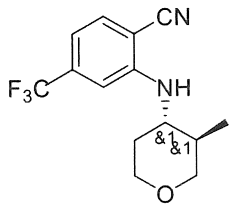
2-((4-Bromo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril

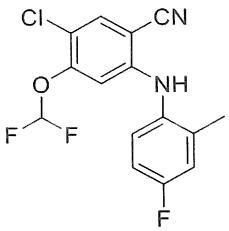
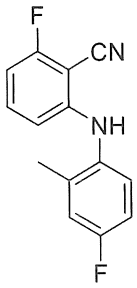
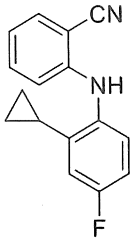
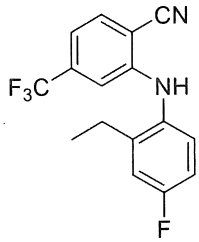
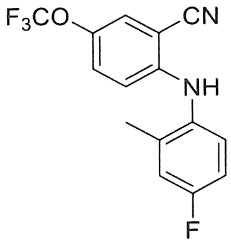


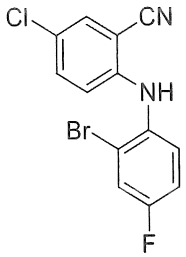
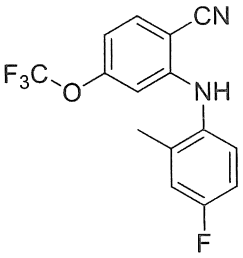
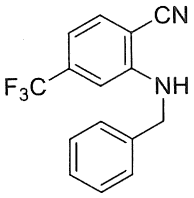
Natri hydrua (60% khối lượng trong dầu khoáng) (2,068 g, 51,7 mmol) được bổ sung theo phần, trong 5 phút, vào dung dịch của 4-bromo-2-metylanilin (5,90 g, 31,7 mmol) trong DMSO (23,19 ml) dưới điều kiện N_2 và phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội trong bể đá và được xử lý với dung dịch của 2-flo-4-(triflometyl)benzonitril (3 g, 15,86 mmol) trong DMSO (11,60 ml) trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ và sau đó được làm nguội trong bể đá. NH_4Cl bão hòa (~140 mL) được bổ sung từ từ sau đó là EtOAc. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô. Cặn được hòa tan trong DCM (15 mL) và được tinh chế bằng sắc ký cột (ISCO, cột 220 g, heptan: 3 phút; 0-20% EtOAc/heptan trong 20 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (3,32 g, 9,35 mmol, hiệu suất 58,9%). MS (m/z) 355,1 $(M+H)^+$.

Các chất trung gian 197-211 được điều chế từ benzonitril và anilin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 196.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Benzonitril	Anilin
197	4-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,29 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 7,09 (td, J=8,52, 3,20 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,31, 1,96 Hz, 1H), 6,48 (d, J=1,71 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H)	4-bromo-2-flobenzonitril	4-flo-2-metylanilin

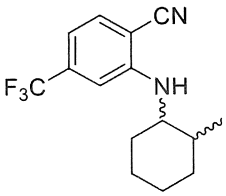
198	2-((2,4-diflophenyl) amino)-4-(triflometyl) benzonitril		MS (m/z) 299,2 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl) benzonitril	2,4-difloanilin
199	2-((4-etoxyphenyl)amino)-4-(triflometyl) benzonitril		MS (m/z) 306,9 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl) benzonitril	4-etoxyanilin
200	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl) benzonitril		MS (m/z) 295,2 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl) benzonitril	4-flo-2-metylanilin
201	2-((4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl) benzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,82 (s, 1 H), 7,88 (d, J=8,03 Hz, 1 H), 7,28-7,18 (m, 6 H)	2-flo-4-(triflometyl) benzonitril	4-floanilin
202	Cis-rac-2-(((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl) benzonitril		MS (m/z) 285 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl) benzonitril	Cis-rac-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-amin, Hydroclorua
203	Trans-rac-2-(((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-		MS (m/z) 285 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl) benzonitril	Trans-3-metyltetrahydro-2H-pyran-

	(triflometyl) benzonitril				4-amin
204	5-clo-4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,50 - 8,39 -(m, 1 H), 8,04 - 7,86 (m, 1 H), 7,31 - 6,98 (m, 3 H), 6,06 (d, J=11,74 Hz, 1 H), 2,20 - 2,10 (m, 3 H)	5-clo-4-(diflometoxy)-2-flobenzonitril	4-flo-2-metylanilin
205	2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril		MS (m/z) 245,2 $(M+H)^+$	2,6-diflobenzonitril	4-flo-2-metylanilin
206	2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)benzonitril		MS (m/z) 253,2 $(M+H)^+$	2-flobenzonitril	2-xyclopropyl-4-floanilin
207	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl) benzonitril		MS (m/z) 309,1 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl) benzonitril	2-etyl-4-floanilin
208	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometoxy)benzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,24 (s, 1H), 7,73 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 2,0, 9,3 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,46 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H)	2-flo-5-(triflometoxy)benzonitril	4-flo-2-metylanilin

209	2-((2-bromo-4-flophenyl)amino)-5-clobenzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,42 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H)	5-clo-2-flobenzonitril	2-bromo-4-floanilin
210	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 9,3, 2,9 Hz, 1H), 7,00 (td, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,70 – 6,60 (m, 1H), 6,30 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,18 (br s, 1H), 2,26 (s, 3H)	2-flo-4-(triflometoxy)benzonitril	4-flo-2-metylanilin
211	2-(benzylamino)-4-(triflometyl) benzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,71 (d, J= 8 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 5H), 7,26-7,22, m, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 4,52 (d, *J*=6 Hz, 2H).	2-flo-4-(triflometyl) benzonitril	Phenyl methanamin

Chất trung gian 212

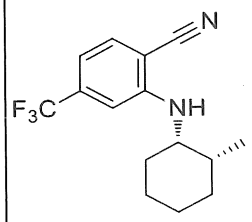
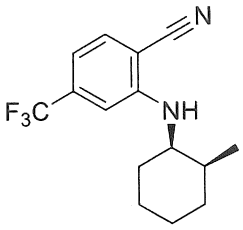
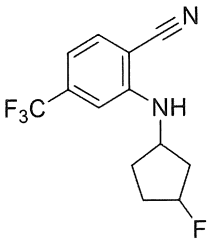
2-((2-Metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril



2-Flo-4-(triflometyl)benzonitril (2,209 mL, 15,86 mmol) và 2-metylxyclohexan-1-amin (10,45 mL, 79 mmol) được hòa tan trong axetonitril (50 mL) và được gia nhiệt đến 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (cột 220 g,

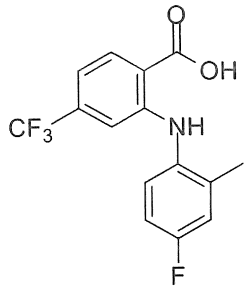
0-5% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (3,9 g, 13,8 mmol, 87%). MS (m/z) 283,2 $(M+H)^+$.

Các chất trung gian 213-215 được điều chế từ benzonitril và anilin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 212

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Benzonitril	Anilin
213	2-(((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril		MS (m/z) 283,2 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl)benzonitril	(1S,2R)-2-metylxyclohexan-1-amin, Hydroclorua
214	2-(((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril		MS (m/z) 283,2 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl)benzonitril	(1R,2S)-2-metylxyclohexan-1-amin, Hydroclorua
215	2-((3-floxyclopentyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril		MS (m/z) 273,2 $(M+H)^+$	2-flo-4-(triflometyl)benzonitril	3-floxyclopentan-1-amin, Hydroclorua

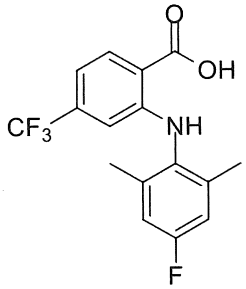
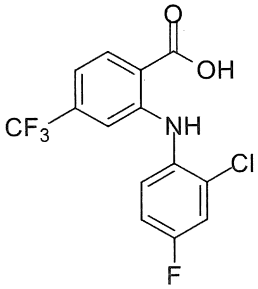
Chất trung gian 216

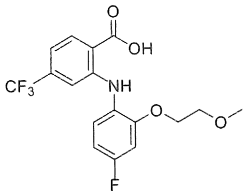
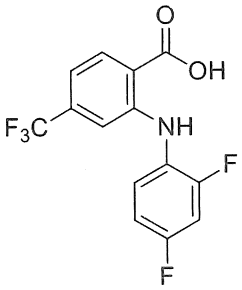
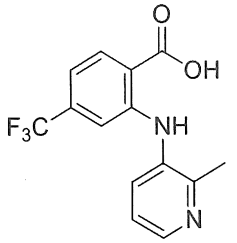
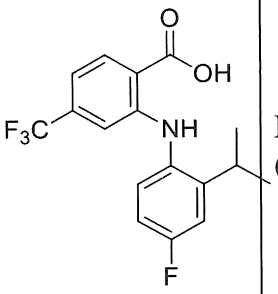
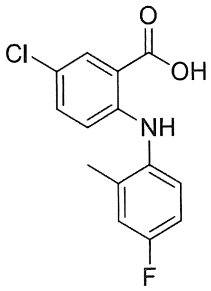
axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic

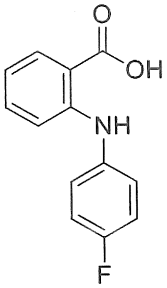
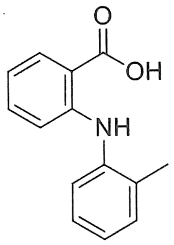
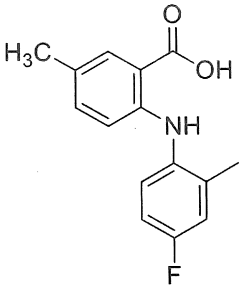
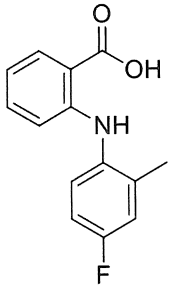
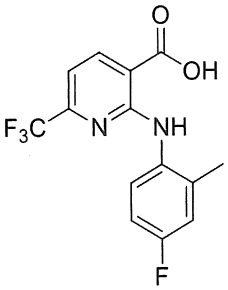


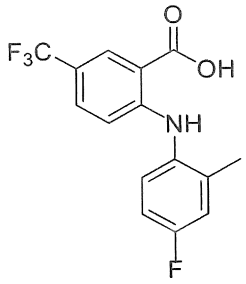
$LiOH.H_2O$ (2,434 g, 58,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy của etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat (3,3 g, 9,67 mmol) trong THF (20 mL) và nước (6,67 mL) tại 30°C trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 60 °C trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn màu trắng nhờ tạo thành được axit hóa đến pH=2 sử dụng 1,5 N HCl. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không. Sau đó chất rắn được hòa tan trong DCM (10 mL) và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (3 g, 9,43 mmol, hiệu suất 98%). MS (m/z) 311,9 $(M-H)^{--}$.

Các chất trung gian 217-326 được điều chế từ este được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 216.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Este
217	axit 2-((4-flo-2,6-dimetylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 328,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2,6-dimetylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
218	axit 2-((2-clo-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 331,9 $(M-H)^-$	etyl 2-((2-clo-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat

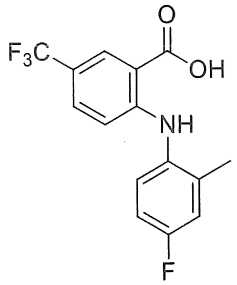
219	axit 2-((4-flo-2-(2-metoxyetoxy)phenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 374,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-(2-metoxyetoxy)phenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
220	axit 2-((2,4-diflophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 315,9 $(M-H)^-$	etyl 2-((2,4-diflophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
221	axit 2-((2-metylpyridin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 297,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((2-metylpyridin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
222	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 342,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
223	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 280,0 $(M+H)^+$	etyl 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat

224	axit 2-((4-flophenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 232,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-flophenyl)amino)benzoat
225	axit 2-(o-tolylamino)benzoic		MS (m/z) 228,0 $(M+H)^+$	metyl 2-(o-tolylamino)benzoat
226	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-metylbenzoic		MS (m/z) 260,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-metylbenzoat
227	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 246,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
228	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 315,1 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-(triflometyl)nicotinat

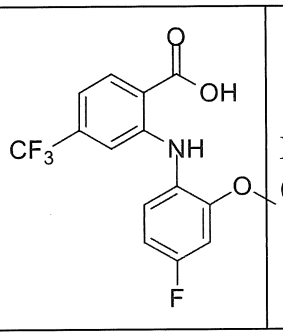
229	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 312,0 $(M-H)^-$	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat

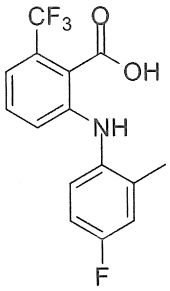
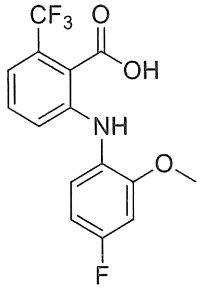
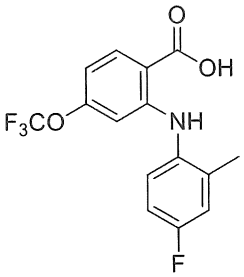
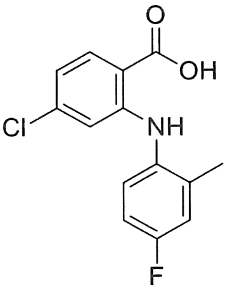
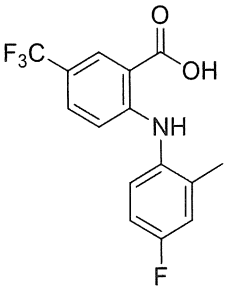
Chất trung gian 229

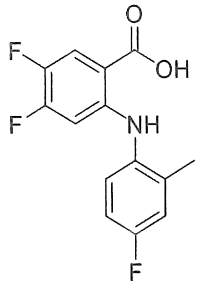
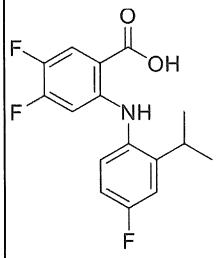
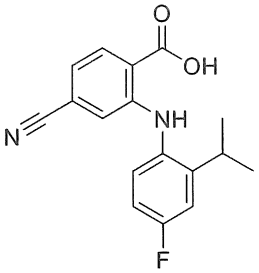
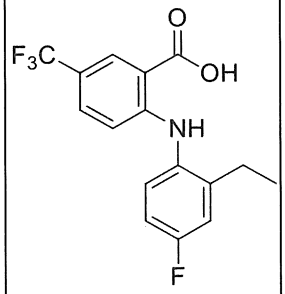
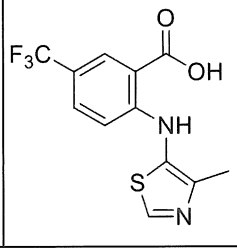
axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

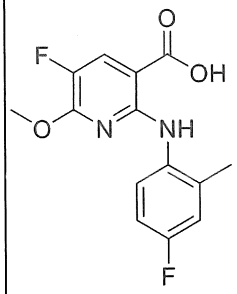
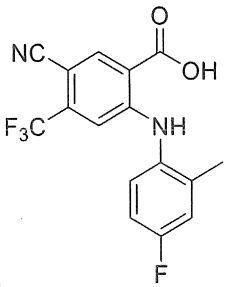
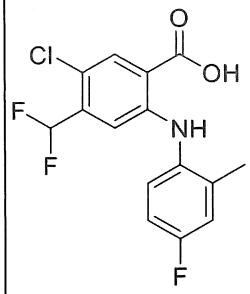
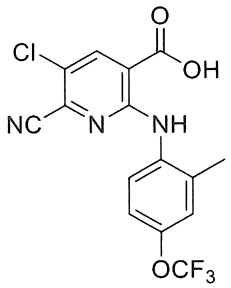
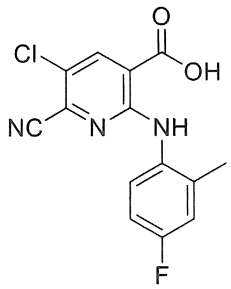


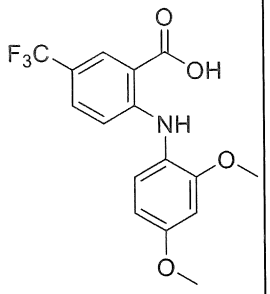
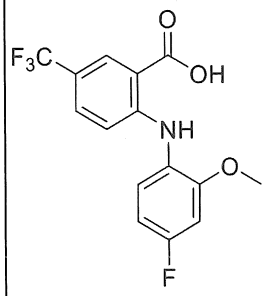
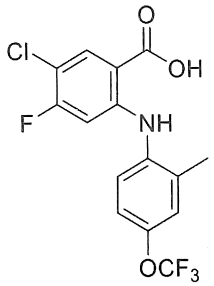
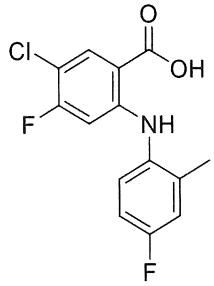
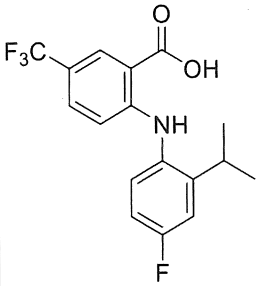
Dung dịch của metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat (2,3 g, 7,03 mmol) trong THF (20 mL) và nước (10 mL) trong điều kiện nitơ được bổ sung LiOH (1,68 g, 70,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được chiết bằng 100 mL DCM và được rửa bằng 50 mL nước. Lớp nước được axit hóa bằng 1,5 N HCl 20 mL và được chiết bằng DCM (100 mL) hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (2,1 g, 6,7 mmol, hiệu suất 95%). MS (m/z) 314,0 $(M+H)^+$.

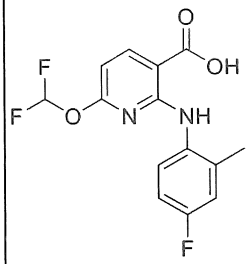
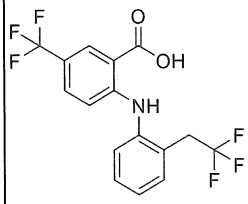
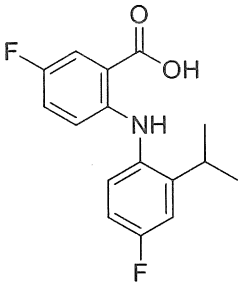
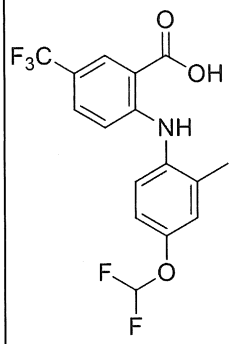
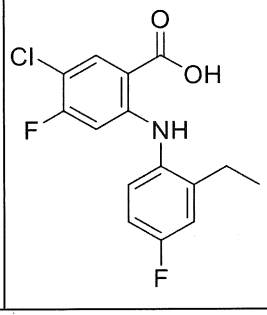
230	axit 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 330,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat

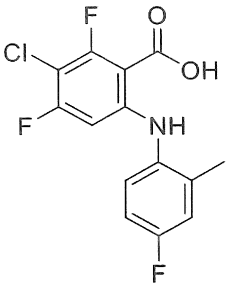
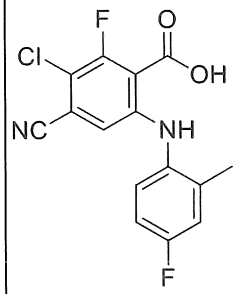
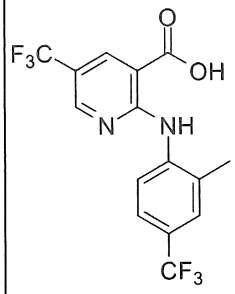
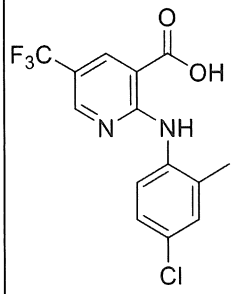
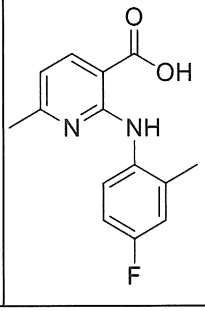
231	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 314,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-(triflometyl)benzoat
232	axit 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-6-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 330,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-6-(triflometyl)benzoat
233	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoic		MS (m/z) 330,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoat
234	axit 4-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 280,0 $(M+H)^+$	etyl 4-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
235	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 314,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat

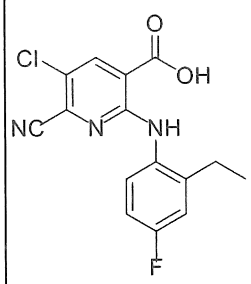
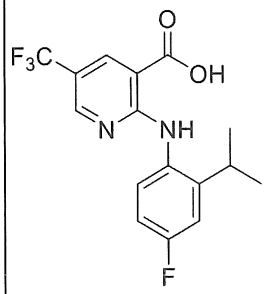
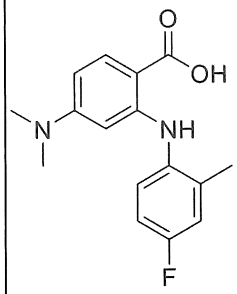
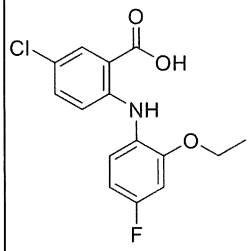
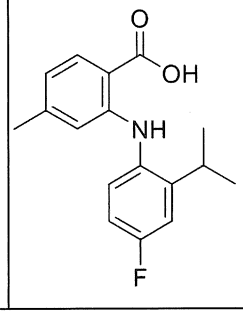
236	axit 4,5-diflo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 282,1 $(M+H)^+$	metyl 4,5-diflo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
237	axit 4,5-diflo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 310,1 $(M+H)^+$	metyl 4,5-diflo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat
238	axit 4-xyano-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 299,2 $(M+H)^+$	metyl 4-xyano-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat
239	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 328,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
240	axit 2-((4-metylthiazol-5-yl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 303,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-metylthiazol-5-yl)amino)-5-(triflometyl)benzoat

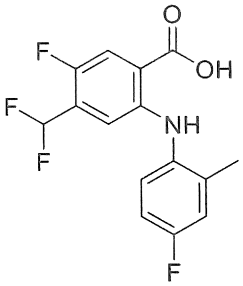
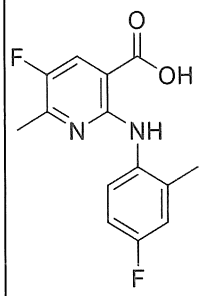
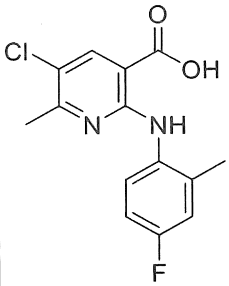
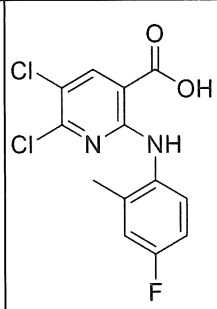
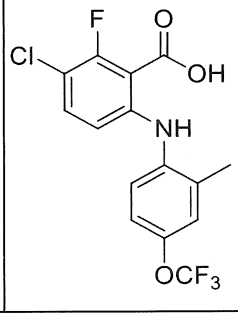
241	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metoxynicotinic		MS (m/z) 295 $(M+H)^+$	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metoxynicotinat
242	axit 5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 337,2 $(M-H)^-$	metyl 5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
243	axit 5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 330,2 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
244	axit 5-clo-6-xyano-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 372,1 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-6-xyano-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)nicotinat
245	axit 5-clo-6-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 306,1 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-6-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinat

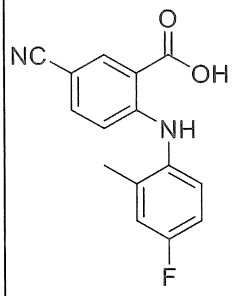
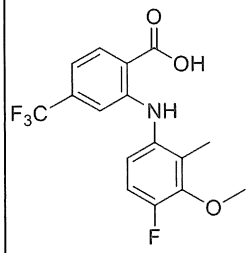
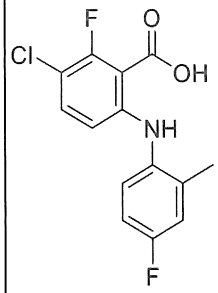
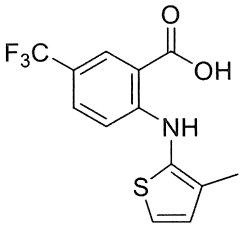
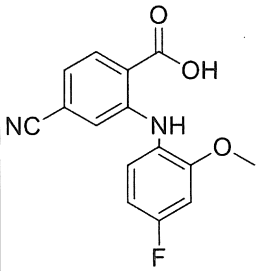
246	axit 2-((2,4-dimetoxyphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 342,1 $(M+H)^+$	etyl 2-((2,4-dimetoxyphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
247	axit 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 330,1 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
248	axit 5-clo-4-flo-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 364,0 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-4-flo-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoat
249	axit 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 299,1 $(M+2H)^+$	metyl 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
250	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 342,1 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat

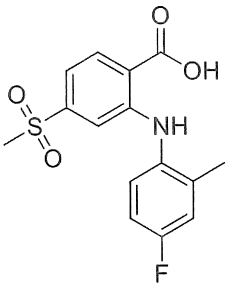
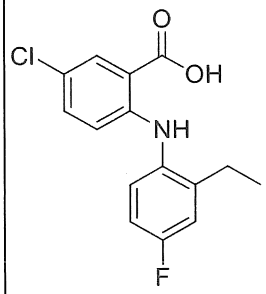
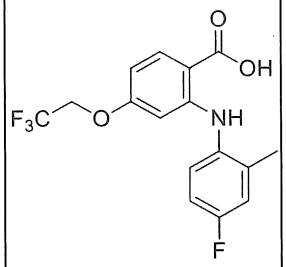
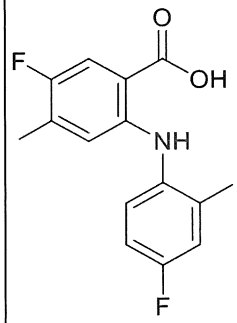
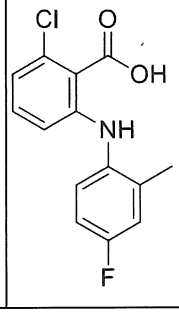
251	axit 6-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 313 $(M+H)^+$	etyl 6-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinat
252	axit 2-((2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 362 $(M-H)^-$	metyl 2-((2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
253	axit 5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 292,1 $(M+H)^+$	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat
254	axit 2-((4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 362,3 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
255	axit 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flobenzoic		MS (m/z) 312,1 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flobenzoat

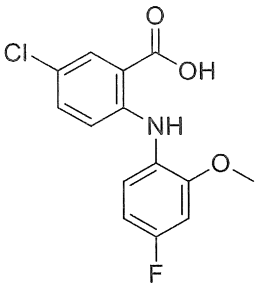
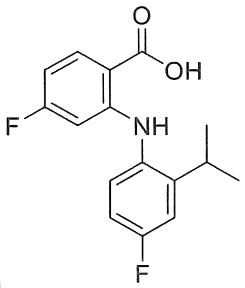
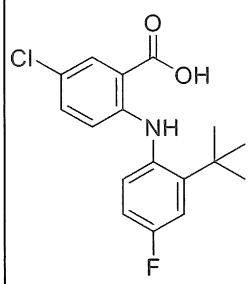
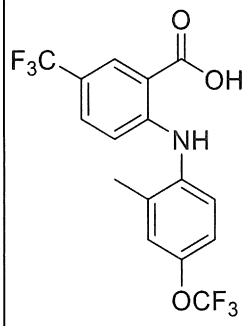
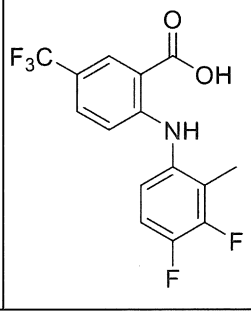
256	axit 3-clo-2,4-diflo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 316,1 $(M+H)^+$	metyl 3-clo-2,4-diflo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
257	axit 3-clo-4-xyano-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 321,2 $(M-H)^-$	metyl 3-clo-4-xyano-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
258	axit 2-((2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 365,3 $(M+H)^+$	metyl 2-((2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinat
259	axit 2-((4-clo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 331,1 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-clo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinat
260	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinic		MS (m/z) 261,3 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinat

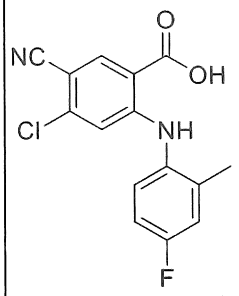
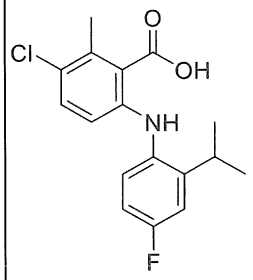
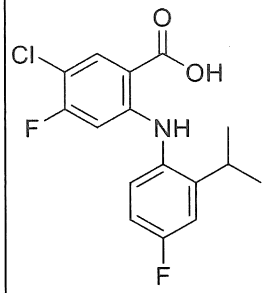
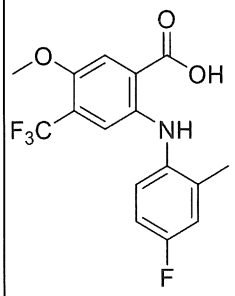
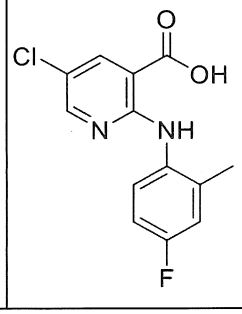
261	axit 5-clo-6-xyano-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 320,2 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-6-xyano-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)nicotinat
262	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 343,2 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinat
263	axit 4-(dimetylamino)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 289,0 $(M+H)^+$	metyl 4-(dimetylamino)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
264	axit 5-clo-2-((2-etoxy-4-flophenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 310,0 $(M+H)^+$	etyl 5-clo-2-((2-etoxy-4-flophenyl)amino)benzoat
265	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-metylbenzoic		MS (m/z) 288,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-metylbenzoat

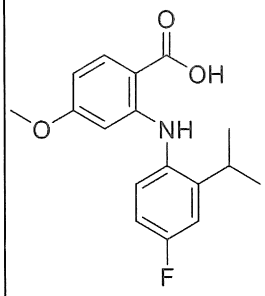
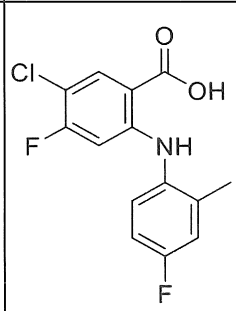
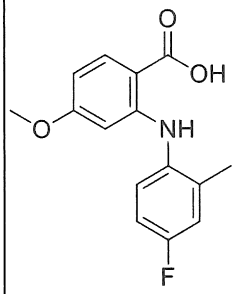
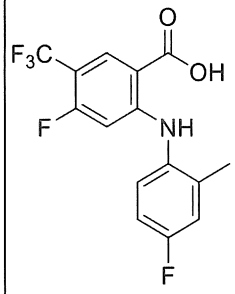
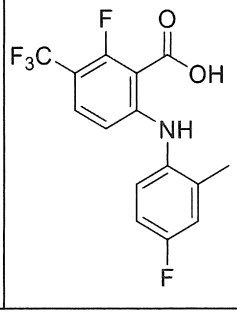
266	axit 4-(diflometyl)-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 314,0 $(M+H)^+$	metyl 4-(diflometyl)-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
267	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinic		MS (m/z) 279,0 $(M+H)^+$	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinat
268	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinic		MS (m/z) 295,0 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinat
269	axit 5,6-diclo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 317,0 $(M+3H)^+$	metyl 5,6-diclo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinat
270	axit 3-clo-2-flo-6-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 361,9 $(M-H)^-$	metyl 3-clo-2-flo-6-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoat

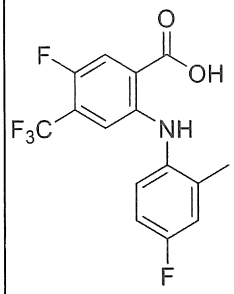
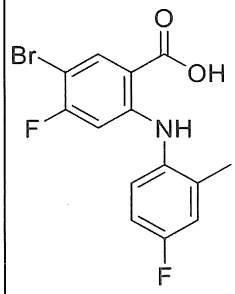
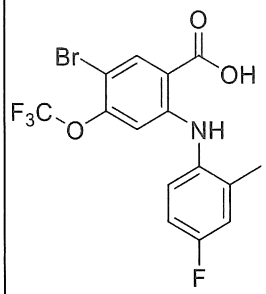
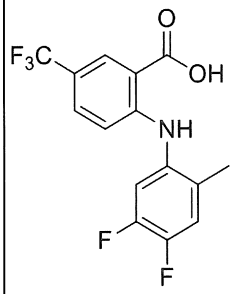
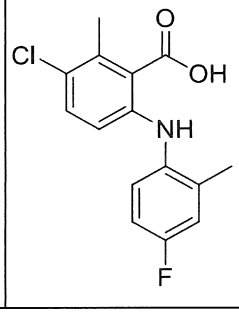
271	axit 5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 271,2 $(M+H)^+$	etyl 5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
272	axit 2-((4-flo-3-metoxy-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 344,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-3-metoxy-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
273	axit 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 296,0 $(M-H)^-$	metyl 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
274	axit 2-((3-metylthiophen-2-yl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 302,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((3-metylthiophen-2-yl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
275	axit 4-xyano-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 287,0 $(M+H)^+$	etyl 4-xyano-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoat

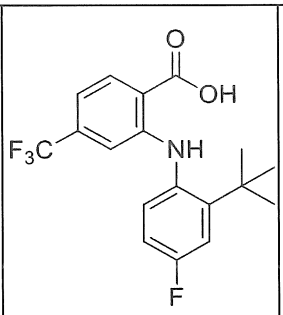
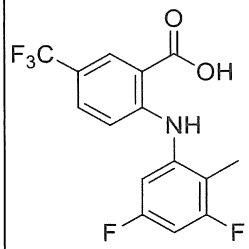
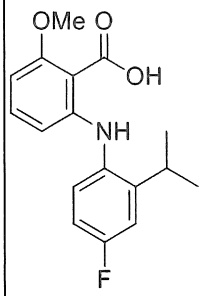
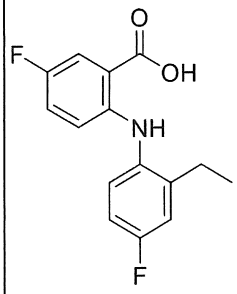
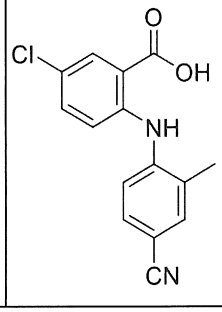
276	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(metylsulfonyl)benzoic		MS (m/z) 324,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(metylsulfonyl)benzoat
277	axit 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 294,0 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)benzoat
278	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic		MS (m/z) 344,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat
279	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-metylbenzoic		MS (m/z) 278,1 $(M+H)^+$	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-metylbenzoat
280	axit 2-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 280,0 $(M+H)^+$	etyl 2-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat

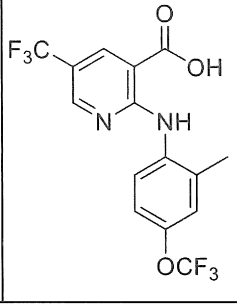
281	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 296,0 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoat
282	axit 4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 290,2 $(M-H)^-$	metyl 4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat
283	axit 2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-5-clobenzoic		MS (m/z) 320,0 $(M-H)^-$	metyl 2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-5-clobenzoat
284	axit 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 379,8 $(M)^+$	metyl 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
285	axit 2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 330,0 $(M-H)^-$	metyl 2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat

286	axit 4-clo-5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 303,0 $(M-H)^-$	metyl 4-clo-5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
287	axit 3-clo-6-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-2-metylbenzoic		MS (m/z) 322,0 $(M+H)^+$	metyl 3-clo-6-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-2-metylbenzoat
288	axit 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 324,0 $(M-H)^-$	metyl 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat
289	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-metoxy-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 344,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-metoxy-4-(triflometyl)benzoat
290	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 281,0 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinat

291	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoic		MS (m/z) 256,0 $(M-H)^-$	metyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoat
292	axit 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 295,8 $(M-H)^-$	metyl 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
293	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-metoxybenzoic		MS (m/z) 276,0 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-metoxybenzoat
294	axit 4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 330,0 $(M-H)^-$	metyl 4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
295	axit 2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-3-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 332,0 $(M+H)^+$	metyl 2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-3-(triflometyl)benzoat

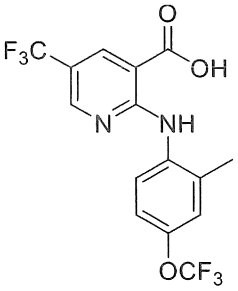
296	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 330,0 $(M-H)^-$	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
297	axit 5-bromo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 340,0 $(M-H)^-$	metyl 5-bromo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
298	axit 5-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoic		MS (m/z) 406,0 $(M-H)^-$/408,0 $(M+2H)^-$	etyl 5-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoat
299	axit 2-((4,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 332,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((4,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
300	axit 3-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-2-metylbenzoic		MS (m/z) 294,2 $(M+H)^+$	metyl 3-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-2-metylbenzoat

301	axit 2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 356,2 $(M+H)^+$	etyl 2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat
302	axit 2-((3,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 332,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((3,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
303	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-metoxybenzoic		MS (m/z) 304,1 $(M+H)^+$	etyl 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-metoxybenzoat
304	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-flobenzoic		MS (m/z) 278,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-flobenzoat
305	axit 5-clo-2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 285,0 $(M-H)^-$	etyl 5-clo-2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)benzoat

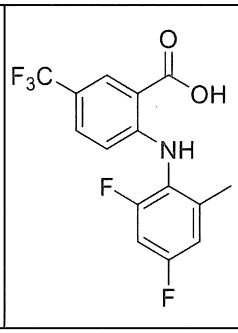
306	axit 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 381,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinat

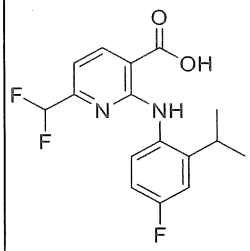
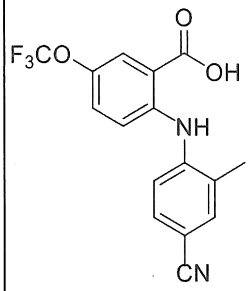
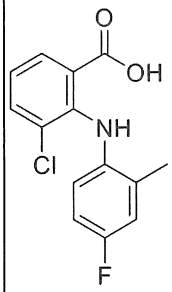
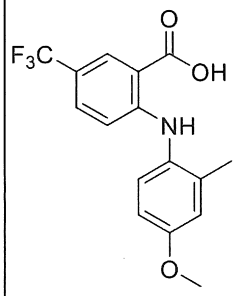
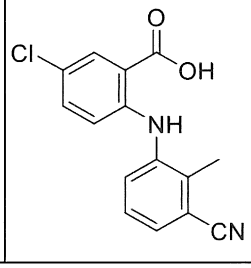
Chất trung gian 306

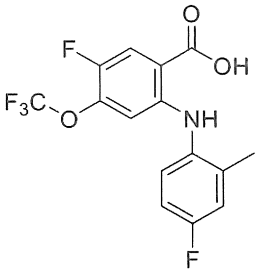
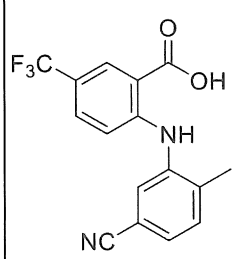
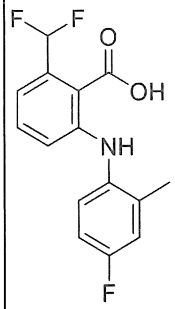
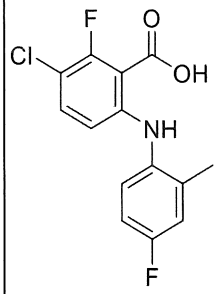
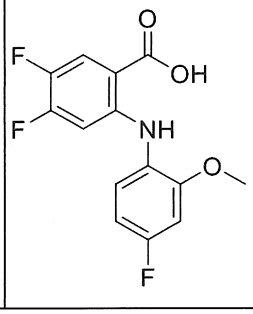
axit 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic

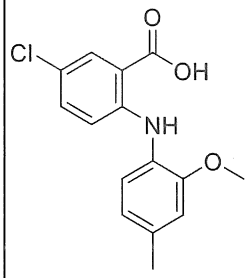
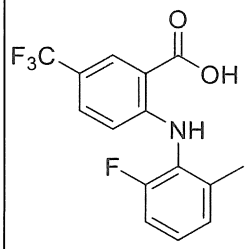
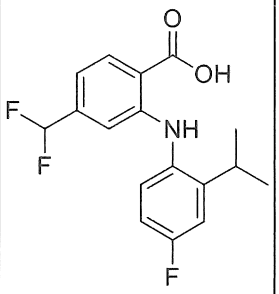
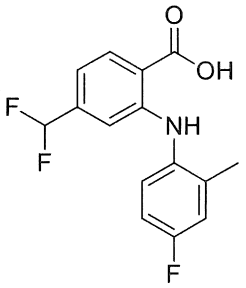
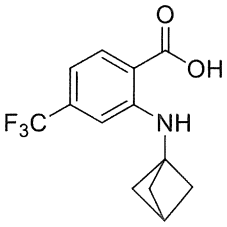


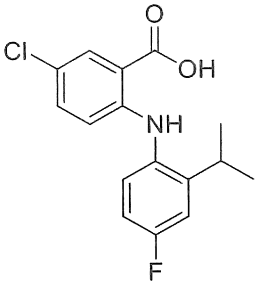
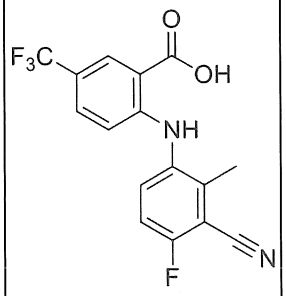
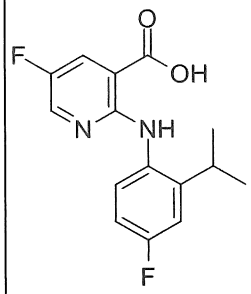
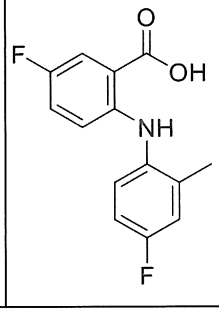
Dung dịch chứa 2-metyl-4-(triflometoxy)anilin (42,4 g, 222 mmol) trong nước (500 mL) được bổ sung axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic (50 g, 222 mmol) và PTSOH (12,65 g, 66,5 mmol) và pyridin (17,93 mL, 222 mmol). Phản ứng được làm ấm đến 100°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (1400 mL), được lọc và được rửa bằng nước (500 mL) và được làm khô trên lò chân không tại 50°C trong 18 giờ để thu được chất rắn thô. Chất rắn được hấp thụ trong EtOAc (500 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhờ (74,6 g, 196 mmol, hiệu suất 89%). MS (m/z) 381,1 $(M+H)^+$.

307	axit 2-((2,4-diflo-6-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 332,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((2,4-diflo-6-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat

308	axit 6-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 325,2 $(M+H)^+$	metyl 6-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinat
309	axit 2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometoxy)benzoic		MS (m/z) 337,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometoxy)benzoat
310	axit 3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 280,0 $(M+H)^+$	etyl 3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
311	axit 2-((4-metoxy-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 326,0 $(M+H)^+$	metyl 2-((4-metoxy-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
312	axit 5-clo-2-((3-xyano-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 285,0 $(M-H)^-$	etyl 5-clo-2-((3-xyano-2-metylphenyl)amino)benzoat

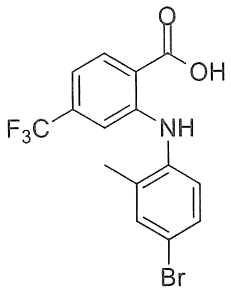
313	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy) benzoic		MS (m/z) 346,0 $(M-H)^-$	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoat
314	axit 2-((5-xyano-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 319,2 $(M-H)^-$	metyl 2-((5-xyano-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
315	axit 2-(diflometyl)-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 296,0 $(M+H)^+$	etyl 2-(diflometyl)-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino) benzoat
316	axit 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 296 $(M-H)^-$	metyl 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino) benzoat
317	axit 4,5-diflo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl) amino)benzoic		MS (m/z) 298 $(M+H)^+$	metyl 4,5-diflo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoat

318	axit 5-clo-2-((2-metoxy-4-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 292 $(M+H)^+$	etyl 5-clo-2-((2-metoxy-4-metylphenyl)amino)benzoat
319	axit 2-((2-flo-6-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 314 $(M+H)^+$	etyl 2-((2-flo-6-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
320	axit 4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 324,1 $(M+H)^+$	metyl 4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat
321	axit 4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 296,0 $(M+H)^+$	metyl 4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat
322	axit 2-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 272,0 $(M+H)^+$	etyl 2-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)-4-(triflometyl)benzoat

323	axit 5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 308,0 $(M+H)^+$	metyl 5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoat
324	axit 2-((3-xyano-4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 337,0 $(M-H)^-$	metyl 2-((3-xyano-4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoat
325	axit 5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 293,0 $(M+H)^+$	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinat
326	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 264,2 $(M+H)^+$	metyl 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoat

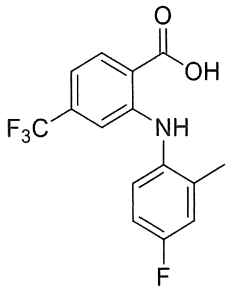
Chất trung gian 327

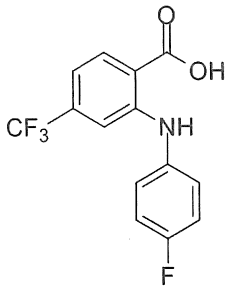
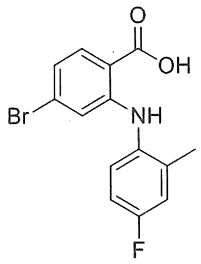
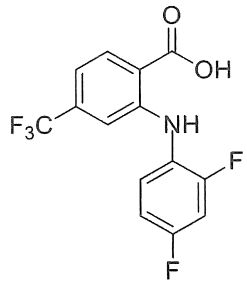
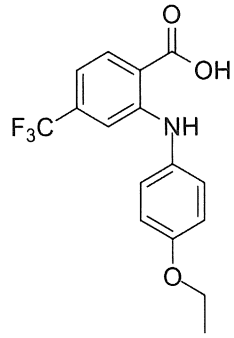
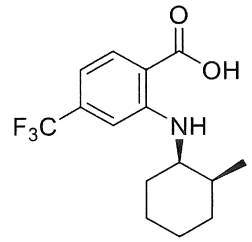
axit 2-((4-Bromo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic

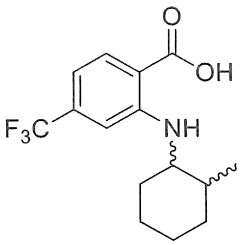
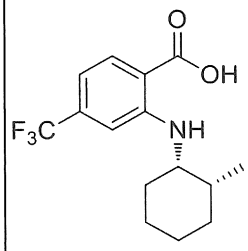
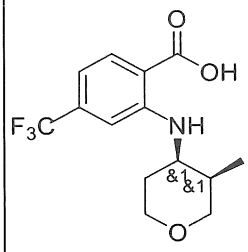
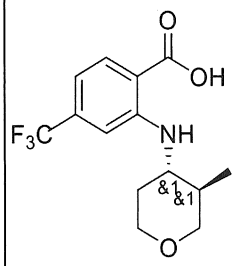
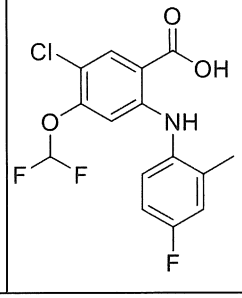


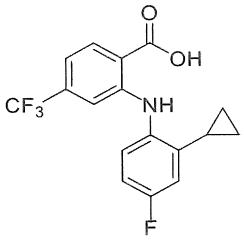
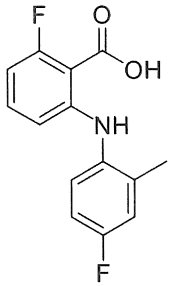
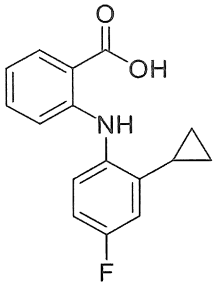
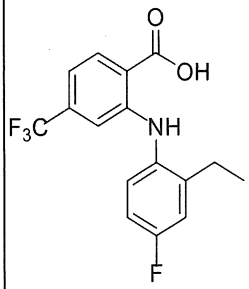
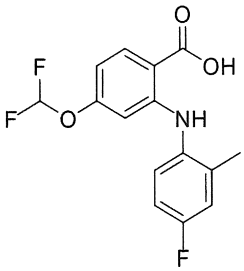
Huyền phù của 2-((4-bromo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril (1,5 g, 4,22 mmol) và kali hydroxit (0,948 g, 16,89 mmol) trong etanol (11 ml) và nước (11,00 ml) được khuấy tại 97°C trong 16 giờ. Phản ứng cuối cùng trở thành dung dịch màu vàng. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn nước được pha loãng với nước và được điều chỉnh đến độ pH~ 2 sử dụng 6N HCl. Chất kết tủa rắn được thu gom bằng cách lọc chân không, được rửa bằng nước, được làm khô trong không khí và sau đó được đặt trong lò chân không qua đêm để thu được sản phẩm tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,5771 g, 4,22 mmol, hiệu suất 100%). MS (m/z) 374,1 $(M+H)^+$.

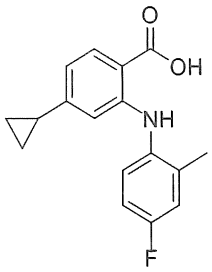
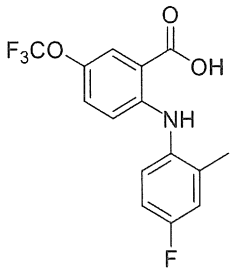
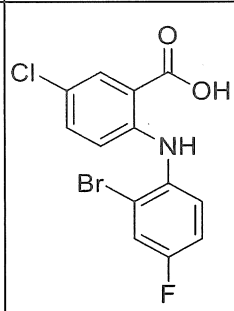
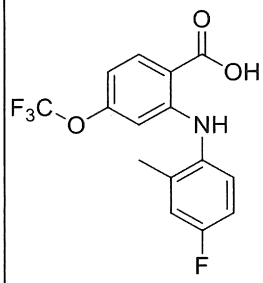
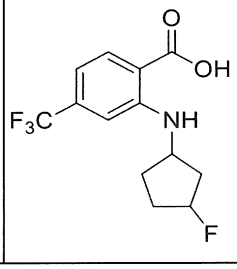
Các chất trung gian 216 và 328-350 được điều chế từ benzonitril được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 327.

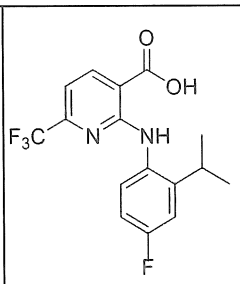
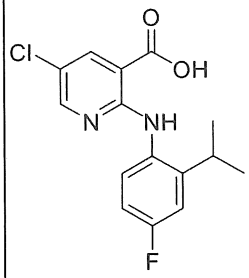
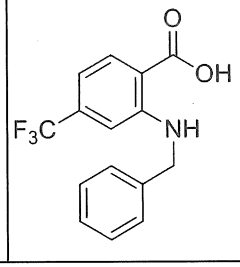
Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Benzonitril
216	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 314,2 $(M+H)^+$.	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril

328	axit 2-((4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 300,1 $(M+H)^+$	2-((4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
329	axit 4-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 324,1 $(M+H)^+$	4-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril
330	axit 2-((2,4-diflophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 318,1 $(M+H)^+$	2-((2,4-diflophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
331	axit 2-((4-etoxyphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 326,3 $(M+H)^+$	2-((4-etoxyphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
332	axit 2-(((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 302,2 $(M+H)^+$	2-(((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril

333	axit 2-((2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 302,1 $(M+H)^+$	2-((2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
334	axit 2-(((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 302,2 $(M+H)^+$	2-(((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
335	axit cis-rac-2-(((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 304 $(M+H)^+$	Cis-rac-2-(((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
336	axit trans-rac-2-(((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 304 $(M+H)^+$	Trans-rac-2-(((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
337	axit 5-clo-4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 346,2 $(M+H)^+$	5-clo-4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril

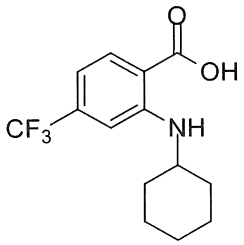
338	axit 2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 340,1 $(M+H)^+$	2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
339	axit 2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 264,1 $(M+H)^+$	2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril
340	axit 2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 272,1 $(M+H)^+$	2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)benzonitril
341	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 328,1 $(M+H)^+$	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzonitril
342	axit 4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic		MS (m/z) 312,1 $(M+H)^+$	4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril

343	axit 4-xyclopropyl-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoic		MS (m/z) 286,2 $(M+H)^+$	4-xyclopropyl-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzonitril
344	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometoxy) benzoic		MS (m/z) 330,1 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometoxy)benzonitril
345	axit 2-((2-bromo-4-flophenyl)amino)-5-clobenzoic		MS (m/z) 346,0 $(M+3H)^+$	2-((2-bromo-4-flophenyl)amino)-5-clobenzonitril
346	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometoxy) benzoic		MS (m/z) 330,2 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzonitril
347	axit 2-((3-floxyclopentyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 292,2 $(M+H)^+$	2-((3-floxyclopentyl) amino)-4-(triflometyl)benzonitril

348	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 343,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-(triflometyl)nicotinonitril
349	axit 5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinic		MS (m/z) 309,1 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinonitril
350	axit 2-(benzylamino)-4-(triflometyl)benzoic		MS (m/z) 296,0 $(M+H)^+$	2-(benzylamino)-4-(triflometyl)benzonitril

Chất trung gian 351

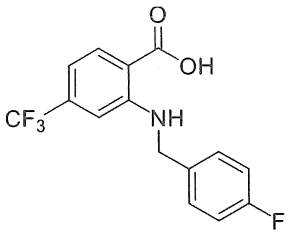
axit 2-(xyclohexylamino)-4-(triflometyl)benzoic



Xyclohexanamin (1,475 g, 14,87 mmol), kali cacbonat (1,541 g, 11,15 mmol), đồng (0,047 g, 0,743 mmol), và đồng(II) oxit (0,030 g, 0,372 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy của axit 2-bromo-4-(triflometyl)benzoic (2,0 g, 7,43 mmol) trong etoxyetanol (20 mL) tại 25°C dưới điều kiện N_2. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt từ từ đến 130°C và được khuấy tại nhiệt độ này trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 30°C và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Gôm màu đỏ đậm tạo thành được pha loãng với EtOAc (50 mL) và được lọc qua tấm lọc Celite. Tấm lọc Celite được

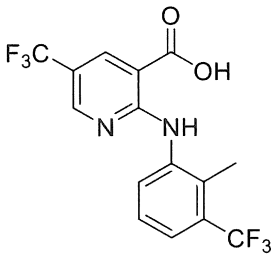
rửa bằng etyl axetat (50 mL). Chất lọc được rửa bằng 2M HCl (50 mL), $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 ,được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 20 g, 5-20% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (500 mg, 1,735 mmol, hiệu suất 23,33%). MS (m/z) 288,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 352 được điều chế từ amin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 351.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Amin
352	axit 2-((4-flobenzyl)amino)-4-(triflometyl) benzoic		MS (m/z) 314,0 $(M+H)^+$	(4-flophenyl)methanamin

Chất trung gian 353

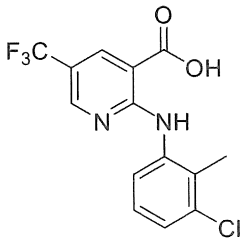
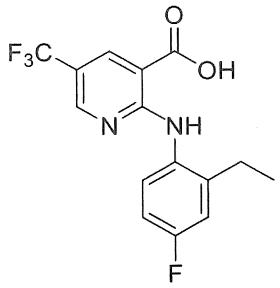
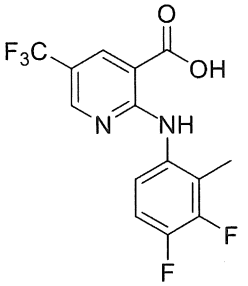
Axit 2-((2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic



Dung dịch chứa 2-metyl-3-(triflometyl)anilin (1,242 g, 7,09 mmol) trong axit axetic (5 mL) được bổ sung axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic (1 g, 4,43 mmol). Phản ứng được làm ấm đến 100°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được xử lý bằng 1N KOH và KOH rắn đến pH 12. Phản ứng được lọc và chất lọc được axit hóa bằng 1N HCl đến pH 3. Được lọc và được rửa bằng nước. Chất rắn được hấp thụ trong etyl axetat, được làm khô trong $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu vàng (590 mg, 1,620 mmol, hiệu suất 36,5%).

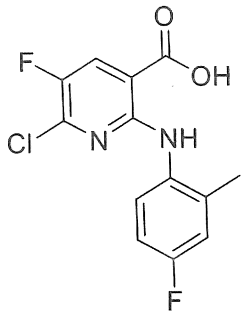
MS (m/z) 365,1 $(M+H)^+$.

Các chất trung gian 354-356 được điều chế từ amin và axit carboxylic được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 353.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Amin	Axit
354	axit 2-((3-clo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 331,1 $(M+H)^+$	3-clo-2-metylanilin	axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic
355	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 329,2 $(M+H)^+$	2-etyl-4-floanilin	axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic
356	axit 2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic		MS (m/z) 333,1 $(M+H)^+$	3,4-diflo-2-metylanilin	axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic

Chất trung gian 357

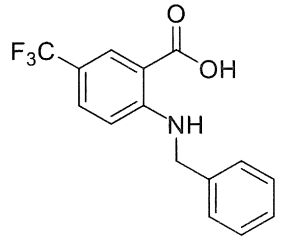
axit 6-clo-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic



Dung dịch đang khuấy của axit 2,6-diclo-5-flonicotinic (250 mg, 1,191 mmol) và 4-flo-2-metylanilin (0,132 mL, 1,191 mmol) trong THF (15 mL), tại nhiệt độ môi trường xung quanh, được bổ sung LiHMDS (1,0 M trong THF) (3,57 mL, 3,57 mmol) theo phần trong thời gian một phút. Khuấy liên tục trong thêm 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 2M HCl (nước) (2 mL) sau đó là cô đặc trong dòng hơi của nitơ. Cặn được hòa tan trong nước (2 mL) và EtOAc (8 mL). Các lớp được tách, pH của lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 2 bằng 2M HCl(aq) sau đó là việc chiết lại vào trong EtOAc (~8 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng cách lọc qua thủy tinh kỵ nước và được cô dưới dòng hơi của nitơ. Cặn được kết hợp với nguyên liệu mà thu được từ phản ứng tách được thực hiện trên quy mô 200 mg (axit). Nguyên liệu được hòa tan trong DMSO và được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (Isco, cột RediSep C18 Gold 50 g, nước (axit formic 0,1%): axetonitril 10-100% trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề (221 mg, 0,74 mmol, hiệu suất 35%). MS (m/z) 299 $(M+H)^+$. 1H NMR (DMSO-d_6 ,600MHz): δ (ppm) 14,03 (br s, 1H), 10,13 (br s, 1H), 8,21 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J*=8,9, 5,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*=9,5, 2,9 Hz, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

Chất trung gian 358

Axit 2-(benzylamino)-5-(triflometyl)benzoic

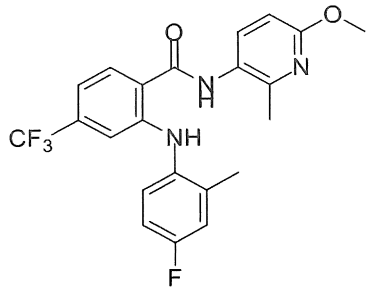


Dung dịch đang khuấy của axit 2-flo-5-(triflometyl)benzoic (9,50 g, 45,6 mmol)

trong DMSO (100 mL) trong điều kiện nitơ tại 0°C được bổ sung K_2CO_3 (25,2 g, 183 mmol) và benzylamin (9,97 mL, 91 mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 100°C trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và nước lạnh đá (100 mL) được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được axit hóa bằng 1,5N HCl tới khi pH = 4-5. Sau khi axit hóa, sự tạo thành chất rắn màu trắng nhờ được quan sát thấy. Huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau 1 giờ, chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước lạnh đá (1000 mL) và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (12,9 g, 40,8 mmol, hiệu suất 89%). MS (m/z) 296,0 $(M+H)^+$.

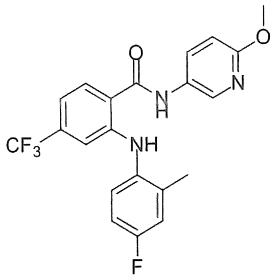
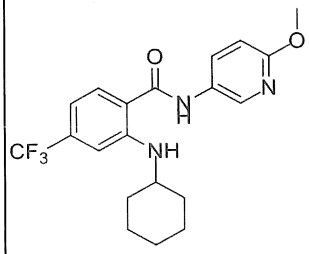
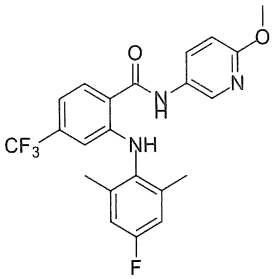
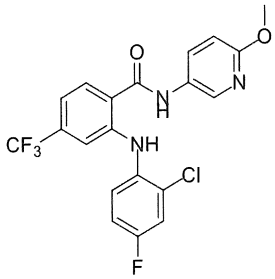
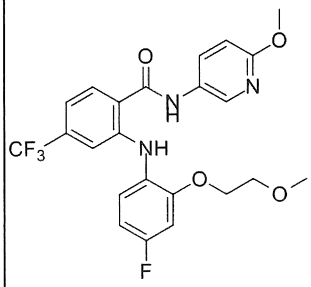
Chất trung gian 359

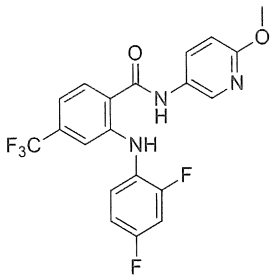
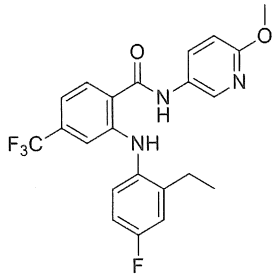
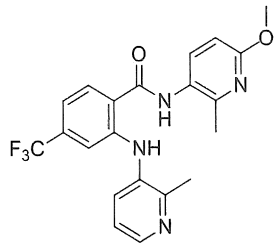
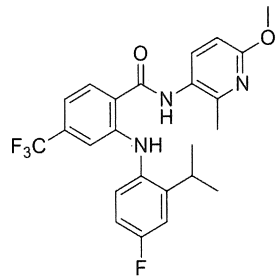
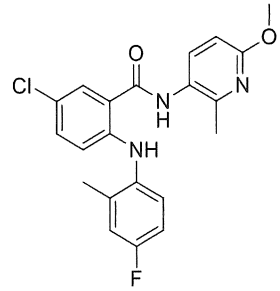
2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

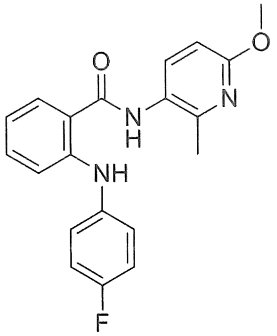
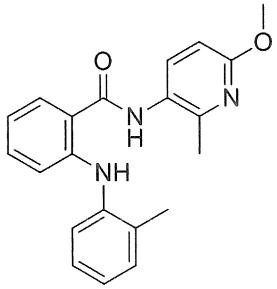
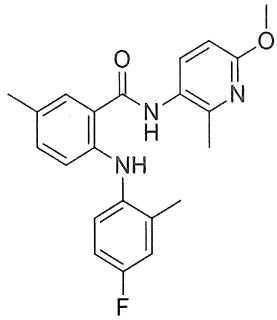
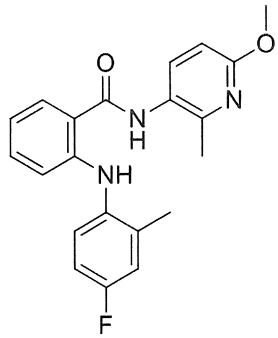
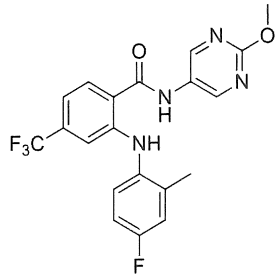


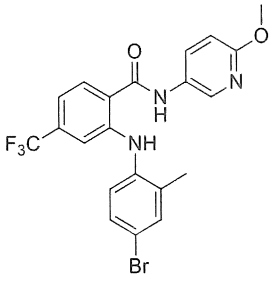
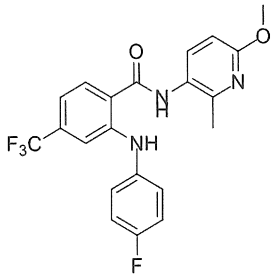
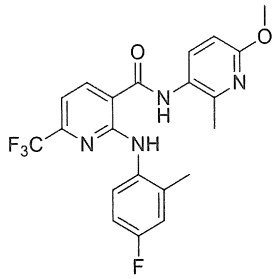
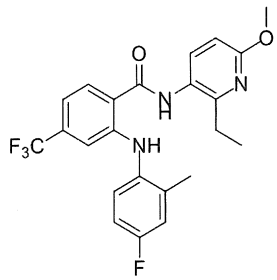
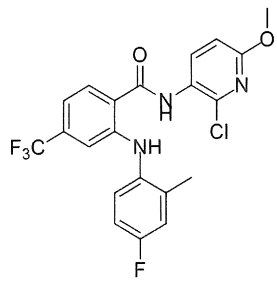
Dung dịch của 6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin (265 mg, 1,915 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung theo giọt vào dung dịch đang khuấy của axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic (500 mg, 1,596 mmol), HATU (910 mg, 2,394 mmol), và DIPEA (0,836 mL, 4,79 mmol) trong DMF (3,0 mL) tại 0°C dưới điều kiện N_2. Sau khi khuấy tại 28°C trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá (100 mL) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không trong 2 giờ để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu (650 mg, 1,449 mmol, hiệu suất 91%). MS (m/z) 433,9 $(M+H)^+$.

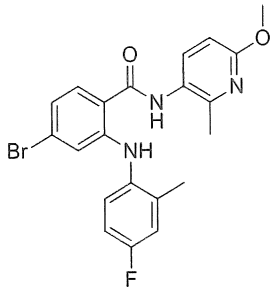
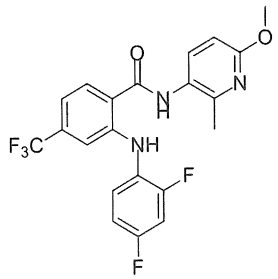
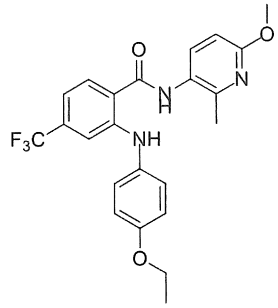
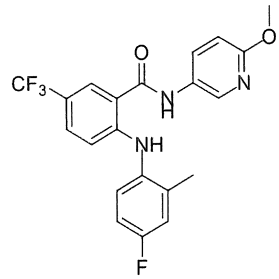
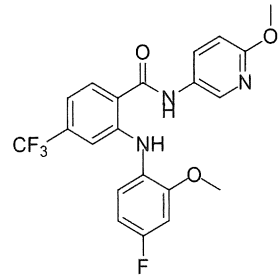
Các chất trung gian 360-577 được điều chế từ amin và axit carboxylic được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 359.

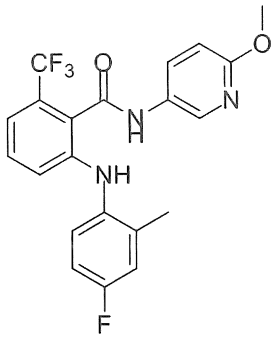
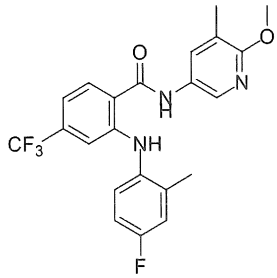
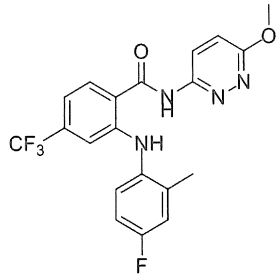
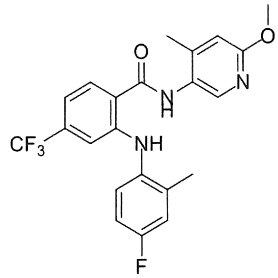
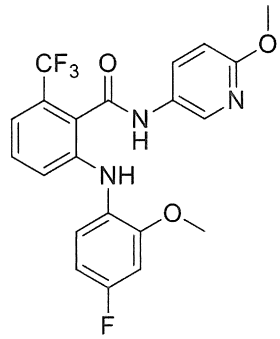
Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Amin	Axit
360	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 420,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
361	2-(xyclohexylamino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 394,2 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-(xyclohexylamino)-4-(triflometyl)benzoic
362	2-((4-flo-2,6-dimetylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 433,9 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2,6-dimetylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
363	2-((2-clo-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 440,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((2-clo-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
364	2-((4-flo-2-(2-metoxyetoxy)phenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 480,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-(2-metoxyetoxy)phenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic

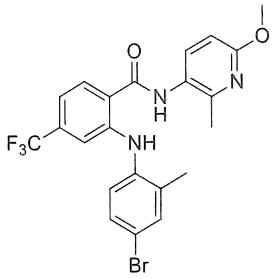
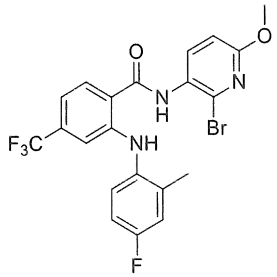
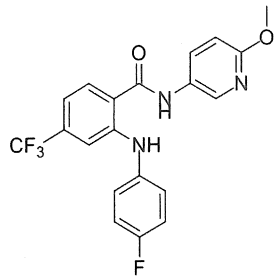
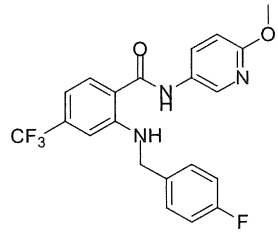
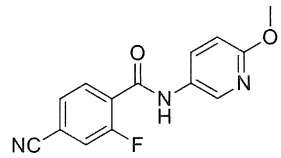
365	2-((2,4-diflophenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 423,9 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((2,4-diflophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
366	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
367	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metylpyridin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 417,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-metylpyridin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
368	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 462,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
369	5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 400,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

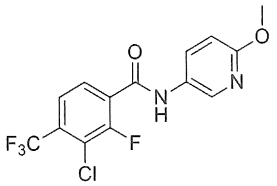
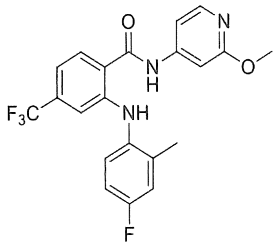
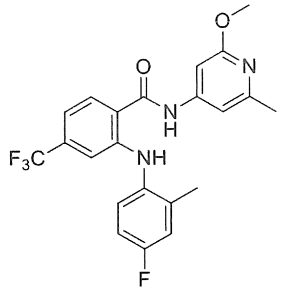
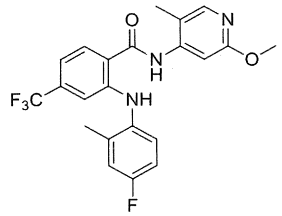
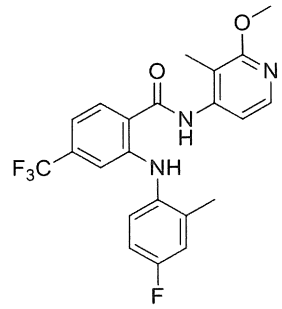
370	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 352,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flophenyl)amino)benzoic
371	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(o-tolylamino)benzamit		MS (m/z) 348,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-(o-tolylamino)benzoic
372	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-metylbenzamit		MS (m/z) 380,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-metylbenzoic
373	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 366,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoic
374	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 421,3 $(M+H)^+$	2-metoxypyrimidin-5-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic

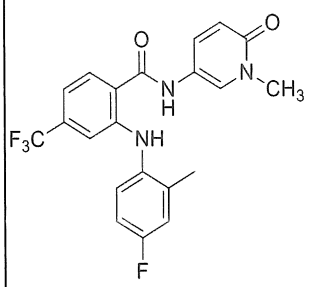
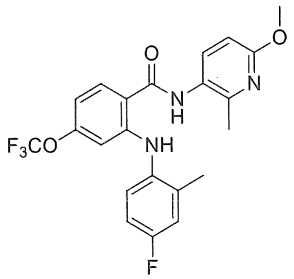
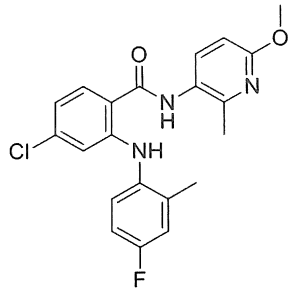
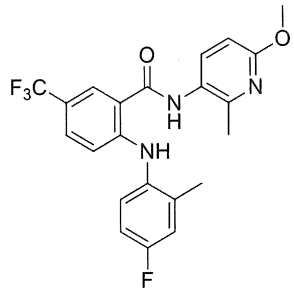
375	2-((4-bromo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 482,1 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-bromo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
376	2-((4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 420,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
377	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 435,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-6-(triflometyl)nicotinic
378	N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 448,3 $(M+H)^+$	2-etyl-6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
379	N-(2-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 454,2 $(M+H)^+$	2-clo-6-metoxypyridin-3-amin, Hydroclorua	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic

380	4-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 446,2 $(M+3H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoic
381	2-((2,4-diflophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 438,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2,4-diflophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
382	2-((4-etoxyphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 446,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-etoxyphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
383	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 420,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoic
384	2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 436,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic

385	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 419,9 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-6-(triflometyl)benzoic
386	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 433,9 $(M+H)^+$	6-metoxy-5-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
387	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 421,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridazin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
388	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 433,9 $(M+H)^+$	6-metoxy-4-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
389	2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 436,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-6-(triflometyl)benzoic

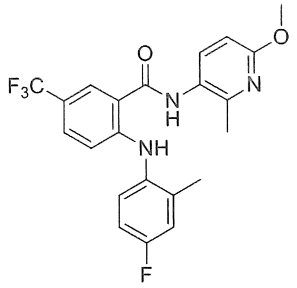
390	2-((4-bromo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 496,1 $(M+3H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-bromo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
391	N-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 499,9 $(M+3H)^+$	2-bromo-6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
392	2-((4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 406,3 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
393	2-((4-flobenzyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 419,9 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flobenzyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
394	4-xyano-2-flo-N-(6-metoxypyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 271,9 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 4-xyano-2-flobenzoic

395	3-clo-2-flo-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 348,9 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 3-clo-2-flo-4-(triflometyl)benzoic
396	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 420,3 $(M+H)^+$	2-metoxypyridin-4-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
397	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-6-metylpyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	2-metoxy-6-metylpyridin-4-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
398	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-5-metylpyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	2-metoxy-5-metylpyridin-4-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
399	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-3-metylpyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	2-metoxy-3-metylpyridin-4-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic

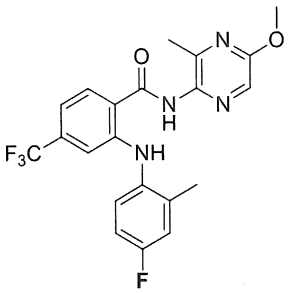
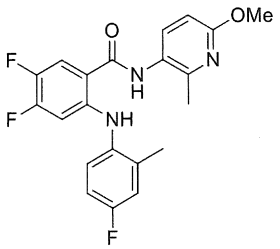
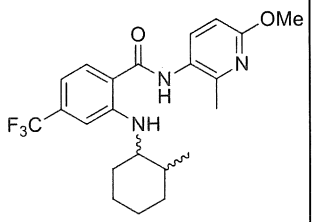
400	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 420,0 $(M+H)^+$	5-amino-1-metylpyridin-2(1H)-on	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometyl)benzoic
401	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometoxy)benzamit		MS (m/z) 450,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-4-(triflometoxy)benzoic
402	4-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 400,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)benzoic
403	2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoic

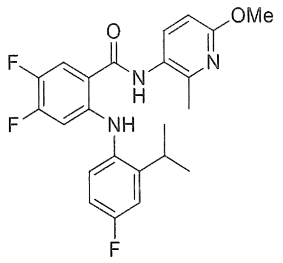
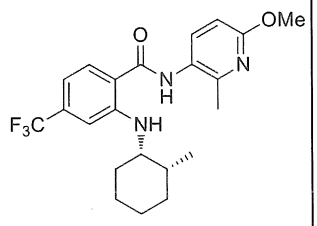
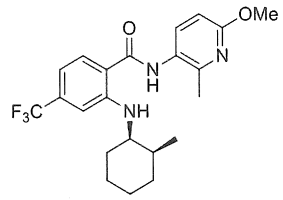
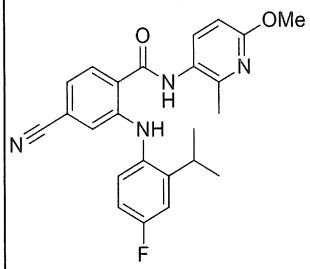
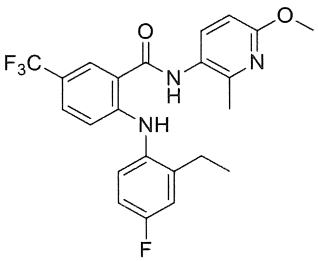
Chất trung gian 403

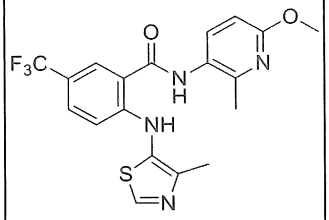
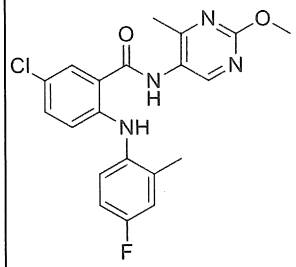
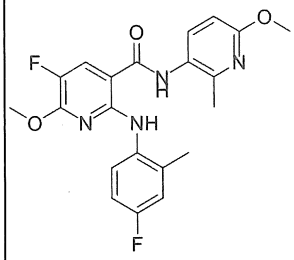
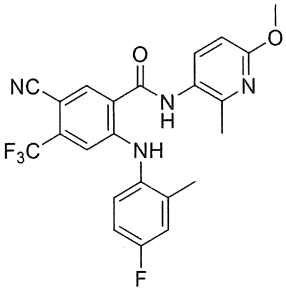
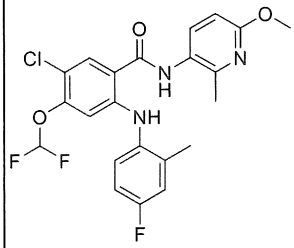
2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

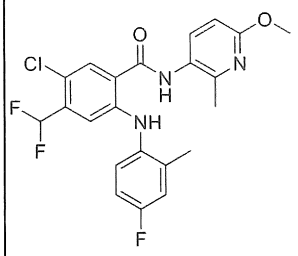
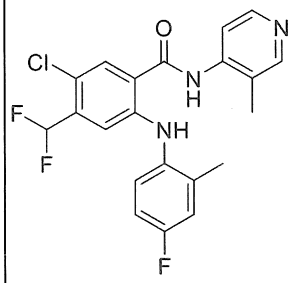
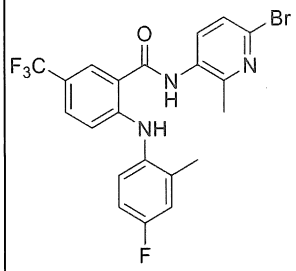
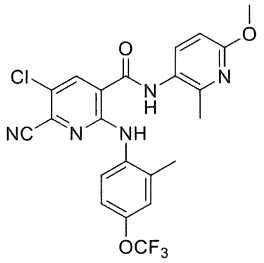
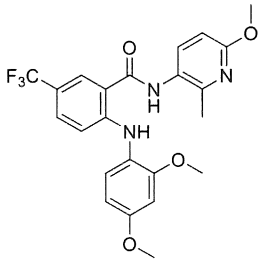


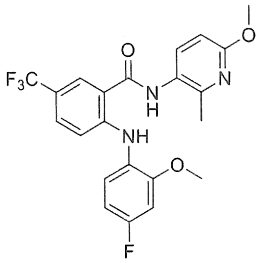
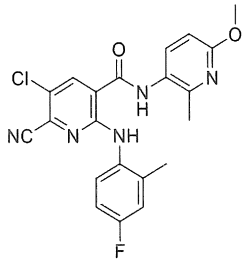
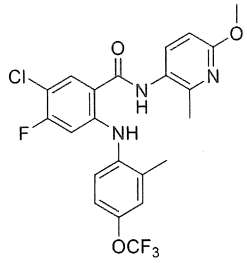
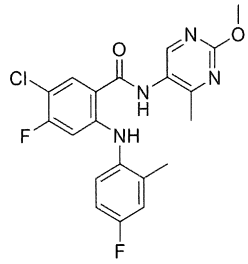
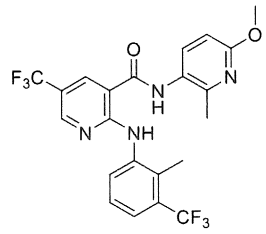
Dung dịch của axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic (2,1 g, 6,7 mmol), DIPEA (2,34 mL, 13,4 mmol) và HATU (3,82 g, 10,1 mmol) trong DMF (20 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung 6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin (1,02 g, 7,4 mmol) theo giọt trong 1 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước đá lạnh (100 mL) và chất rắn tạo thành được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu (2,4 g, 5,5 mmol, hiệu suất 82%). MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$.

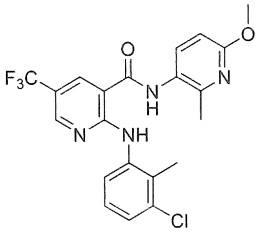
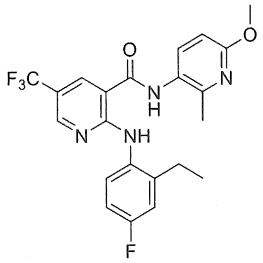
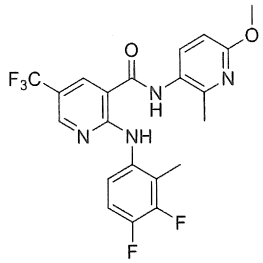
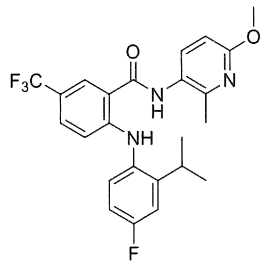
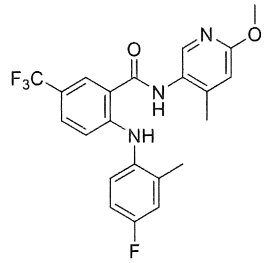
404	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(5-metoxy-3-metylpyrazin-2-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 435,0 $(M+H)^+$	5-metoxy-3-metylpyrazin-2-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
405	4,5-diflo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 402,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4,5-diflo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
406	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)ben		MS (m/z) 422,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic

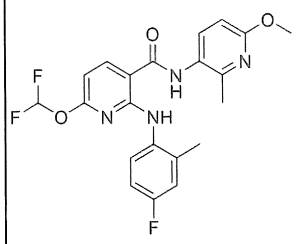
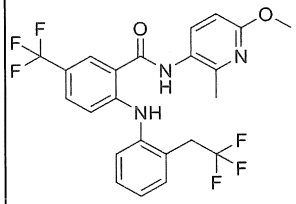
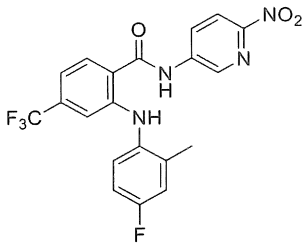
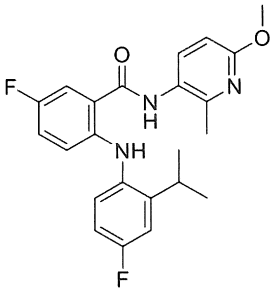
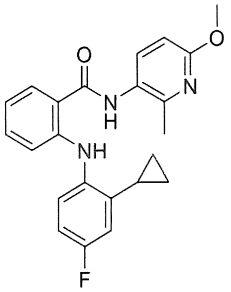
	zamit				
407	4,5-diflo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 430,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4,5-diflo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic
408	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 422,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-(((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
409	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 422,4 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-(((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
410	4-xyano-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 419,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-xyano-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic
411	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 448,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

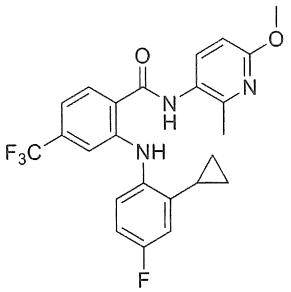
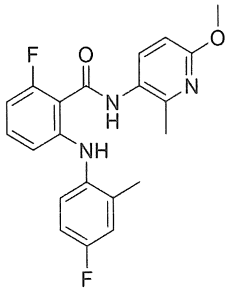
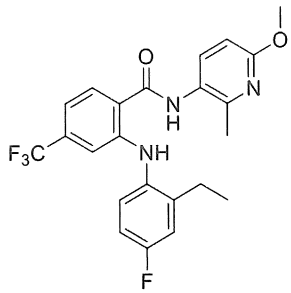
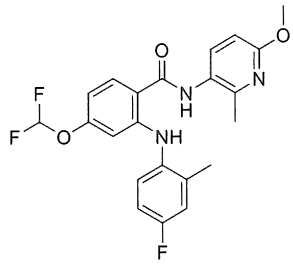
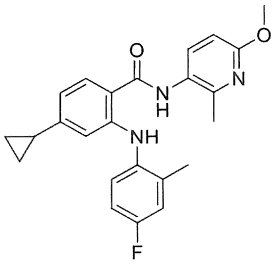
412	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((4-metylthiazol-5-yl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 423,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-metylthiazol-5-yl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
413	5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)benzamit		MS (m/z) 401,0 $(M+H)^+$	2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
414	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metoxy-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 415,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metoxynicotinic
415	5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 459,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
416	5-clo-4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 466,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

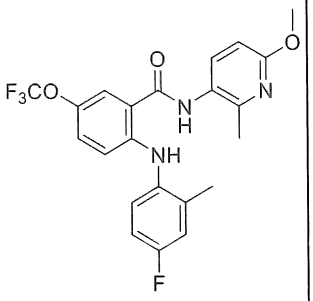
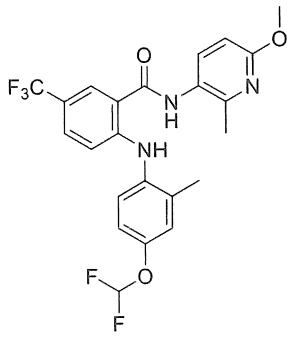
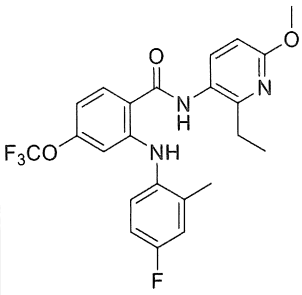
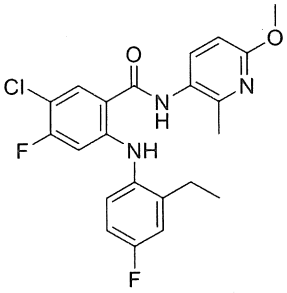
417	5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 450,3/ 452,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
418	5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-metylpyridin-4-yl)benzamit		MS (m/z) 420,3 $(M+H)^+$/ 422,3 $(M+3H)^+$	3-metylpyridin-4-amin	axit 5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
419	N-(6-bromo-2-metylpyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 482,2 $(M+H)^+$/ 484,2 $(M+3H)^+$	6-bromo-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
420	5-clo-6-xyano-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)nicotinamit		MS (m/z) 492,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-6-xyano-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)nicotinic
421	2-((2,4-dimetoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 462,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2,4-dimetoxyphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

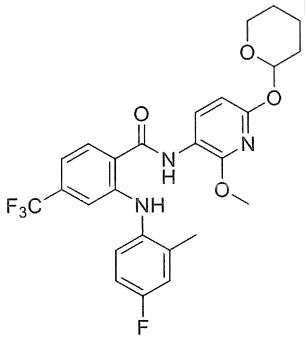
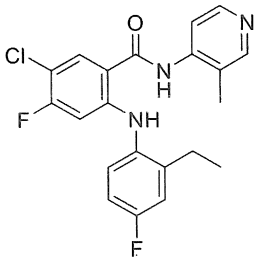
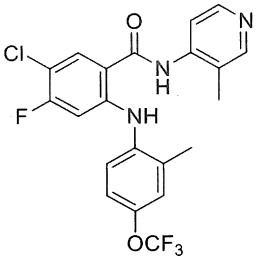
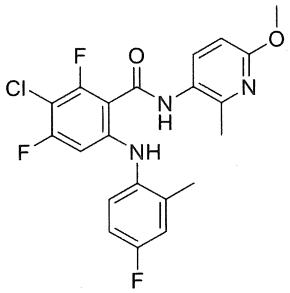
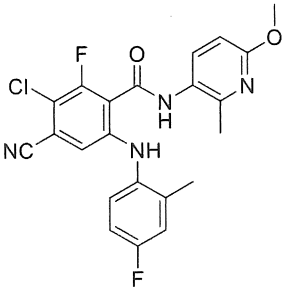
422	2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 450,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
423	5-clo-6-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 426,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-6-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic
424	5-clo-4-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzamit		MS (m/z) 484,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-4-flo-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoic
425	5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)benzamit		MS (m/z) 419,1 $(M+H)^+$	2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-amin	axit 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
426	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 485,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic

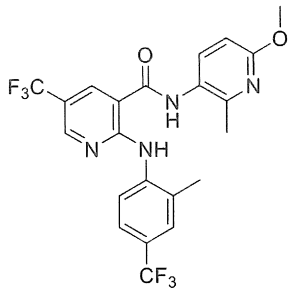
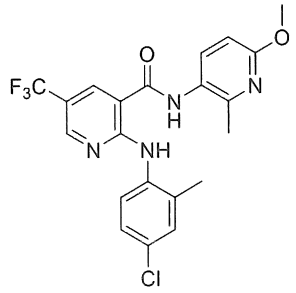
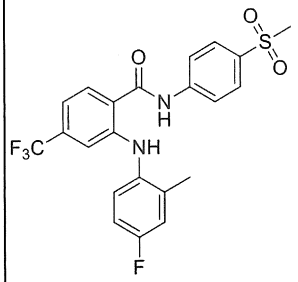
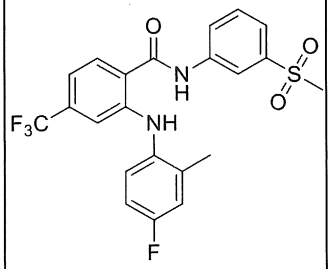
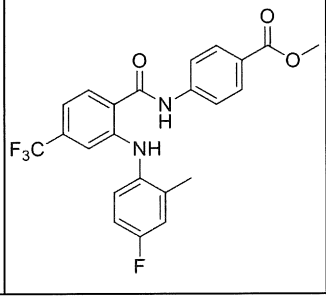
427	2-((3-clo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 451,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((3-clo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic
428	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 449,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic
429	2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 453,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic
430	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 462,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
431	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-4-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

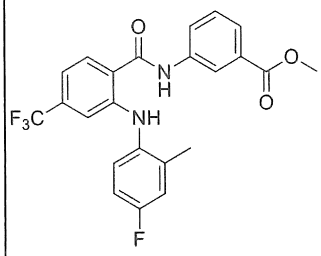
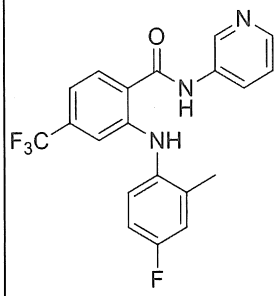
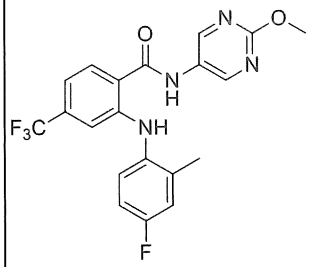
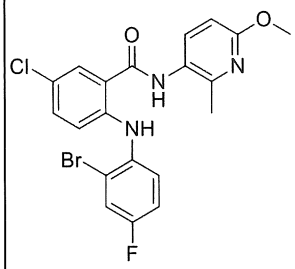
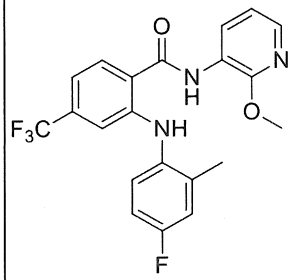
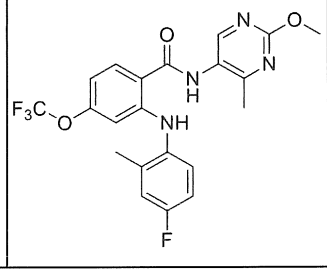
432	6-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 433 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 6-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic
433	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 484 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
434	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-nitropyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 435,2 $(M+H)^+$	6-nitropyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
435	5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 412,4 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic
436	2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 392,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)benzoic

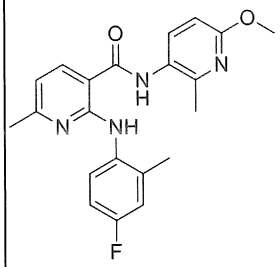
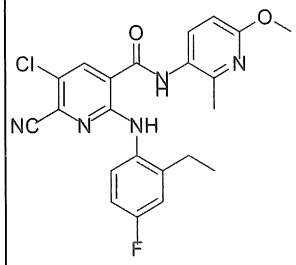
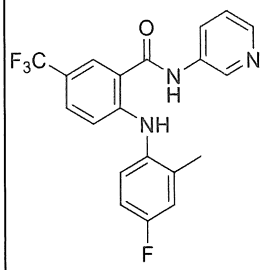
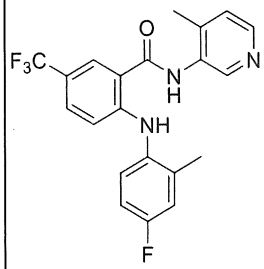
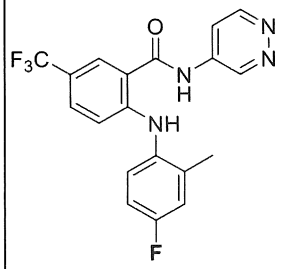
437	2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 460,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
438	2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 384,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
439	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 448,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
440	4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
441	4-xyclopropyl-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 406,4 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-xyclopropyl-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

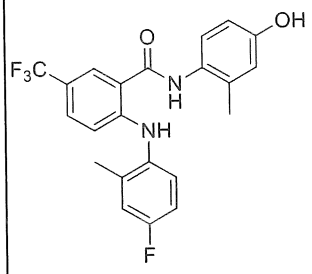
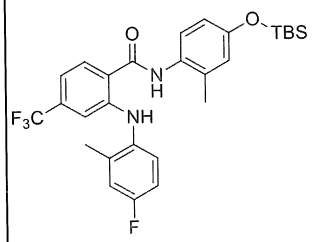
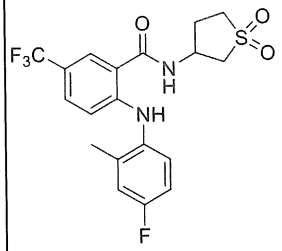
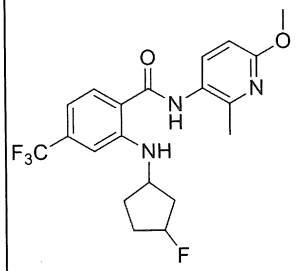
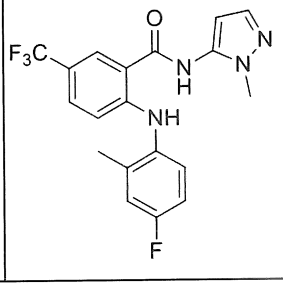
442	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometoxy)benzamit		MS (m/z) 450,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometoxy)benzoic
443	2-((4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 482,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
444	N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzamit		MS (m/z) 464,4 $(M+H)^+$	2-etyl-6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoic
445	5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flobenzoic

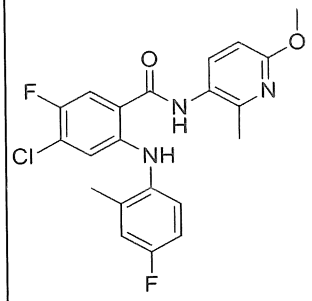
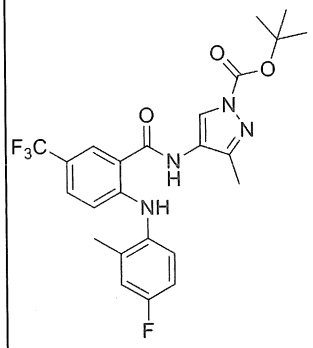
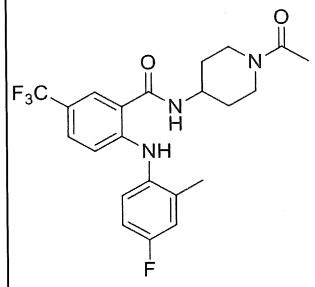
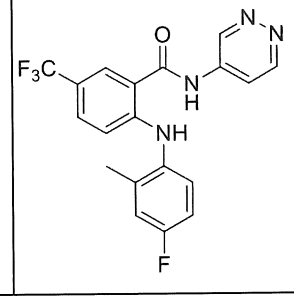
446	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 520,3 $(M+H)^+$	2-metoxy-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
447	5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flo-N-(3-metylpyridin-4-yl)benzamit		MS (m/z) 402,4 $(M+H)^+$	3-metylpyridin-4-amin	axit 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flobenzoic
448	5-clo-4-flo-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(3-metylpyridin-4-yl)benzamit		MS (m/z) 454,3 $(M+H)^+$	3-metylpyridin-4-amin	axit 5-clo-4-flo-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoic
449	3-clo-2,4-diflo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 436,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 3-clo-2,4-diflo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
450	3-clo-4-xyano-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 443,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 3-clo-4-xyano-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

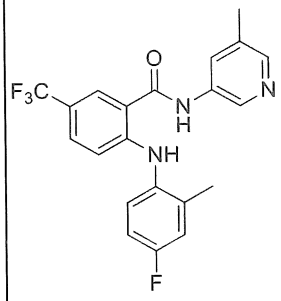
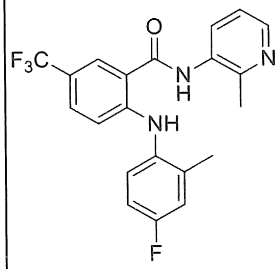
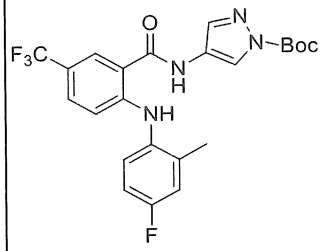
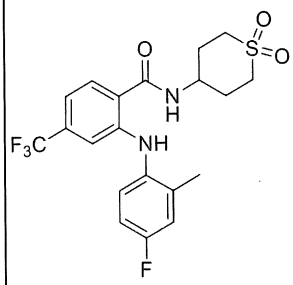
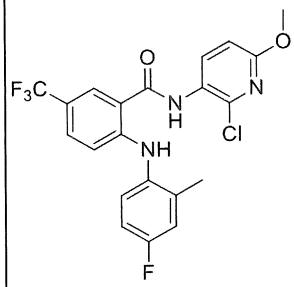
451	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 485,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic
452	2-((4-clo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 451,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-clo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic
453	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 467,2 $(M+H)^+$	4-(metylsulfonyl)anilin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
454	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 467,2 $(M+H)^+$	3-(metylsulfonyl)anilin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
455	metyl 4-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamido)benzoat		MS (m/z) 447,3 $(M+H)^+$	metyl 4-aminobenzoat	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic

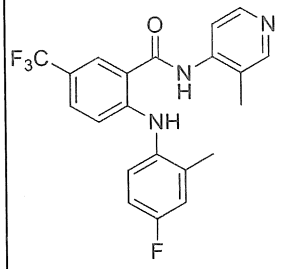
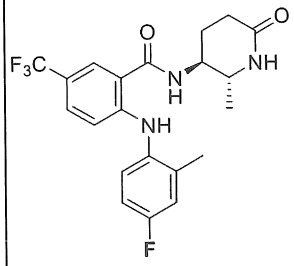
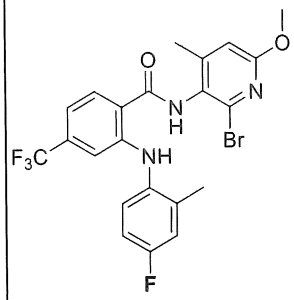
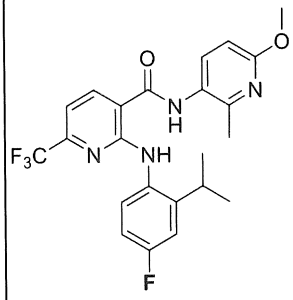
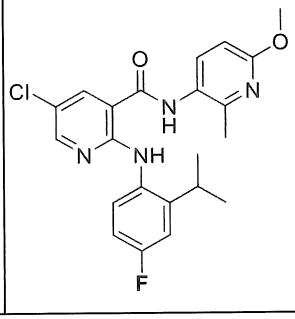
456	metyl 3-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamido)benzoat		MS (m/z) 447,3 $(M+H)^+$	metyl 3-amino benzoat	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
457	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(pyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 390,3 $(M+H)^+$	pyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
458	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 421,3 $(M+H)^+$	2-metoxypyrimidin-5-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
459	2-((2-bromo-4-flophenyl)amino)-5-clo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 466,2 $(M+3H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-bromo-4-flophenyl)amino)-5-clobenzoic
460	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 420,3 $(M+H)^+$	2-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
461	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-4-		MS (m/z) 451,4 $(M+H)^+$	2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoic

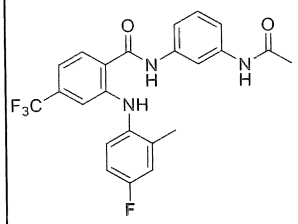
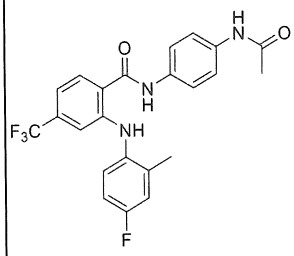
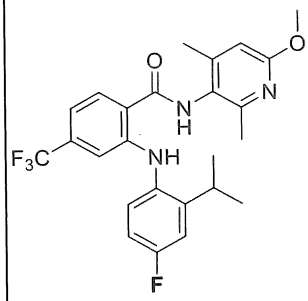
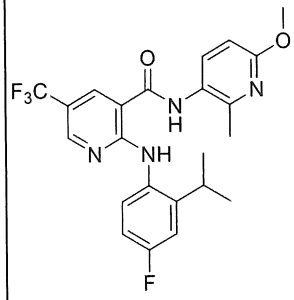
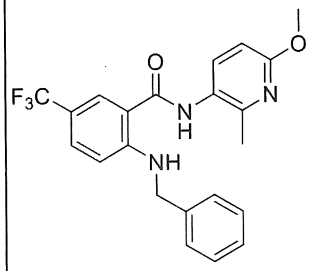
	(triflometoxy)benzamit			amin	
462	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-metylnicotinamit		MS (m/z) 381,4 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinic
463	5-clo-6-xyano-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 440,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-6-xyano-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)nicotinic
464	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(pyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 390,3 $(M+H)^+$	pyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
465	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(4-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 404,3 $(M+H)^+$	4-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
466	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(pyridazin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 391,3 $(M+H)^+$	pyridazin-4-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

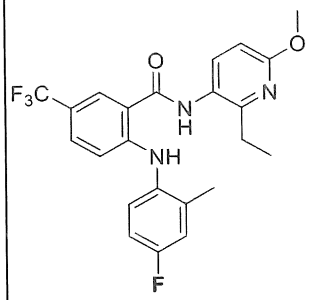
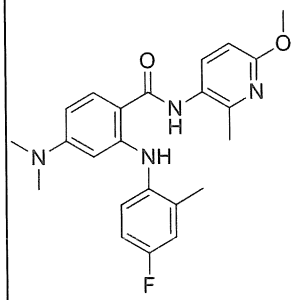
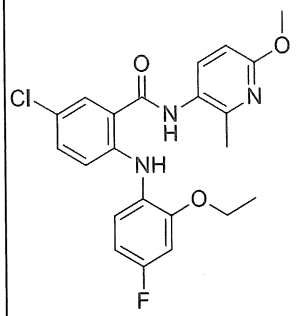
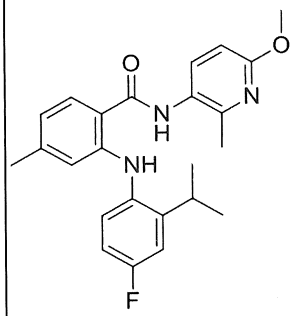
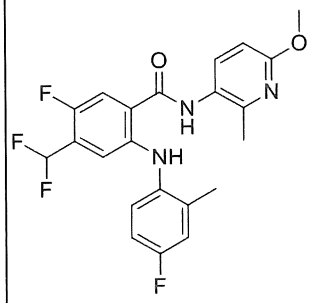
467	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 419,3 $(M+H)^+$	4-amino-3-metylphenol	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
468	N-(4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylphenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 533,3 $(M+H)^+$	4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylanilin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
469	N-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 431,3 $(M+H)^+$	3-aminotetrahydrothiophene 1,1-dioxit, Hydroclorua	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
470	2-((3-floxyclopentyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 412,4 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin, Hydroclorua	axit 2-((3-floxyclopentyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
471	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(triflometyl)ben		MS (m/z) 393,4 $(M+H)^+$	1-metyl-1H-pyrazol-5-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

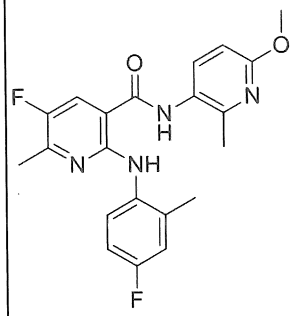
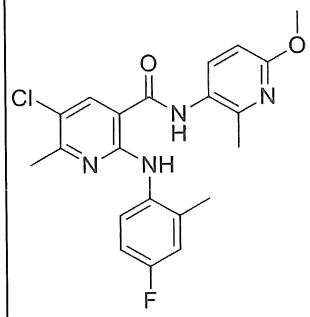
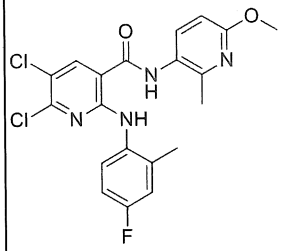
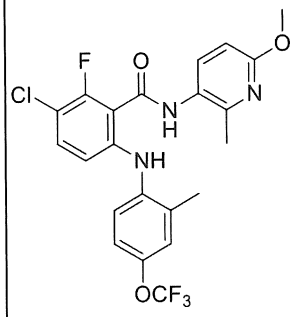
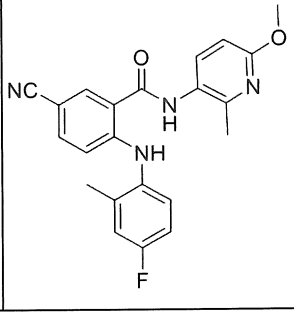
	zamit				
472	4-clo-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 418,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-clo-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
473	tert-butyl 4-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamido)-3-metyl-1H-pyrazole-1-carboxylat		MS (m/z) 493,4 $(M+H)^+$	tert-butyl 4-amino-3-metyl-1H-pyrazole-1-carboxylat	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
474	N-(1-axetylpiperidin-4-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 438,4 $(M+H)^+$	1-(4-aminopiperidin-1-yl)etan-1-on	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
475	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(pyridazin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 391,3 $(M+H)^+$	pyridazin-4-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

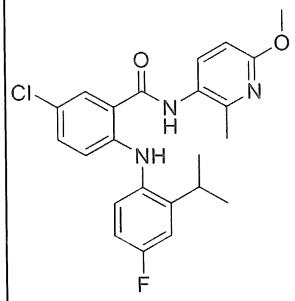
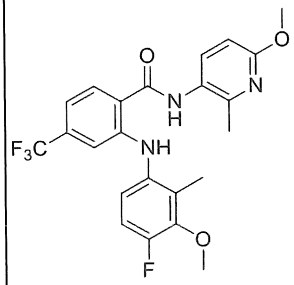
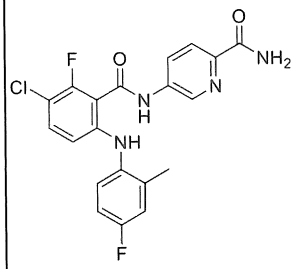
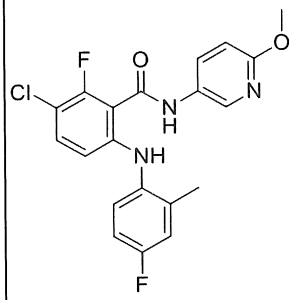
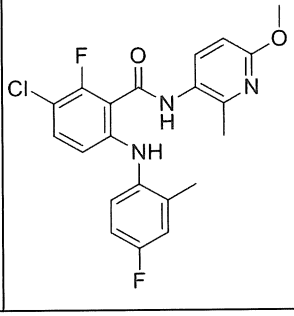
476	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(5-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 404,4 $(M+H)^+$	5-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
477	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 404,4 $(M+H)^+$	2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
478	tert-butyl 4-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamido)-1H-pyrazol-1-carboxylat		MS (m/z) 379,4 $(M-100+H)^+$	tert-butyl 4-amino-1H-pyrazol-1-carboxylat	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
479	N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 445,3 $(M+H)^+$	4-aminotetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
480	N-(2-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 454,1 $(M+H)^+$	2-clo-6-metoxypyridin-3-amin, Hydroclorua	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

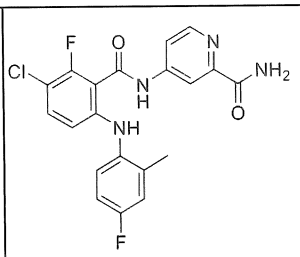
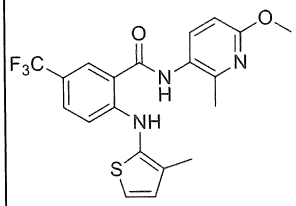
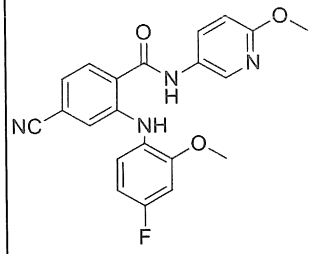
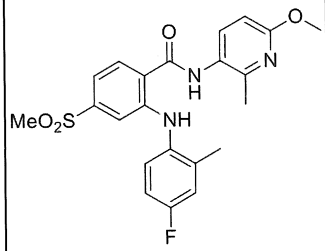
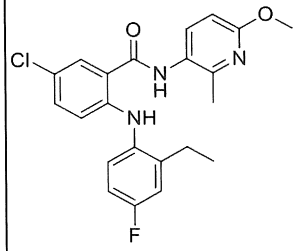
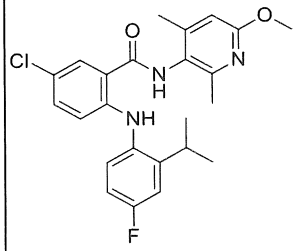
481	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-metylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 404,3 $(M+H)^+$	3-metylpyridin-4-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
482	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-((2R,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 424,1 $(M+H)^+$	5-amino-6-metylpiperidin-2-on	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
483	N-(2-bromo-6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 514,1 $(M+H)^+$	2-bromo-6-metoxy-4-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
484	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 463,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-(triflometyl)nicotinic
485	5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 429,3 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinic

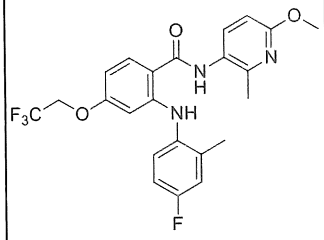
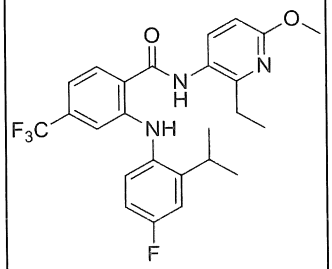
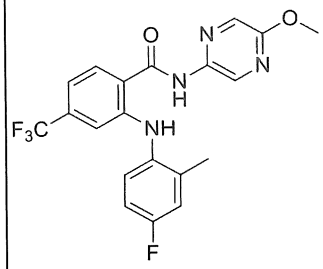
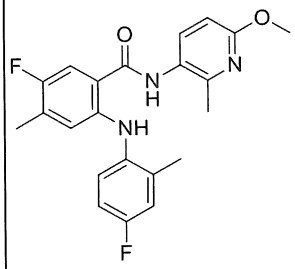
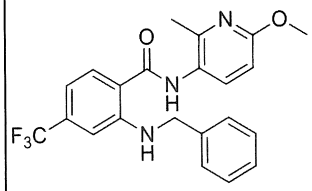
486	N-(3-axetamidophenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	N-(3-aminophenyl)axetamit	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
487	N-(4-axetamidophenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	N-(4-aminophenyl)axetamit	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
488	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 476,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
489	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 463,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic
490	2-(benzylamino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 416,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-(benzylamino)-5-(triflometyl)benzoic

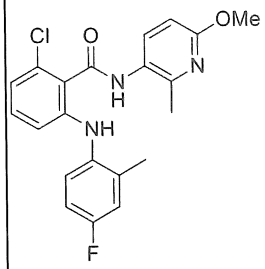
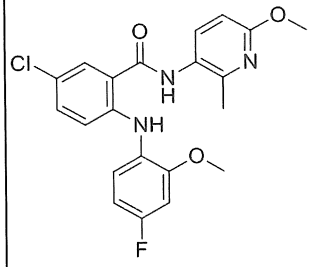
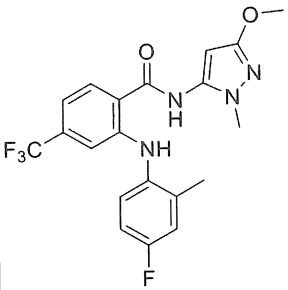
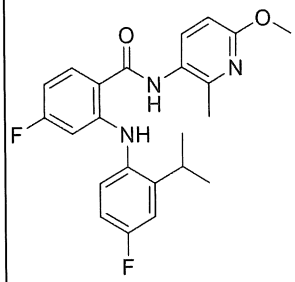
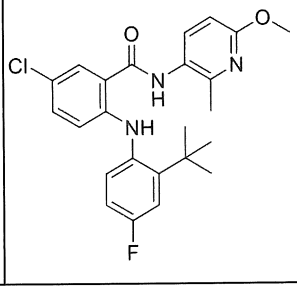
491	NN-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 448,0 $(M+H)^+$	2-etyl-6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
492	4-(dimetylamino)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 409,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-(dimetylamino)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
493	5-clo-2-((2-etoxy-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 430,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((2-etoxy-4-flophenyl)amino)benzoic
494	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-metylbenzamit		MS (m/z) 408,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-metylbenzoic
495	4-(diflometyl)-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-(diflometyl)-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

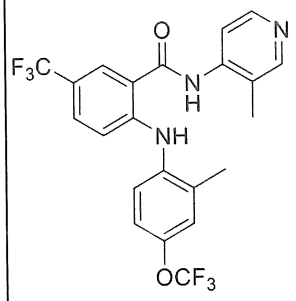
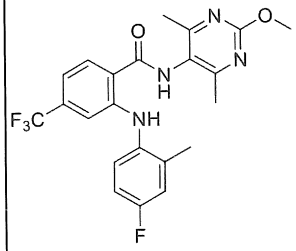
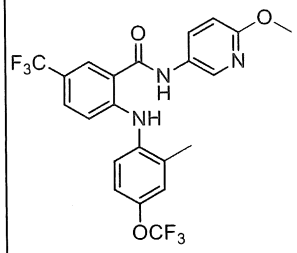
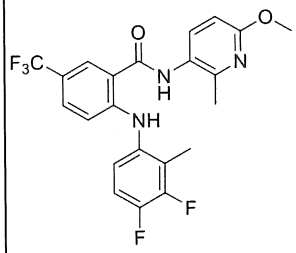
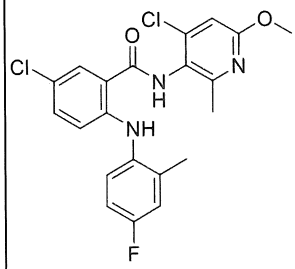
496	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-metylnicotinamit		MS (m/z) 399,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinic
497	5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-metylnicotinamit		MS (m/z) 415,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metylnicotinic
498	5,6-diclo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 435,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5,6-diclo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic
499	3-clo-2-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzamit		MS (m/z) 484,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 3-clo-2-flo-6-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzoic
500	5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 391,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

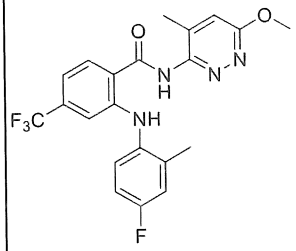
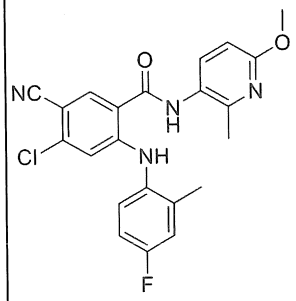
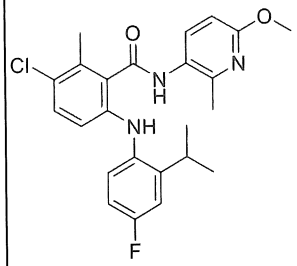
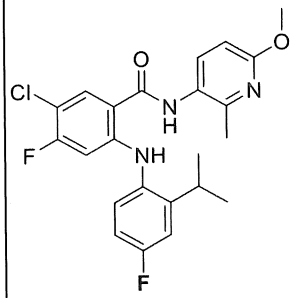
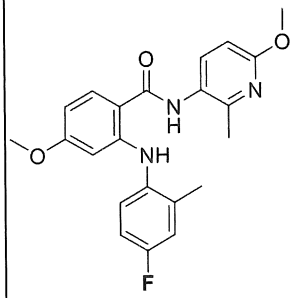
501	5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 428,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic
502	2-((4-flo-3-metoxy-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 464,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-3-metoxy-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
503	5-(3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamido)picolinamit		MS (m/z) 417,0 $(M+H)^+$	5-amino picolinamit	axit 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
504	3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 404,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
505	3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 418,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

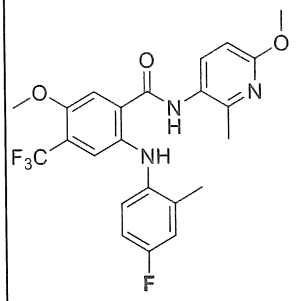
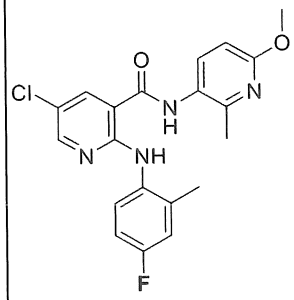
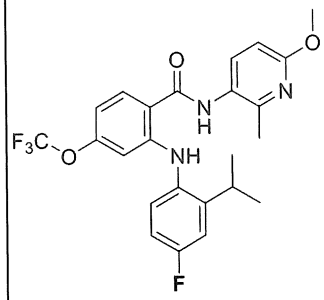
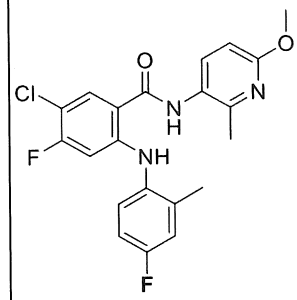
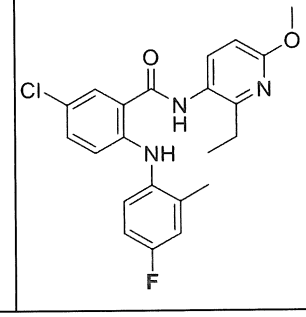
506	4-(3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamido)picolinamit		MS (m/z) 417,0 $(M+H)^+$	4-amino picolin amit	axit 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
507	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((3-metylthiophen-2-yl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 420,0 $(M-H)^-$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((3-metylthiophen-2-yl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
508	4-xyano-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 393,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 4-xyano-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoic
509	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(metylsulfonyl)benzamit		MS (m/z) 444,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(metylsulfonyl)benzoic
510	5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 414,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)benzoic
511	5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 442,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic

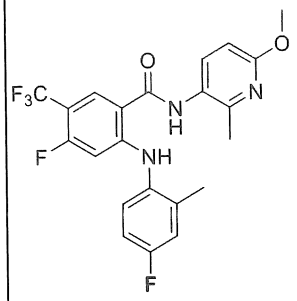
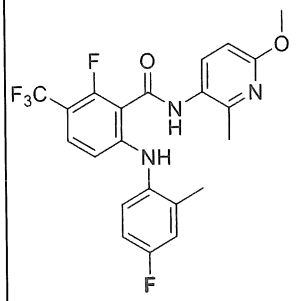
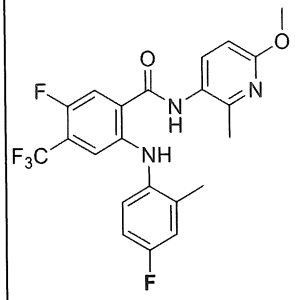
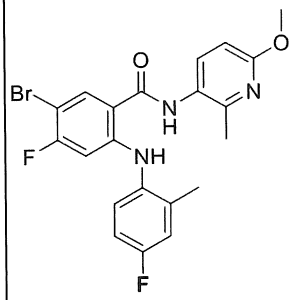
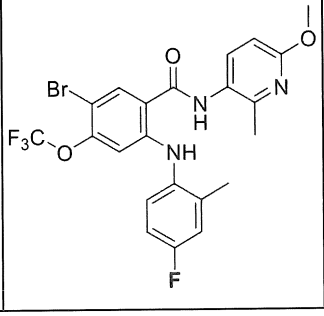
512	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzamit		MS (m/z) 464,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic
513	N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 475,8 $(M+H)^+$	2-etyl-6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
514	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(5-metoxypyrazin-2-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 421,1 $(M)^+$	5-metoxypyrazin-2-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
515	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-metylbenzamit		MS (m/z) 398,1 $(M)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-metylbenzoic
516	2-(benzylamino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 416,2 $(M)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-(benzylamino)-4-(triflometyl)benzoic

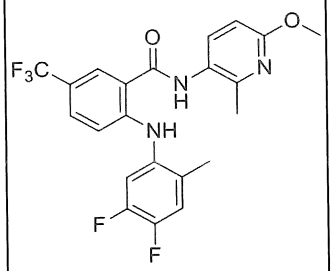
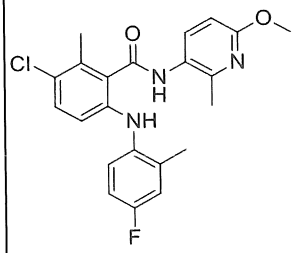
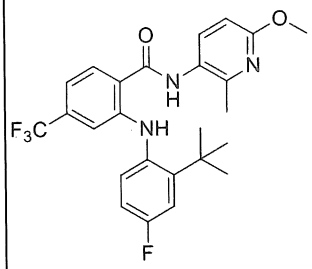
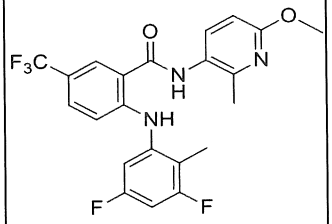
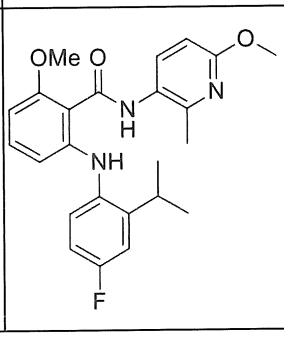
517	2-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 400,1 $(M)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
518	5-clo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 416,0 $(M)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoic
519	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 423,0 $(M+H)^+$	3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
520	4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 412,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic
521	2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 442,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-5-clobenzoic

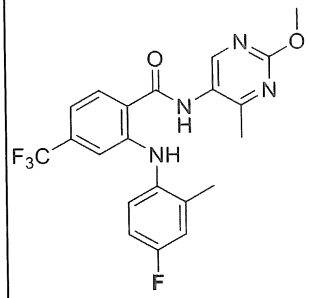
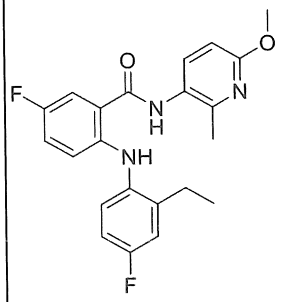
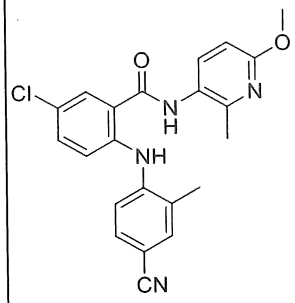
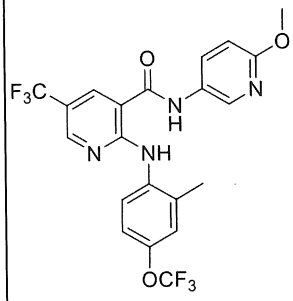
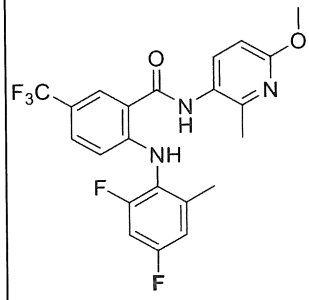
522	2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(3-metylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 469,8 $(M+H)^+$	3-metylpyridin-4-amin	axit 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
523	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 449,2 $(M+H)^+$	2-metoxy-4,6-dimetylpyrimidin-5-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
524	N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 485,8 $(M)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
525	2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 452,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
526	5-clo-N-(4-clo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamit		MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	4-clo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

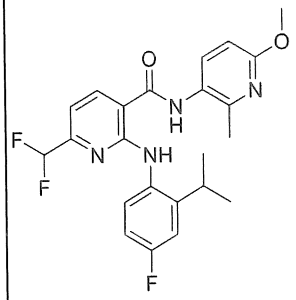
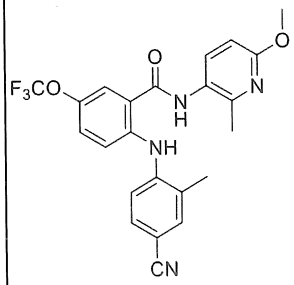
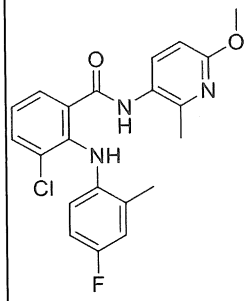
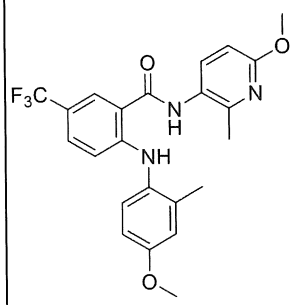
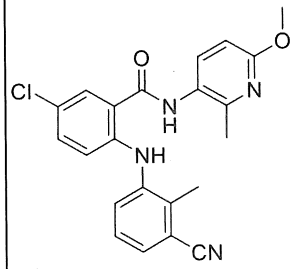
527	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-4-metylpyridazin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,8 $(M)^+$	6-metoxy-4-metylpyridazin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
528	4-clo-5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 424,8 $(M)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-clo-5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
529	3-clo-6-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-metylbenzamit		MS (m/z) 442,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 3-clo-6-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-2-metylbenzoic
530	5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic
531	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-metoxy-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 396,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-metoxybenzoic

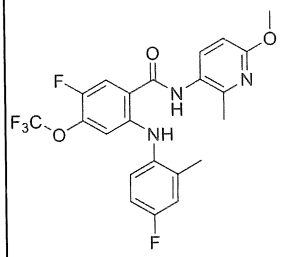
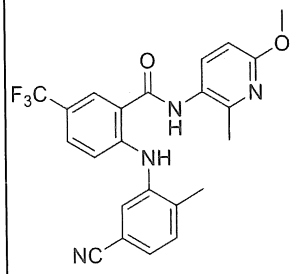
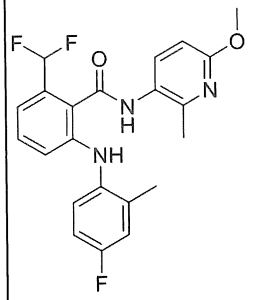
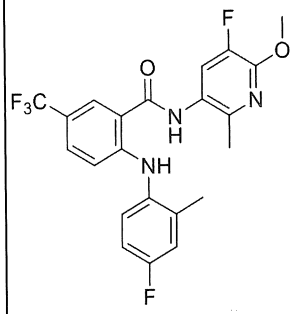
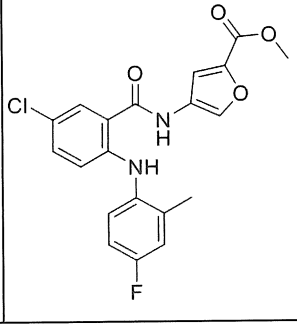
532	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-metoxy-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 464,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-metoxy-4-(triflometyl)benzoic
533	5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 401,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic
534	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometoxy)benzamit		MS (m/z) 478,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoic
535	5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 417,8 $(M)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
536	5-clo-N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamit		MS (m/z) 414,0 $(M+H)^+$	2-etyl-6-metoxypyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

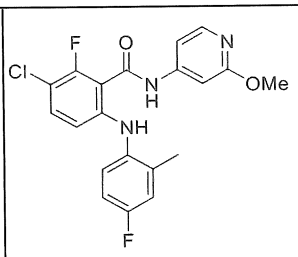
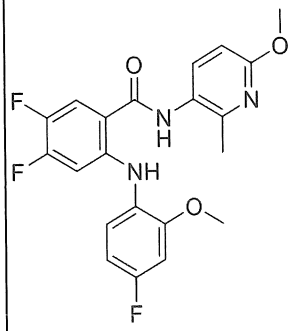
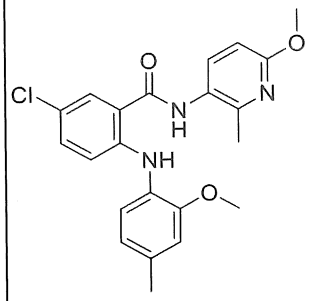
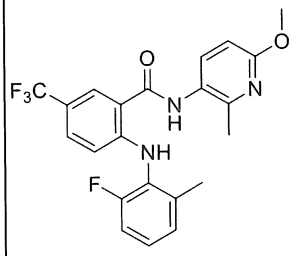
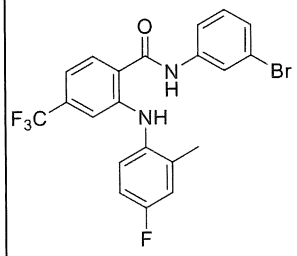
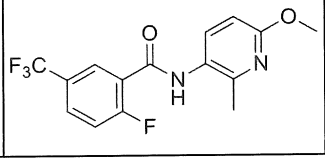
537	4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 452,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
538	2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 452,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-3-(triflometyl)benzoic
539	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 452,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
540	5-bromo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 462,0 $(M+H)^+$/464,0 $(M+3H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-bromo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
541	5-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometoxy)b		MS (m/z) 528,0$(M+H)^+$/530,0 $(M+3H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoic

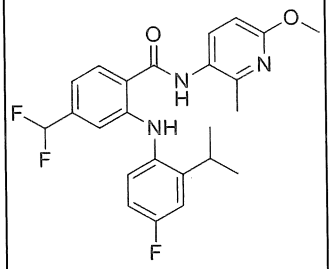
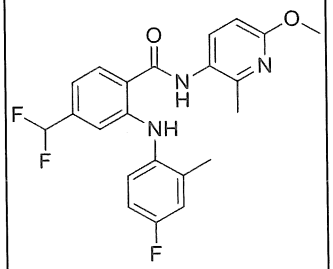
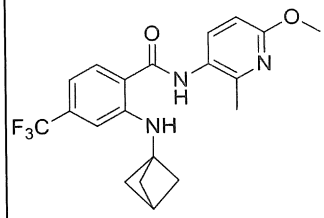
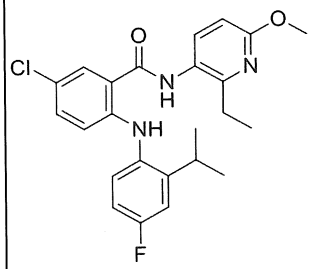
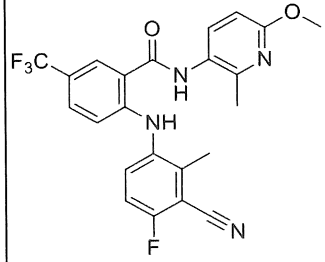
	enzamit				
542	2-((4,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 452,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
543	3-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-metylbenzamit		MS (m/z) 414,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 3-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-2-metylbenzoic
544	2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 476,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
545	2-((3,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 452,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((3,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
546	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-metoxy-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 423,8 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-metoxybenzoic

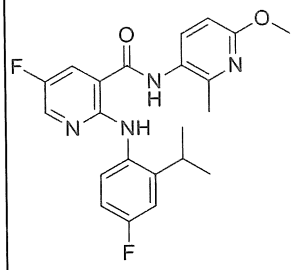
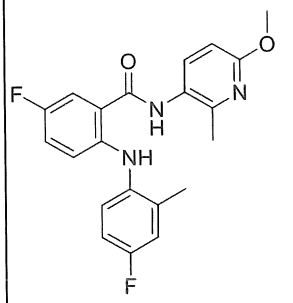
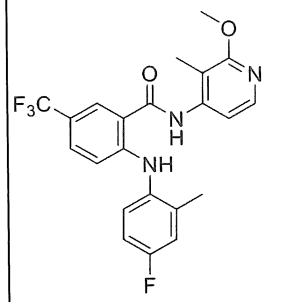
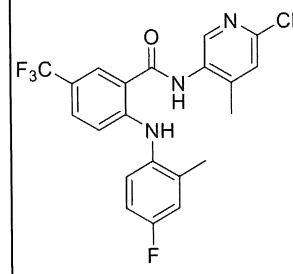
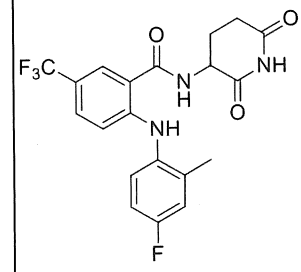
547	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 435,1 $(M+H)^+$	2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
548	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 398,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-flobenzoic
549	5-clo-2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 407,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)benzoic
550	N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinamit		MS (m/z) 487,0 $(M+H)^+$	6-metoxypyridin-3-amin	axit 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic
551	2-((2,4-diflo-6-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 452,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2,4-diflo-6-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

552	6-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 445,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 6-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinic
553	2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometoxy)benzamit		MS (m/z) 457,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometoxy)benzoic
554	3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 400,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
555	2-((4-metoxy-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 446,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-metoxy-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
556	5-clo-2-((3-xyano-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 407,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((3-xyano-2-metylphenyl)amino)benzoic

557	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometoxy)benzamit		MS (m/z) 468,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy)benzoic
558	2-((5-xyano-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 441,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((5-xyano-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
559	2-(diflometyl)-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 416,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-(diflometyl)-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
560	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 451,8 $(M)^+$	5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
561	metyl 4-(5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamido)furan-2-carboxylat		MS (m/z) 403,0 $(M+H)^+$	metyl 4-aminofuran-2-carboxylat	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

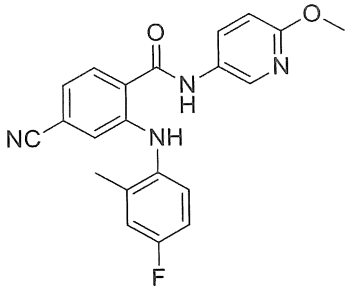
562	3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyridin-4-yl)benzamit		MS (m/z) 404,0 $(M+H)^+$	2-metoxypyridin-4-amin	axit 3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
563	4,5-diflo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 417,8 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4,5-diflo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)benzoic
564	5-clo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metoxy-4-metylphenyl)amino)benzamit		MS (m/z) 412,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((2-metoxy-4-metylphenyl)amino)benzoic
565	2-((2-flo-6-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((2-flo-6-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
566	N-(3-bromophenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 467$(M+H)^+$ /469 $(M+3H)^+$	3-bromoanilin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
567	2-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-		MS (m/z) 329,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylp	axit 2-flo-5-(triflometyl)benzoic

	(triflometyl)benzamit			yridin-3-amin	
568	4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 444,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic
569	4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 416,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
570	2-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 392,2 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)-4-(triflometyl)benzoic
571	5-clo-N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzamit		MS (m/z) 442,0 $(M+H)^+$	2-etyl-6-metoxypyridin-3-amin	axit 5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzoic
572	2-((3-xyano-4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 459,0 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 2-((3-xyano-4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

573	5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 413,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)nicotinic
574	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit		MS (m/z) 384,1 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic
575	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-3-metylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 434,2 $(M+H)^+$	2-metoxy-3-metylpyridin-4-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
576	N-(6-clo-4-metylpyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 437,8 $(M)^+$	6-clo-4-metylpyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
577	N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 424,3 $(M)^+$	3-aminopiperidin-2,6-dion hydroclorua	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic

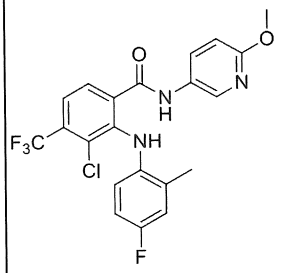
Chất trung gian 578

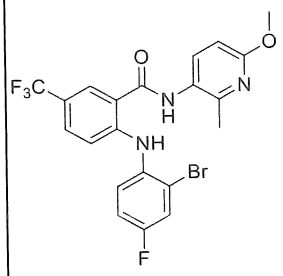
4-Xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)benzamit



Dung dịch của 4-flo-2-metylanilin (1,385 g, 11,07 mmol) trong THF (3 mL) được bổ sung LiHMDS (14,76 mL, 14,76 mmol) tại -78°C và phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 20 phút. 4-xyano-2-flo-N-(6-metoxypyridin-3-yl)benzamit (2,0016 g, 7,38 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 28°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng hỗn hợp của nước đá và MeOH (1:1) và sau đó được cô trong chân không. Cặn được bổ sung nước (20 mL) và phản ứng được chiết bằng DCM (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 50 g, 0-25% EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (608 mg, 1,373 mmol, hiệu suất 18,61%). MS (m/z) 377,0 $(M+H)^+$.

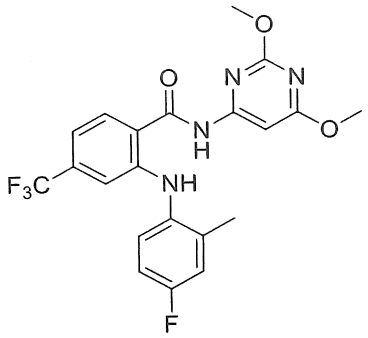
Các chất trung gian 579-580 được điều chế từ aryl florua và anilin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 578.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Aryl Florua	Anilin
579	3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 454,0 $(M+H)^+$	3-clo-2-flo-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit	4-flo-2-metylanilin

580	2-((2-bromo-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 498,0 $(M+H)^+$	2-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit	2-bromo-4-floanilin

Chất trung gian 581

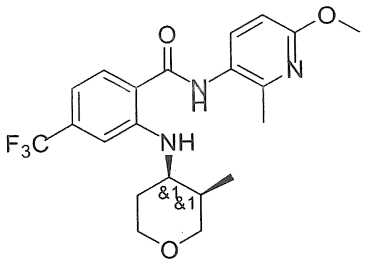
N-(2,6-Dimetoxypyrimidin-4-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit



Lọ vi sóng 30 mL, được làm khít với thanh khuấy từ được nạp etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat (600 mg, 1,758 mmol), 2,6-dimetoxypyrimidin-4-amin (273 mg, 1,758 mmol) và THF (5 mL) tại nhiệt độ phòng. DABAL-Me3 (451 mg, 1,758 mmol) được bổ sung theo phần vào hỗn hợp phản ứng tại 0°C. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt trong Anton Parr tại 130°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước đá (20 mL) theo giọt và được chiết bằng EtOAc (2x 25 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (25 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 100 g, 0-30% EtOAc/ete dầu mỏ trong 30 phút) để thu được sản phẩm tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (610 mg, 1,183 mmol, hiệu suất 67,3%). MS (m/z) 451,0 $(M+H)^+$.

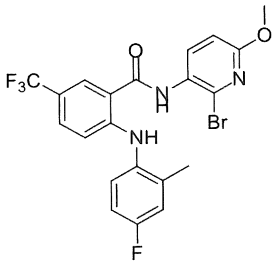
Chất trung gian 582

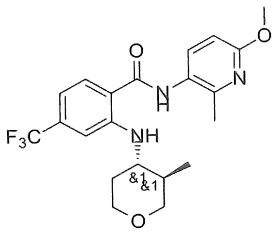
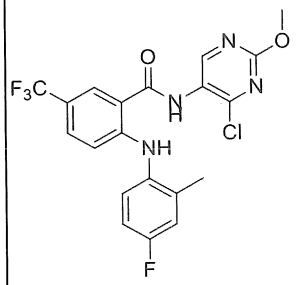
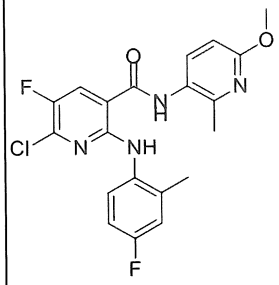
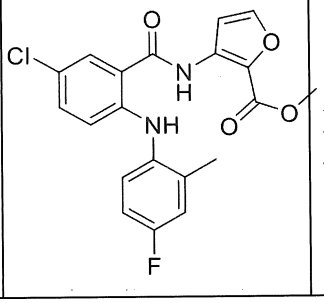
Cis-rac-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzamit



Axit cis-rac-2-(((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzoic (0,367 g, 1,210 mmol) được hòa tan trong thionyl clorua (0,883 ml, 12,10 mmol) trong lọ 20 ml và được khuấy tại 60°C trong hai giờ. Trong bình riêng rẽ, 6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin (0,159 g, 1,150 mmol) được hòa tan trong DCM (3,03 ml). Pyridin (0,098 ml, 1,210 mmol) được bổ sung sau đó bổ sung clorua axit ở trên trong DCM (9,08 ml). Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải với gradien của 0-10% EtOAc/DCM để thu được hợp chất tiêu đề (390 mg, 0,921 mmol, hiệu suất 76%). MS (m/z) 424 $(M+H)^+$.

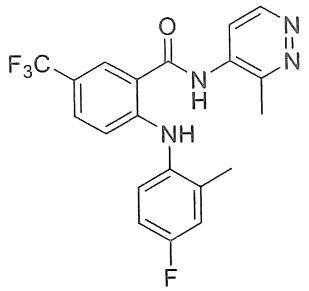
Các chất trung gian 583 -587 được điều chế axit carboxylic và amin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 582

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Amin	Axit Carboxylic
583	N-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 498 $(M+H)^+$ / 500 $(M+3H)^+$	2-bromo-6-metoxy pyridin-3-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl) amino)-5-(triflometyl)benzoic

584	trans-rac-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 424 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	Axit trans-rac-2-(((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzoic
585	N-(4-clo-2-metoxypyrimidin-5-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit		MS (m/z) 455,3 $(M+H)^+$ / 457 $(M+H)^+$	4-clo-2-metoxypyrimidin-5-amin	axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic
586	6-clo-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit		MS (m/z) 419 $(M+H)^+$	6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin	axit 6-clo-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)nicotinic
587	metyl 3-(5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamido)furan-2-carboxylat		MS (m/z) 403,0 $(M+H)^+$	metyl 3-aminofuran-2-carboxylat	axit 5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzoic

Chất trung gian 588

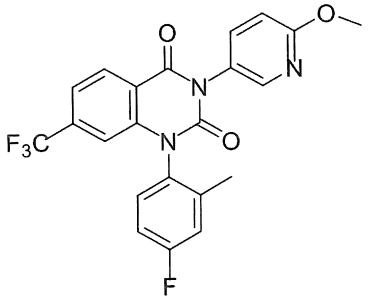
2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-metylpyridazin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit



Huyền phù của axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzoic (0,115 g, 0,367 mmol) và 3-metylpyridazin-4-amin, Hydroclorua (0,0996 g, 0,684 mmol) trong DCM (4 ml) được bổ sung DIEA (0,192 ml, 1,101 mmol) sau đó là T3P® (50% trong EtOAc) (0,328 ml, 0,551 mmol). Phản ứng được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng. Phản ứng được cô với nitơ tại 40ºC. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit (12 g) chạy từ 100% heptan đến 100% EtOAc) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng (103,5 mg, 0,256 mmol, hiệu suất 69,7%). MS (m/z) 405,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 589

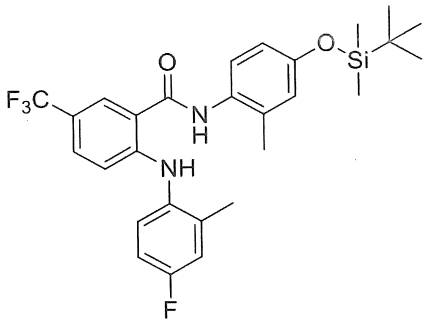
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion



Dung dịch của 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit (165 mg, 0,393 mmol) trong THF (3,00 mL) được bổ sung CDI (159 mg, 0,984 mmol) và DBU (0,148 mL, 0,984 mmol). Phản ứng được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột nhanh hiệu năng cao RediSep Rf Gold 24 g, 0 - 30% EtOAc/heptan trong 30 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (158 mg, 0,355 mmol, hiệu suất 90%). MS (m/z) 446,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 590

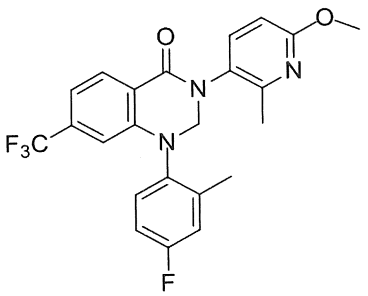
N-(4-((tert-Butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylphenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit



Hỗn hợp của 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-5-(triflometyl)benzamit (100 mg, 0,239 mmol), TBDMS-Cl (108 mg, 0,717 mmol) và imidazol (48,8 mg, 0,717 mmol) trong DCM (2390 µl) được khuấy trong 18 giờ tại nhiệt độ phòng. Nước (5 mL) được bổ sung và phản ứng được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trong $MgSO_4$ và được cô. Cặn được tinh chế qua Isco CombiFlash Rf (cột Si_2O 24 g, 0%-10% EtOAc/heptan trong 15 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (42 mg, 0,079 mmol, 33,0%). MS (m/z) 533,33 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 591

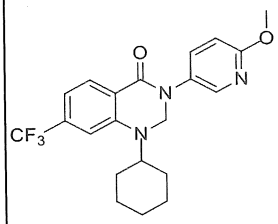
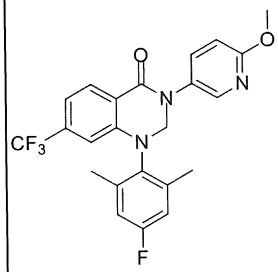
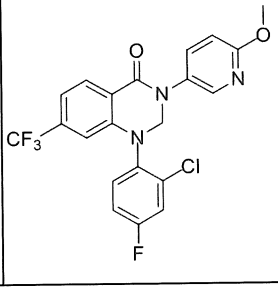
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

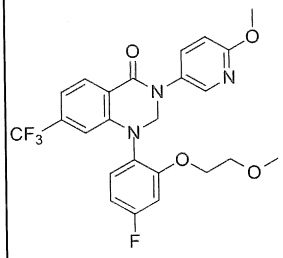
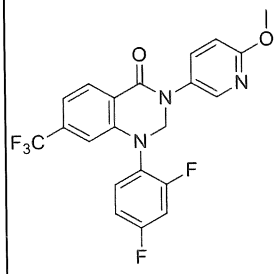
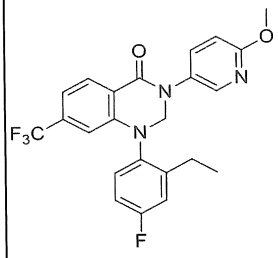
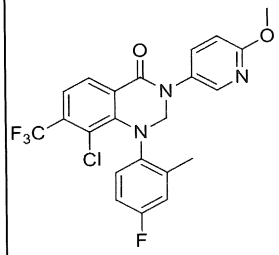
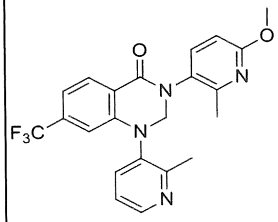


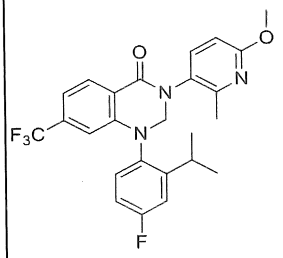
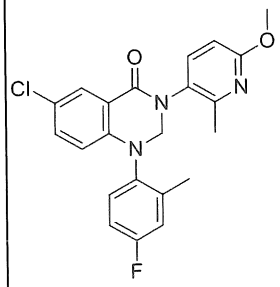
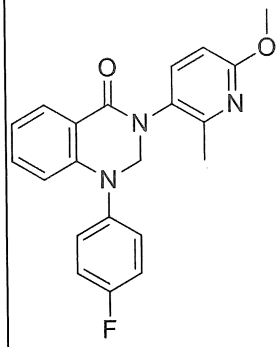
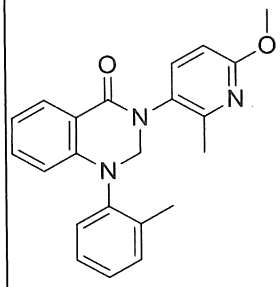
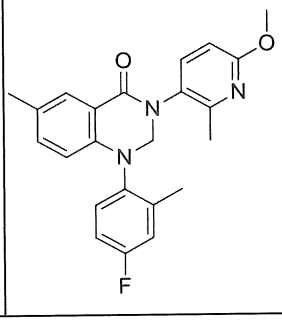
Diiodometan (0,363 mL, 4,50 mmol) được bổ sung theo giọt vào dung dịch đang khuấy của 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit (650 mg, 1,500 mmol) và Cs_2CO_3 (1955 mg, 6,00 mmol) trong axetonitril (25 mL) tại 0°C dưới điều kiện N_2. Sau khi khuấy tại 80°C trong 16 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc Celite và

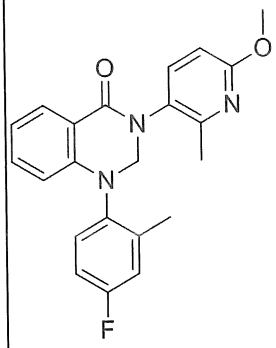
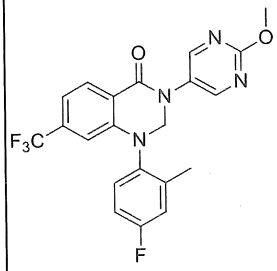
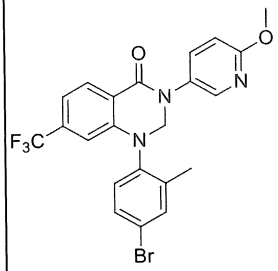
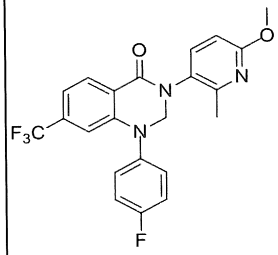
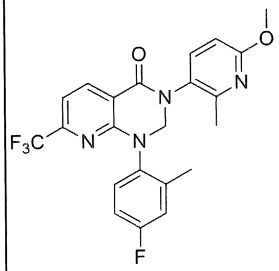
tấm lọc này được rửa bằng EtOAc (3 x 45 mL). Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và chất lỏng màu cam tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 50 g, 0-30% EtOAc/ete dầu mỏ trong 45 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu cam (600 mg, 1,118 mmol, hiệu suất 74,5%). MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$.

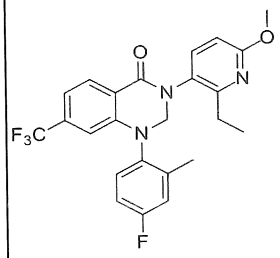
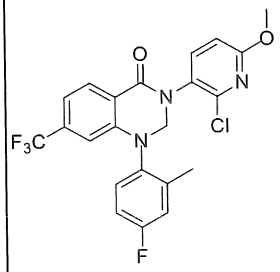
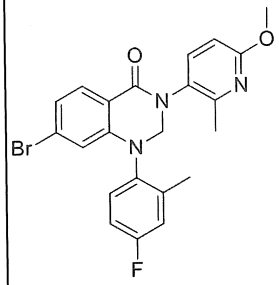
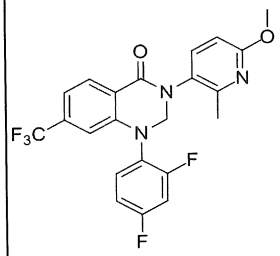
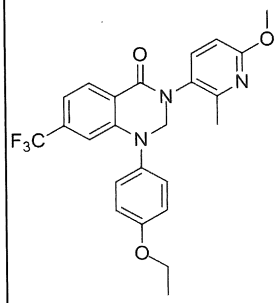
Các chất trung gian 592-755 được điều chế từ amit được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 591.

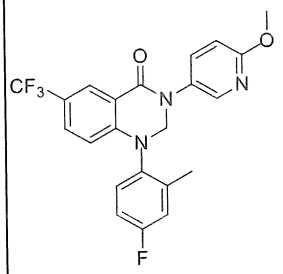
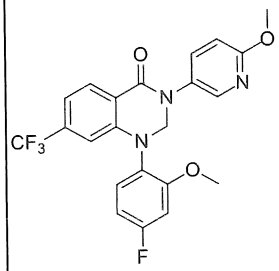
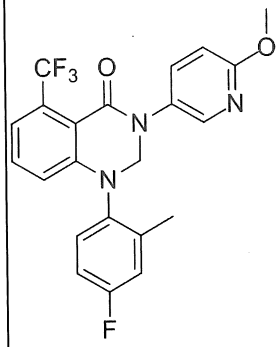
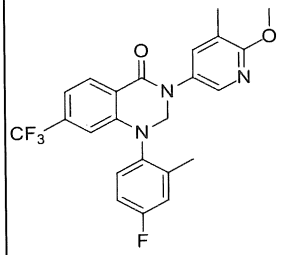
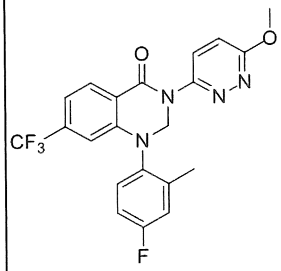
Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Amit
592	1-xyclohexyl-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 405,9 $(M+H)^+$	2-(xyclohexylamino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
593	1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2,6-dimetylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
594	1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 452,0 $(M+H)^+$	2-((2-clo-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

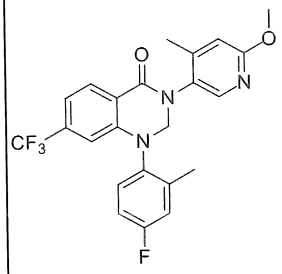
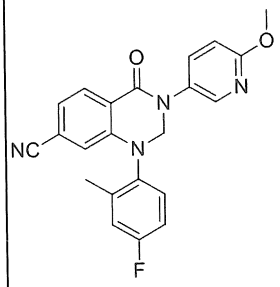
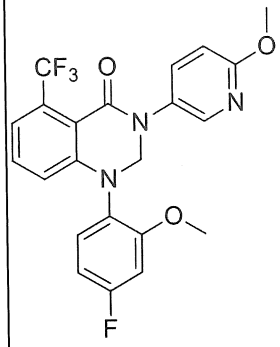
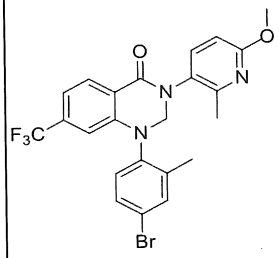
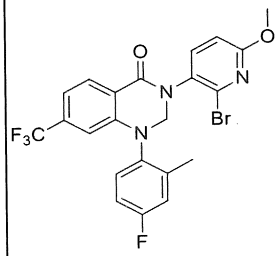
595	1-(4-flo-2-(2-metoxyetoxy)phenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 492,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-(2-metoxyetoxy)phenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
596	1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 436,0 $(M+H)^+$	2-((2,4-diflophenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
597	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
598	8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 466,0 $(M+H)^+$	3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
599	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 429,0 $(M+H)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metylpyridin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)benzamit

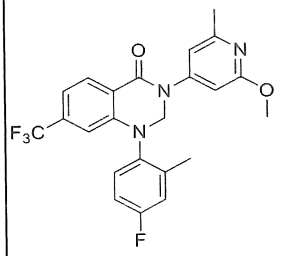
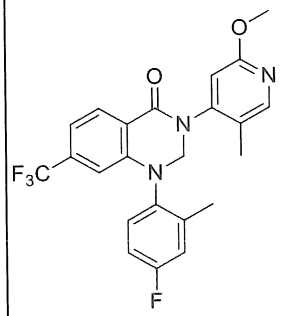
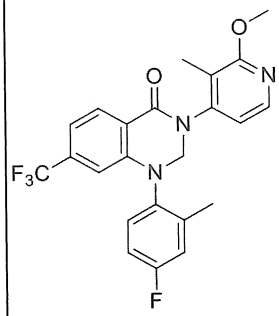
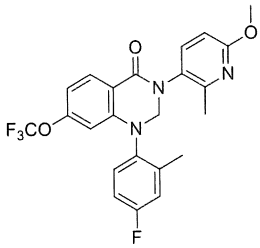
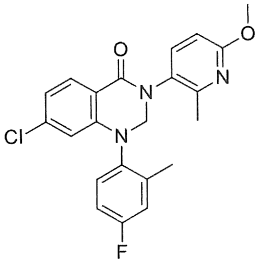
600	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 474,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
601	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 412,0 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
602	1-(4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 364,0 $(M+H)^+$	2-((4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
603	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 360,0 $(M+H)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(o-tolylamino)benzamit
604	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 392,2 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-metylbenzamit

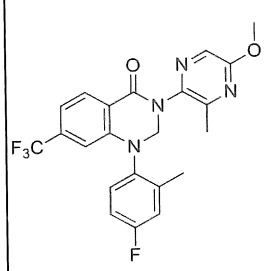
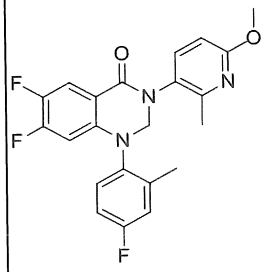
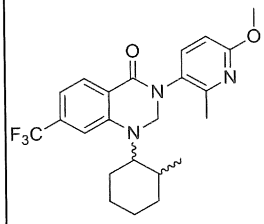
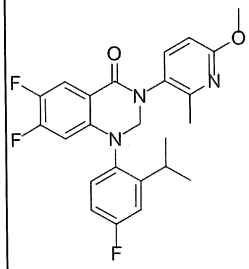
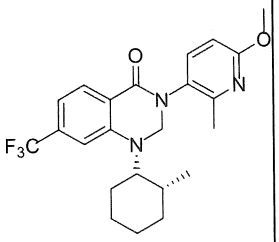
605	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 378,2 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
606	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 433,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit
607	1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 492,1 $(M+H)^+$	2-((4-bromo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
608	1-(4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	2-((4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
609	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 447,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit

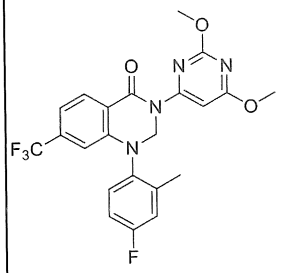
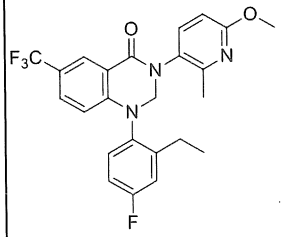
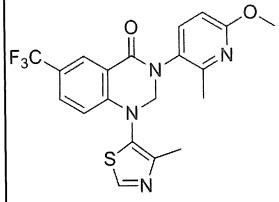
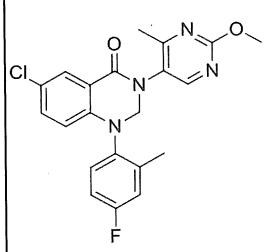
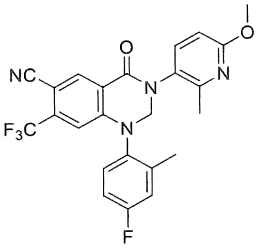
610	3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 460,2 $(M+H)^+$	N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
611	3-(2-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 466,2 $(M+H)^+$	N-(2-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
612	7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 458,1 $(M+3H)^+$	4-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
613	1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 450,3 $(M+H)^+$	2-((2,4-diflophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
614	1-(4-etoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 458,3 $(M+H)^+$	2-((4-etoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

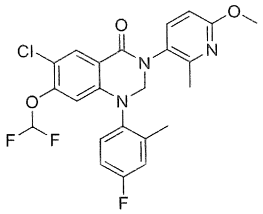
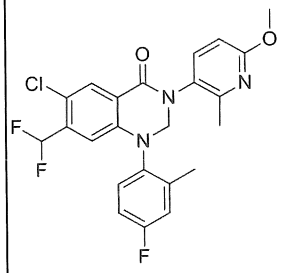
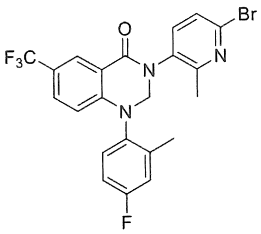
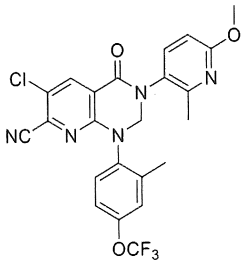
615	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
616	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 448,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
617	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 431,9 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-(triflometyl)benzamit
618	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 445,9 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
619	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 433,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridazin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

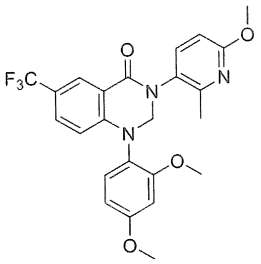
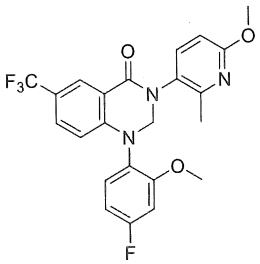
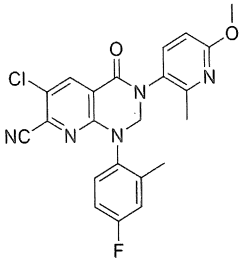
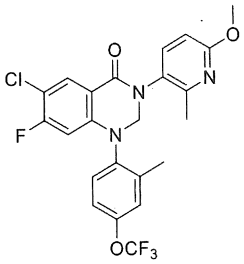
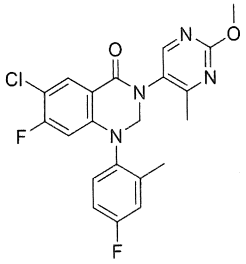
620	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 445,9 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
621	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 389,1 $(M+H)^+$	4-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)benzamit
622	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 448,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-(triflometyl)benzamit
623	1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 508,1 $(M+H)^+$	2-((4-bromo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
624	3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 512,1 $(M+3H)^+$	N-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit

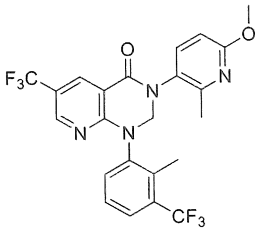
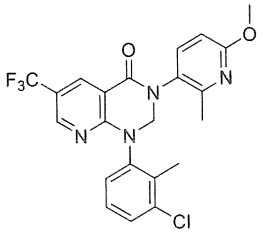
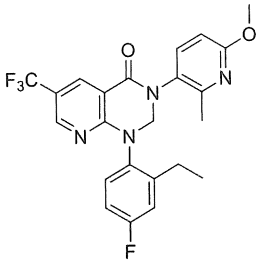
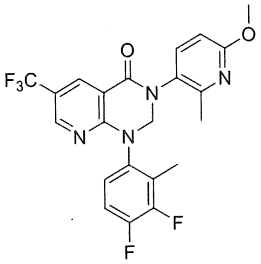
625	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-6-metylpyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-6-metylpyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit
626	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-5-metylpyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-5-metylpyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit
627	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-3-metylpyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-3-metylpyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit
628	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 462,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometoxy)benzamit
629	7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 412,0 $(M+H)^+$	4-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit

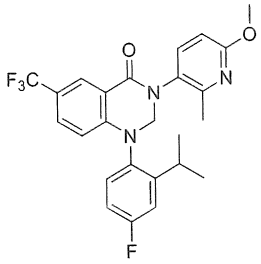
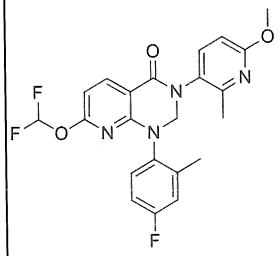
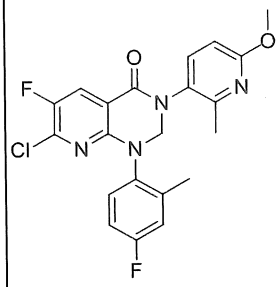
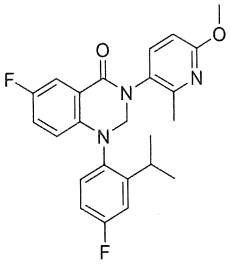
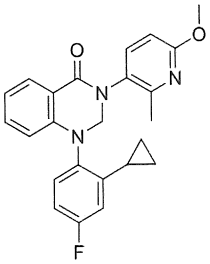
630	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metoxy-3-metylpyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,8 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(5-metoxy-3-metylpyrazin-2-yl)-4-(triflometyl)benzamit
631	6,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 414,3 $(M+H)^+$	4,5-diflo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
632	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 434,4 $(M+H)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
633	6,7-diflo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 442,3 $(M+H)^+$	4,5-diflo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
634	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 434,3 $(M+H)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit

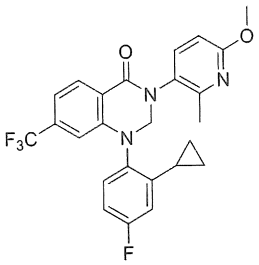
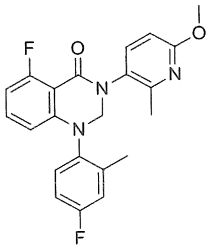
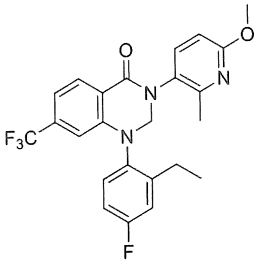
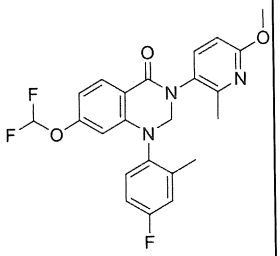
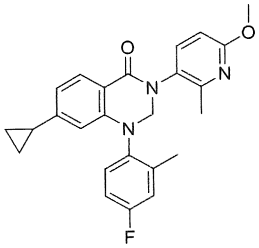
635	3-(2,6-dimetoxypyrimidin-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 463,0 $(M+H)^+$	N-(2,6-dimetoxypyrimidin-4-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
636	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 460,0 $(M+H)^+$	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
637	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-metylthiazol-5-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 434,8 $(M)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((4-metylthiazol-5-yl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
638	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 413,0 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)benzamit
639	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril		MS (m/z) 471,3 $(M+H)^+$	5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

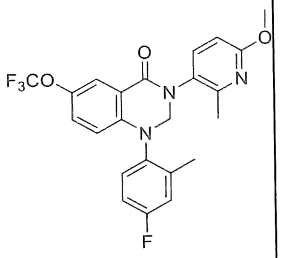
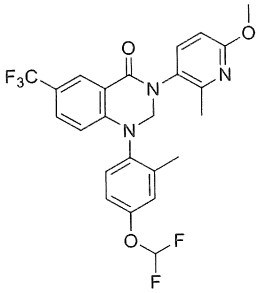
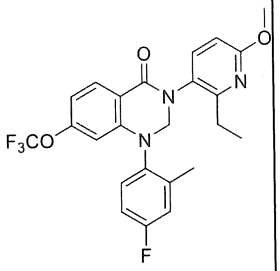
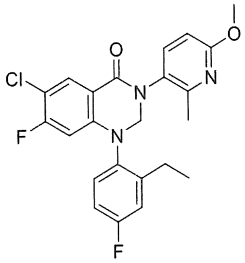
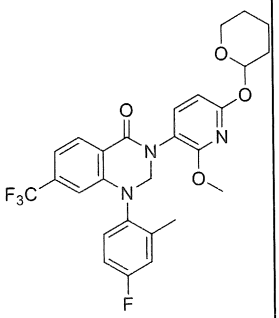
640	6-clo-7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 478,3 $(M+H)^+$	5-clo-4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
641	6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 462,3$(M+H)^+$/ 464,3 $(M+3H)^+$	5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
642	3-(6-bromo-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 494,2 $(M+H)^+$/ 496,2 $(M+3H)^+$	N-(6-bromo-2-metylpyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
643	6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril		MS (m/z) 504,2 $(M+H)^+$	5-clo-6-xyano-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)nicotinamit

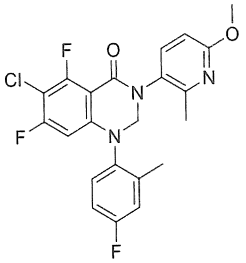
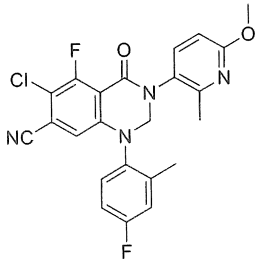
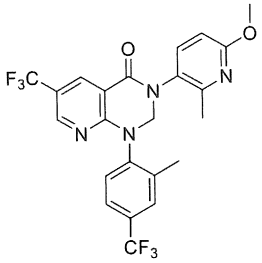
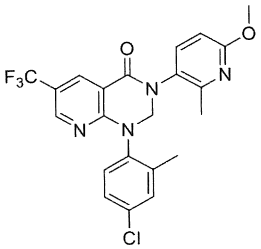
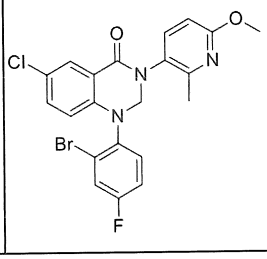
644	1-(2,4-dimetoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 474,3 $(M+H)^+$	2-((2,4-dimetoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
645	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 462,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
646	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril		MS (m/z) 438,3 $(M+H)^+$	5-clo-6-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
647	6-clo-7-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 496,1 $(M+H)^+$	5-clo-4-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzamit
648	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 431,1 $(M+H)^+$	5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)benzamit

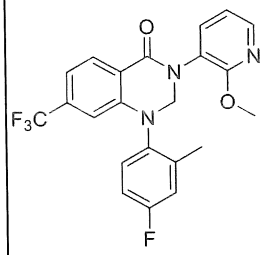
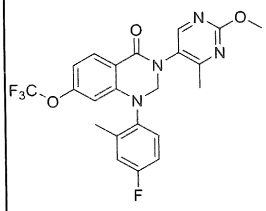
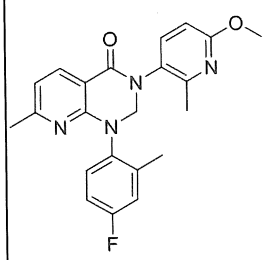
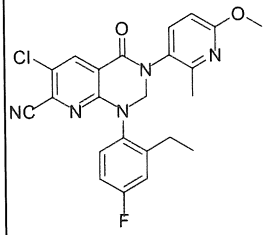
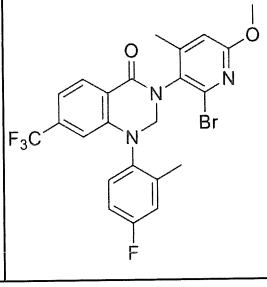
649	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 497,3 $(M+H)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinamit
650	1-(3-clo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 463,3 $(M+H)^+$	2-((3-clo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit
651	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 461,3 $(M+H)^+$	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit
652	1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 465,3 $(M+H)^+$	2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

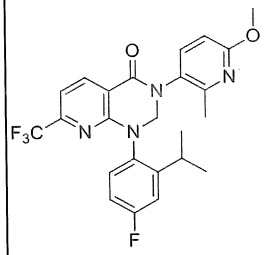
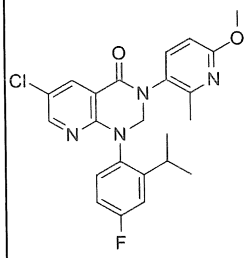
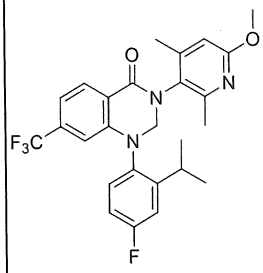
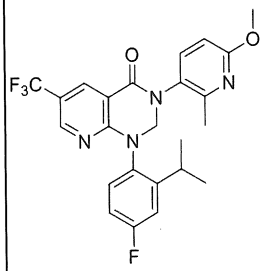
653	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 474,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
654	7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 445 $(M+H)^+$	6-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
655	7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 431 $(M+H)^+$	6-clo-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
656	6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 424,4 $(M+H)^+$	5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
657	1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 404,3 $(M+H)^+$	2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit

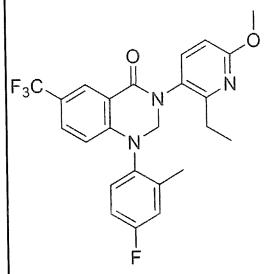
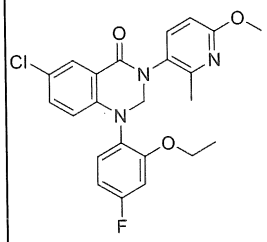
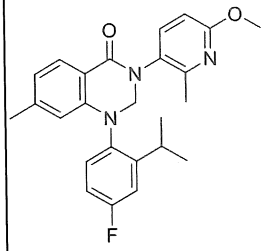
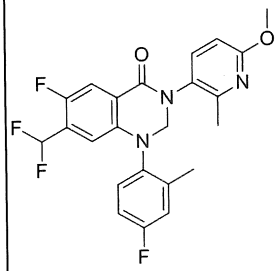
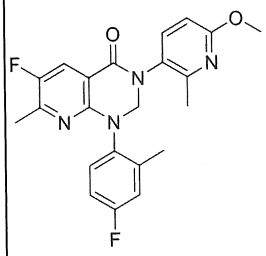
658	1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 472,4 $(M+H)^+$	2-((2-xyclopropyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
659	5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 396,3 $(M+H)^+$	2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
660	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 460,3 $(M+H)^+$	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
661	7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 444,3 $(M+H)^+$	4-(diflometoxy)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
662	7-xyclopropyl-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 418,4 $(M+H)^+$	4-xyclopropyl-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit

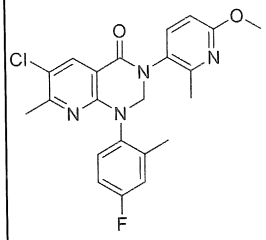
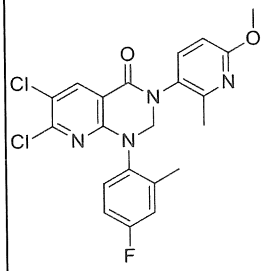
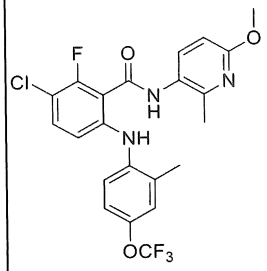
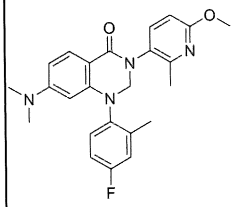
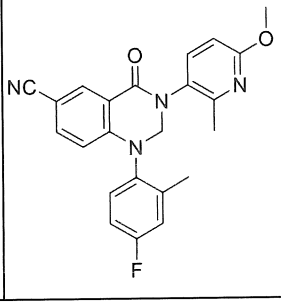
663	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 462,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometoxy) benzamit
664	1-(4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 494,3 $(M+H)^+$	2-((4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
665	3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 476,3 $(M+H)^+$	N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometoxy) benzamit
666	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 444,3 $(M+H)^+$	5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
667	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-		MS (m/z) 532,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin-3-yl)-4-

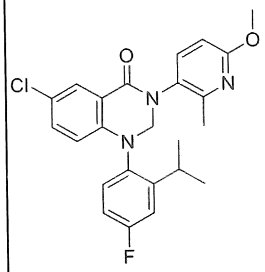
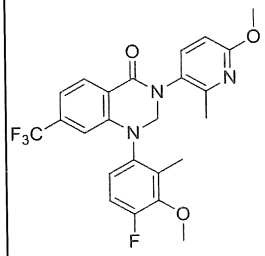
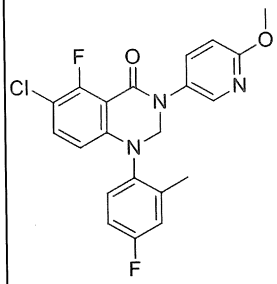
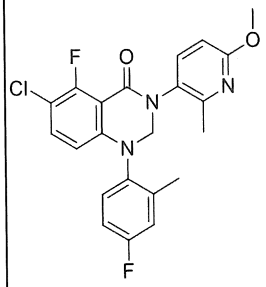
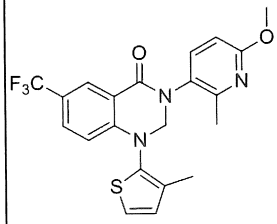
	dihydroquinazolin-4(1H)-on			(triflometyl)benzamit
668	6-clo-5,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 448,2 $(M+H)^+$	3-clo-2,4-diflo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
669	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 455,3 $(M+H)^+$	3-clo-4-xyano-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
670	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 497,3 $(M+H)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinamit
671	1-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 463,3 $(M+H)^+$	2-((4-clo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit
672	1-(2-bromo-4-flophenyl)-6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazoli		MS (m/z) 478,2 $(M+3H)^+$	2-((2-bromo-4-flophenyl)amino)-5-clo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-

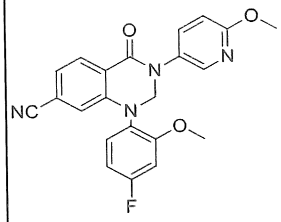
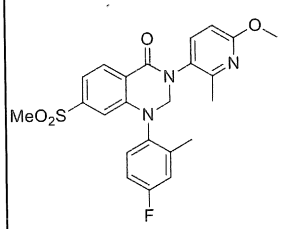
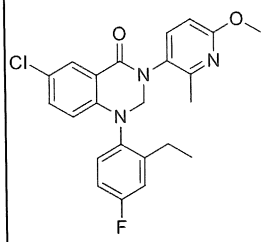
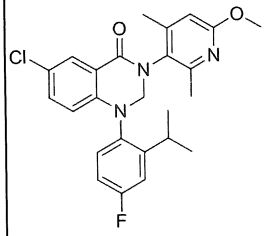
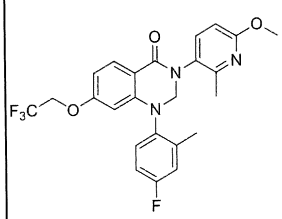
	n-4(1H)-on			3-yl)benzamit
673	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
674	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 463,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-4-(triflometoxy)benzamit
675	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 393,4 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-metylnicotinamit
676	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril		MS (m/z) 452,3 $(M+H)^+$	5-clo-6-xyano-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
677	3-(2-bromo-6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazoli		MS (m/z) 524,2 $(M+H)^+$	N-(2-bromo-6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-

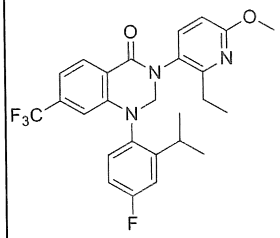
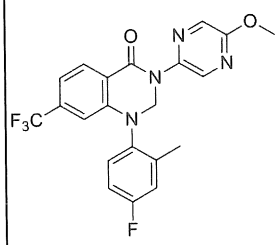
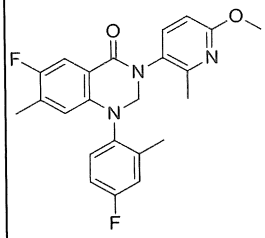
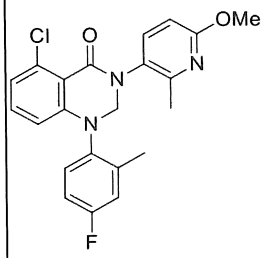
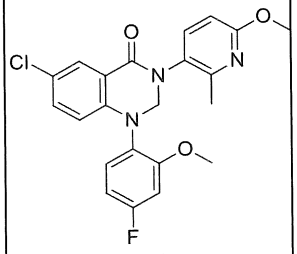
	n-4(1H)-on			(triflometyl)benzamit
678	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 475,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit
679	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 441,3 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
680	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 488,1 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
681	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 475,2 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit

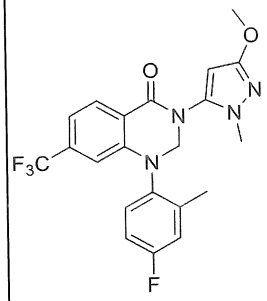
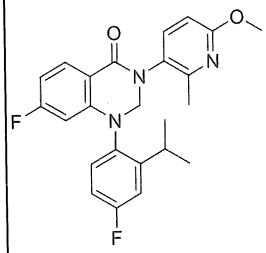
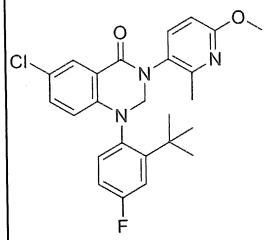
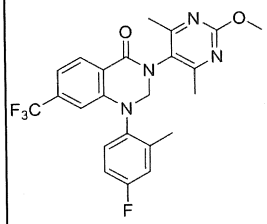
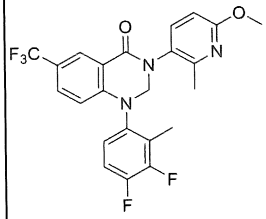
682	3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 460,2 $(M+H)^+$	N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
683	6-clo-1-(2-etoxy-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 441,8 $(M)^+$	5-clo-2-((2-etoxy-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
684	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 420,2 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-metylbenzamit
685	7-(diflometyl)-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	4-(diflometyl)-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
686	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 411,0 $(M+H)^+$	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-metylnicotinamit

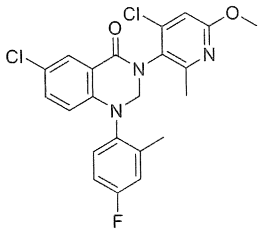
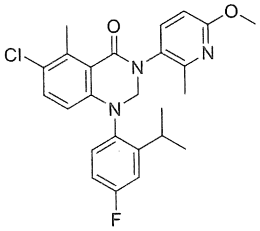
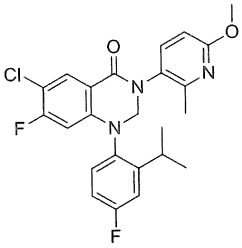
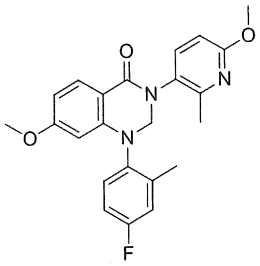
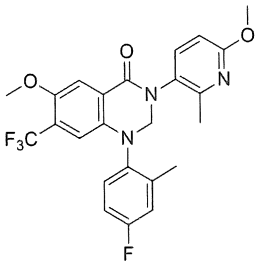
687	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 427,0 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-metylnicotinamit
688	6,7-diclo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 447,0 $(M+H)^+$	5,6-diclo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
689	6-clo-5-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 496,0 $(M+H)^+$	3-clo-2-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)benzamit
690	7-(dimetylamino)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 421,2 $(M+H)^+$	4-(dimetylamino)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
691	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril		MS (m/z) 403,2 $(M+H)^+$	5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit

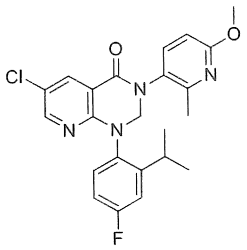
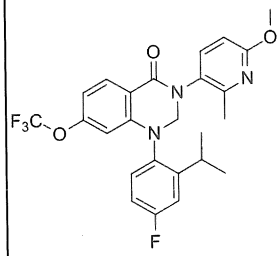
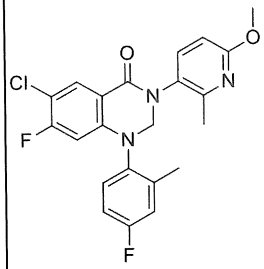
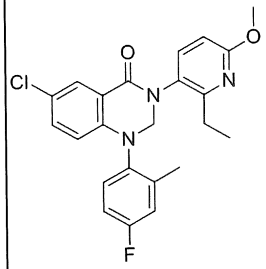
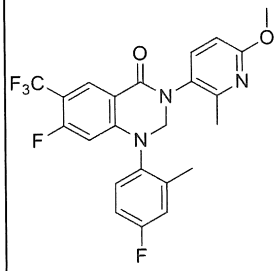
692	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 440,1 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
693	1-(4-flo-3-metoxy-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 475,8 $(M+H)^+$	2-((4-flo-3-metoxy-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
694	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 416,0 $(M+H)^+$	3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)benzamit
695	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 430,0 $(M+H)^+$	3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
696	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(3-metylthiophen-2-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 433,8 $(M)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((3-metylthiophen-2-yl)amino)-5-(triflometyl)benzamit

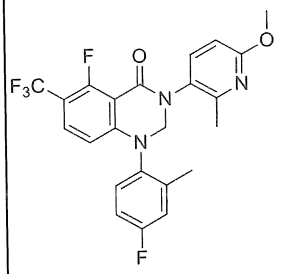
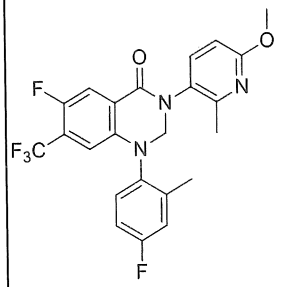
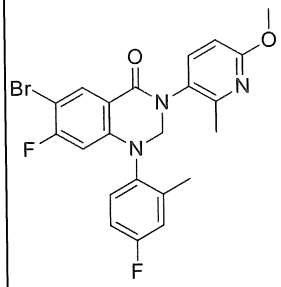
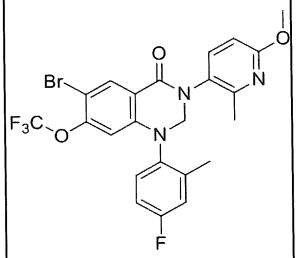
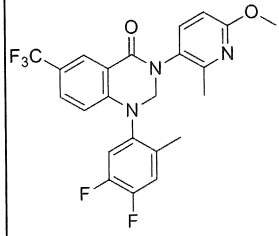
697	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 405,0 $(M+H)^+$	4-xyano-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)benzamit
698	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(metylsulfonyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 455,8 $(M)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(metylsulfonyl)benzamit
699	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 426,0 $(M+H)^+$	5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
700	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 454,2 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)benzamit
701	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(2,2,2-trifloetoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 476,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(2,2,2-trifloetoxy)benzamit

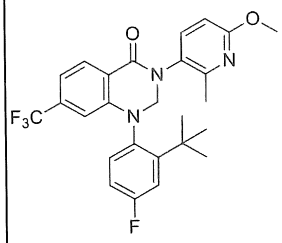
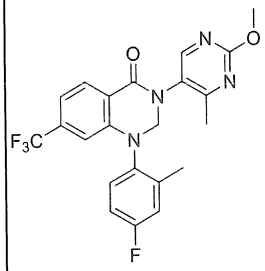
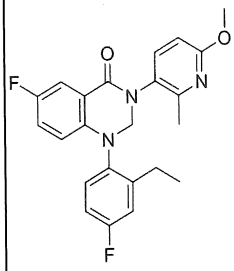
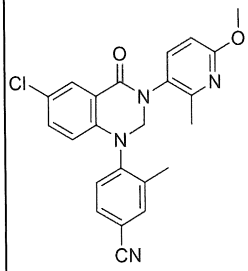
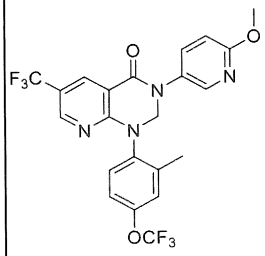
702	3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 488,2 $(M+H)^+$	N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
703	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 432,7 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(5-metoxypyrazin-2-yl)-4-(triflometyl)benzamit
704	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 410,0 $(M+H)^+$	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-metylbenzamit
705	5-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 412,0 $(M+H)^+$	2-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
706	6-clo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 428,0 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit

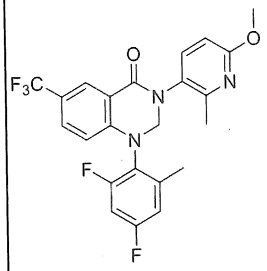
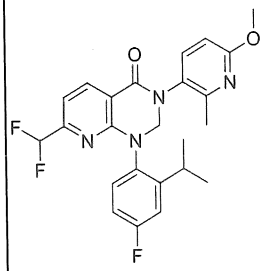
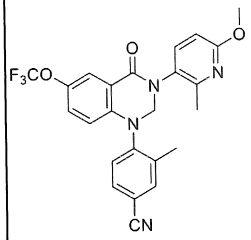
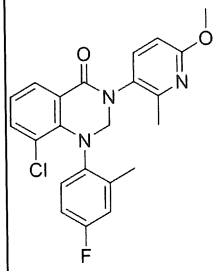
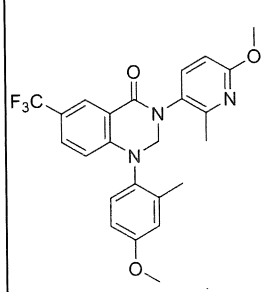
707	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 435,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit
708	7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 424,0 $(M+H)^+$	4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
709	1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 454,0 $(M+H)^+$	2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-5-clo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
710	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 461,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit
711	1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 464,0 $(M+H)^+$	2-((3,4-diflo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

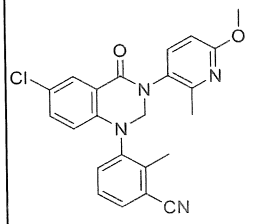
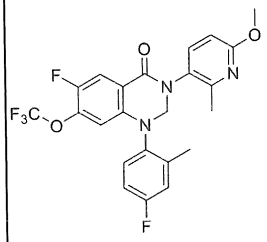
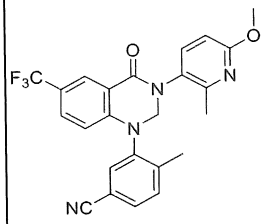
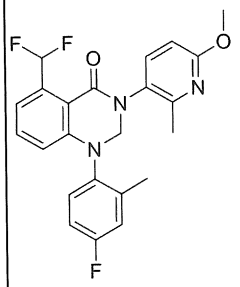
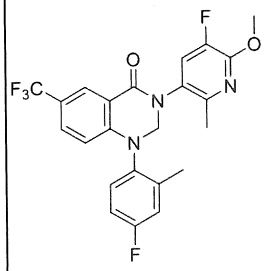
712	6-clo-3-(4-clo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	5-clo-N-(4-clo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamit
713	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 454,2 $(M+H)^+$	3-clo-6-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-metylbenzamit
714	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 458,0 $(M+H)^+$	5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
715	1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 394,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
716	1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metoxy-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 476,1 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-metoxy-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

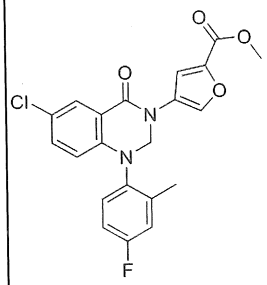
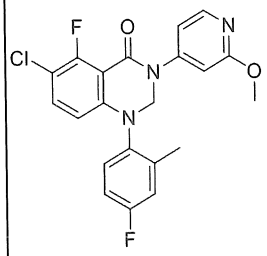
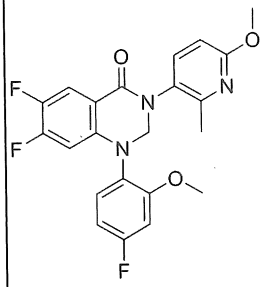
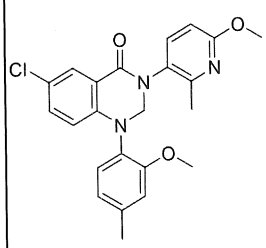
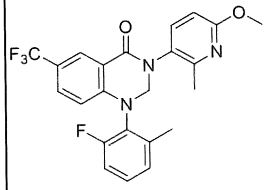
717	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 413,0 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
718	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 490,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometoxy)benzamit
719	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 430,0 $(M+H)^+$	5-clo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
720	6-clo-3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 426,1 $(M+H)^+$	5-clo-N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamit
721	7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 464,2 $(M+H)^+$	4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

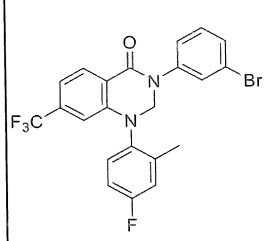
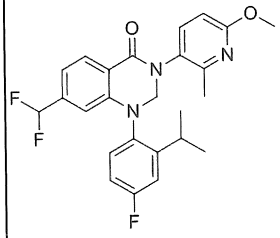
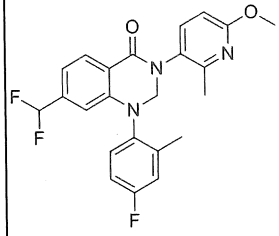
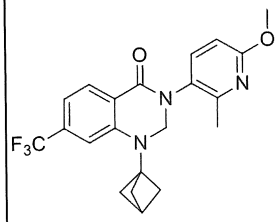
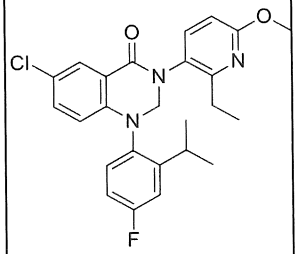
722	5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 464,0 $(M+H)^+$	2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-(triflometyl)benzamit
723	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 464,0 $(M+H)^+$	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
724	6-bromo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 474 $(M+H)^+$	5-bromo-4-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
725	6-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 540 $(M+H)^+$	5-bromo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometoxy) benzamit
726	1-(4,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazoli		MS (m/z) 464,2 $(M+H)^+$	2-((4,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-

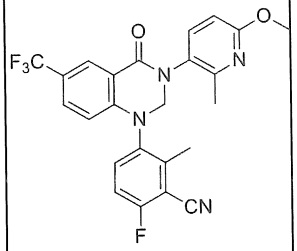
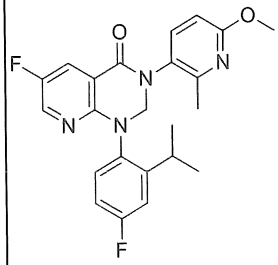
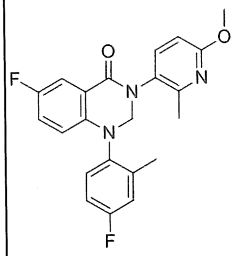
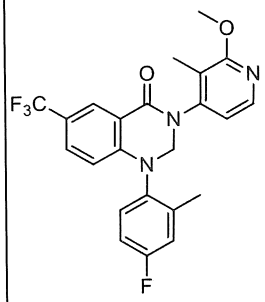
	n-4(1H)-on			(triflometyl)benzamit
727	1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 488,2 $(M+H)^+$	2-((2-(tert-butyl)-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
728	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 447,1 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit
729	1-(2-etyl-4-flophenyl)-6-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 410,0 $(M+H)^+$	2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-5-flo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
730	4-(6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-3-metylbenzonitril		MS (m/z) 419,0 $(M+H)^+$	5-clo-2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
731	3-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 498,8 $(M+H)^+$	N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinamit

732	1-(2,4-diflo-6-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 464,0 $(M+H)^+$	2-((2,4-diflo-6-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
733	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 457,1 $(M+H)^+$	6-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
734	4-(3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-3-metylbenzonitril		MS (m/z) 469,1 $(M+H)^+$	2-((4-xyano-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometoxy)benzamit
735	8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 412,0 $(M+H)^+$	3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
736	1-(4-metoxy-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 458,1 $(M+H)^+$	2-((4-metoxy-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

737	3-(6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-2-metylbenzonitril		MS (m/z) 419,0 $(M+H)^+$	5-clo-2-((3-xyano-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
738	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 480,0 $(M+H)^+$	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometoxy)benzamit
739	3-(3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-4-metylbenzonitril		MS (m/z) 453,0 $(M+H)^+$	2-((5-xyano-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
740	5-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 428,0 $(M+H)^+$	2-(diflometyl)-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
741	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 463,8 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

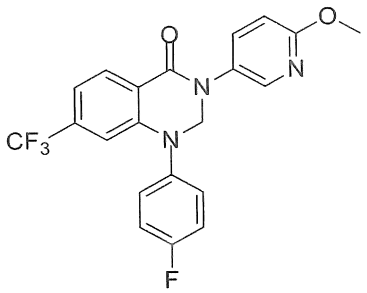
742	metyl 4-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxylat		MS (m/z) 415,0 $(M+H)^+$	metyl 4-(5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamido)furan-2-carboxylat
743	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 416 $(M+H)^+$	3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyridin-4-yl)benzamit
744	6,7-diflo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 429,8 $(M+H)^+$	4,5-diflo-2-((4-flo-2-metoxyphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
745	6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metoxy-4-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 424 $(M+H)^+$	5-clo-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metoxy-4-metylphenyl)amino)benzamit
746	1-(2-flo-6-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446 $(M+H)^+$	2-((2-flo-6-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

747	3-(3-bromophenyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 479 $(M+H)^+$	N-(3-bromophenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
748	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 456,1 $(M+H)^+$	4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
749	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 428,0 $(M+H)^+$	4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
750	1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 404,0 $(M+H)^+$	2-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylamino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
751	6-clo-3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 454,0 $(M+H)^+$	5-clo-N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)benzamit

752	6-flo-3-(3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-2-metylbenzonitril		MS (m/z) 471,0 $(M+H)^+$	2-((3-xyano-4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
753	6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 425,2 $(M+H)^+$	5-flo-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
754	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 396,1 $(M+H)^+$	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit
755	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxy-3-metylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit

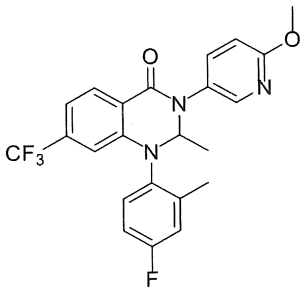
Chất trung gian 756

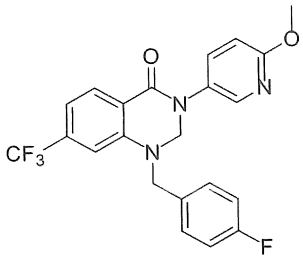
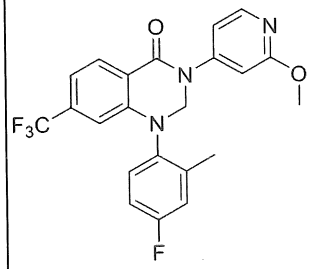
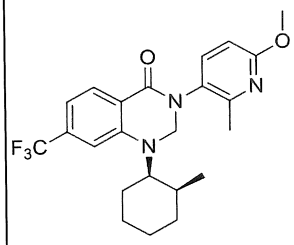
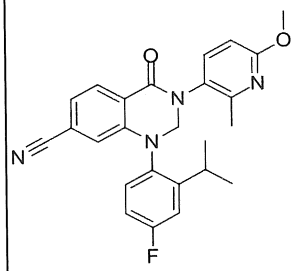
1-(4-flophenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

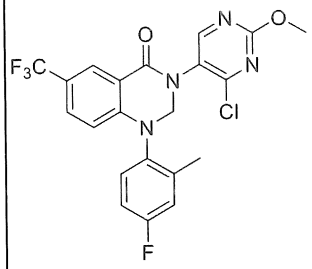
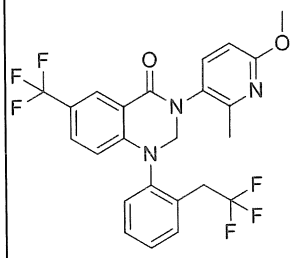
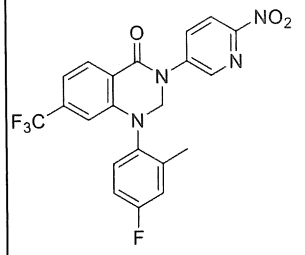
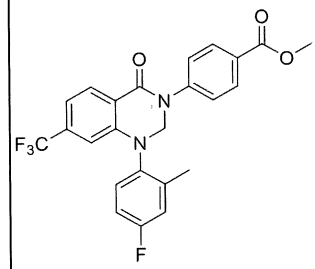
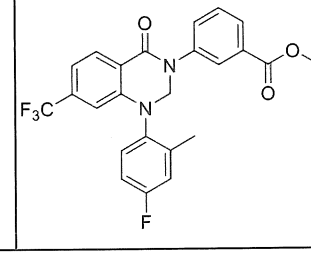


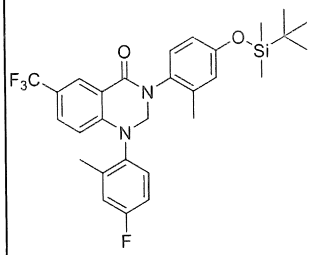
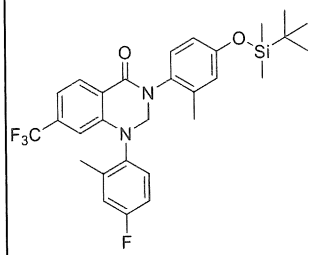
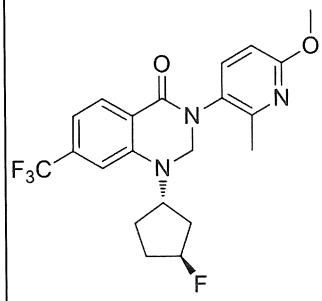
Hỗn hợp của 2-((4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit (280 mg, 0,691 mmol), paraformaldehyt (830 mg, 27,6 mmol) và PTSOH (131 mg, 0,691 mmol) trong toluen (5,00 mL) được gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy trong 45 phút. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với DCM và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế qua sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0~30% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu màu vàng nhờ (156 mg, 0,374 mmol, hiệu suất 54,1%). MS (m/z) 418,3 $(M+H)^+$.

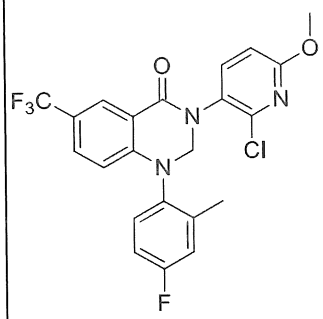
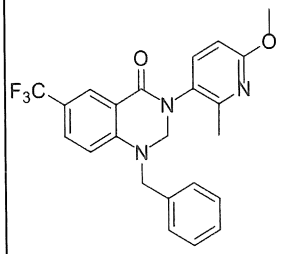
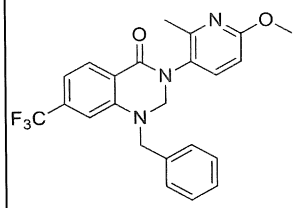
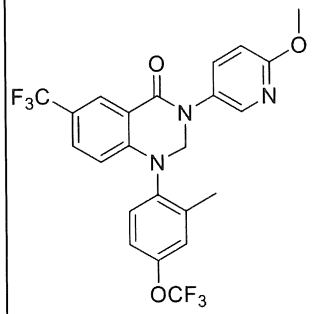
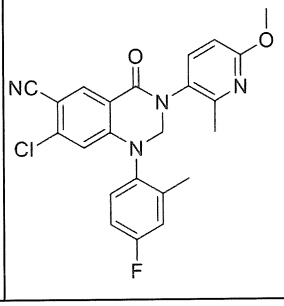
Các chất trung gian 757-778 được điều chế từ amit được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 756. Đối với Chất trung gian 757, axetaldehyt được sử dụng thay vì paraformaldehyt.

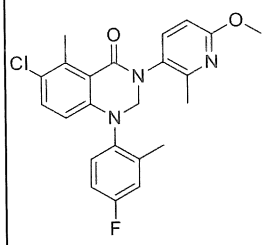
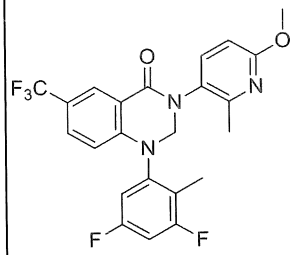
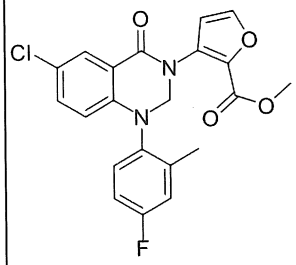
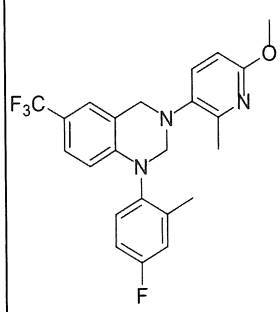
Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Amit
757	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,2 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

758	1-(4-flobenzyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 431,9 $(M+H)^+$	2-((4-flobenzyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
759	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyridin-4-yl)-4-(triflometyl)benzamit
760	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 434,3 $(M+H)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
761	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 431,3 $(M+H)^+$	4-xyano-2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit

762	3-(4-clo-2-metoxypyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 467,2 $(M+H)^+$/ 469,2 $(M+3H)^+$	N-(4-clo-2-metoxypyrimidin-5-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
763	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 496 $(M+H)^+$	N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
764	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-nitropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 447,2 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-nitropyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
765	metyl 4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoat		MS (m/z) 459,3 $(M+H)^+$	metyl 4-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamido)benzoat
766	metyl 3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-		MS (m/z) 459,2 $(M+H)^+$	metyl 3-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamido)benz

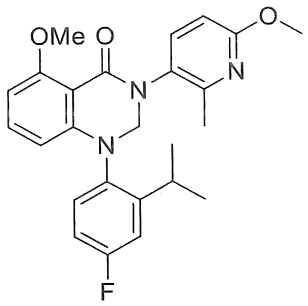
	dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoat			oat
767	3-(4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylphenyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 545,3 $(M+H)^+$	N-(4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylphenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
768	3-(4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylphenyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 545,5 $(M+H)^+$	N-(4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylphenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
769	1-((1S,3S)-3-floxyclopentyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on 1-((1R,3R)-3-floxyclopentyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 424,4 $(M+H)^+$	2-((3-floxyclopentyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

770	3-(2-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 466,2 $(M+H)^+$	N-(2-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
771	1-benzyl-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 428,0 $(M+H)^+$	2-(benzylamino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
772	1-benzyl-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 428,2 $(M+H)^+$	2-(benzylamino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
773	3-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 498,0 $(M+H)^+$	N-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
774	7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-		MS (m/z) 437,0 $(M+H)^+$	4-clo-5-xyano-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit

	tetrahydroquinazolin-6-carbonitril			
775	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 426,2 $(M+H)^+$	3-clo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-metylbenzamit
776	1-(3,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 464,0 $(M+H)^+$	2-((3,5-diflo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
777	metyl 3-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxylat		MS (m/z) 415,0 $(M+H)^+$	metyl 3-(5-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamido)furan-2-carboxylat
778	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin		MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	N-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzyl)-6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin

Chất trung gian 779

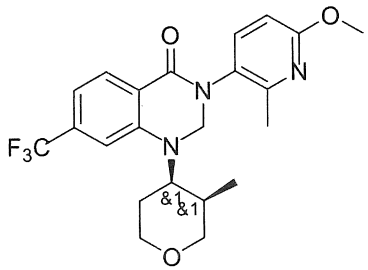
1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-5-metoxy-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Huyền phù đang khuấy của NaH (60% trong dầu) (0,189 g, 4,72 mmol) trong DMF (3 mL) tại 0°C, dung dịch của 2-((4-flo-2-isopropylphenyl)amino)-6-metoxy-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit (1 g, 2,361 mmol) trong DMF (7 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C và được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được làm nguội đến 0°C và cloiodometan (0,514 mL, 7,08 mmol) được bổ sung theo giọt. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được phép làm ấm đến 30°C và được khuấy trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (150 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (25 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 25 g, 0-38% EtOAc/ete dầu mỏ trong 60 phút) để thu được sản phẩm tiêu đề ở dạng chất rắn màu hồng nhạt (530 mg, 1,169 mmol, hiệu suất 49,5%). MS (m/z) 436,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 780

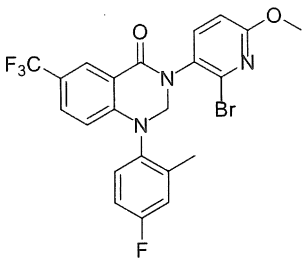
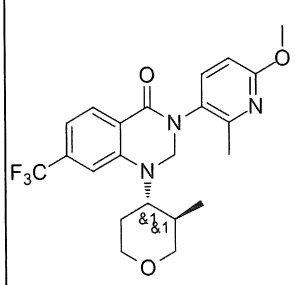
Cis-rac-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

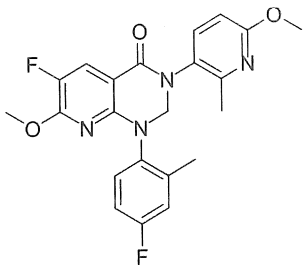
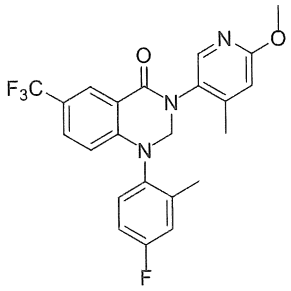


Dung dịch của cis-rac-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(((3R,4R)-3-

metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzamit (0,390 g, 0,921 mmol) trong cloroform (36,8 ml) được bổ sung paraformaldehyt (0,055 g, 1,842 mmol) sau đó là axit sulfuric (0,103 ml, 1,842 mmol) và được gia nhiệt đến 60°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được làm nguội và dung môi được cô. Cặn được tạo huyền phù giữa EtOAc và nước. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước. Các lớp nước kết hợp được rửa bằng EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô với $MgSO_4$ và dung môi được cô. Cặn được tinh chế qua sắc ký cột (Isco, cột 40 g, 0-50% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề (284 mg, 0,646 mmol, hiệu suất 70%). MS (m/z) 436 $(M+H)^+$.

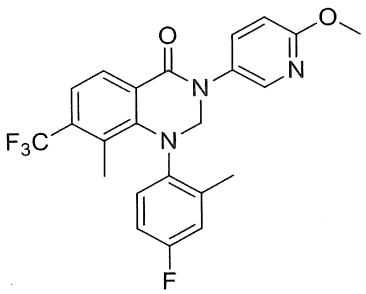
Các chất trung gian 781-784 được điều chế từ amit được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 780.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Amit
781	3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 510 $(M+H)^+$/ 512 $(M+3H)^+$	N-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
782	Trans-rac-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 436 $(M+H)^+$	trans-rac-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-(((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-(triflometyl)benzamit

783	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		MS (m/z) 427 $(M+H)^+$	5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-6-metoxy-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)nicotinamit
784	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

Chất trung gian 785

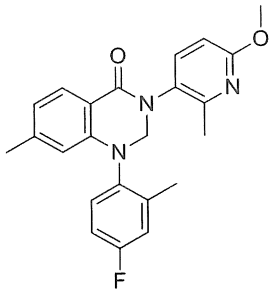
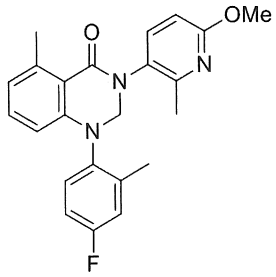
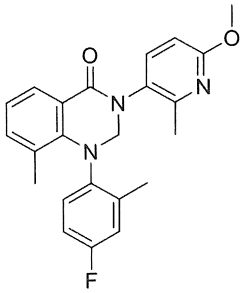
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-8-metyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Hỗn hợp phản ứng của 3-clo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit (450 mg, 0,966 mmol), axit metylboronic (121 mg, 2,029 mmol) và trikali phosphat (1312 mg, 6,18 mmol) được bổ sung toluen (18 mL) và nước (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được thổi sạch với N_2 trong 5 phút. Trixyclohexylphosphin tetrafloborat (49,7 mg, 0,135 mmol) và $Pd(OAc)_2$ (15,18 mg, 0,068 mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp màu nâu đậm tạo thành được thổi sạch với N_2 trong 5 phút và sau đó được gia nhiệt tại 110°C trong 16 giờ. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc Celite rửa bằng EtOAc (20

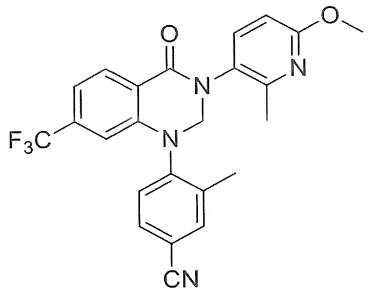
mL). Chất lọc được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để thu được cặn gôm màu nâu. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 25 g, 30% EtOAc/ete dầu mỏ). Chất rắn màu vàng thu được được tinh chế lại bằng prep-HPLC (ymc,19X250 mM, C18, cột 5 micromet, THF/MeCN) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (250 mg, 0,531 mmol, hiệu suất 55,0%). MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$.

Các chất trung gian 786-788 được điều chế từ clorua được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 785.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Clorua
786	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 392,2 $(M+H)^+$	7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
787	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 392,2 $(M+H)^+$	5-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
788	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-8-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 392,2 $(M+H)^+$	8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Chất trung gian 789

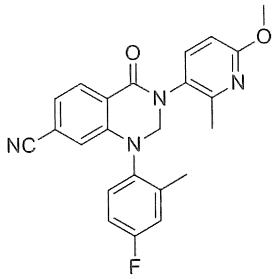
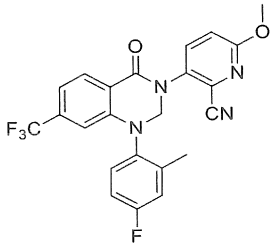
4-(3-(6-Metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-3-metylbenzonitril



Lọ được bổ sung $Pd(OAc)_2$ (0,044 g, 0,198 mmol) và XPhos (0,188 g, 0,395 mmol). Lọ này được thổi sạch với N_2 trong 10 phút trước khi axit sulfuric (50 mM trong DMA) (3,95 ml, 0,198 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được thổi sạch với N_2 lại lần nữa và sau đó được gia nhiệt đến 80°C dưới điều kiện N_2 trong 10 phút để thu được dung dịch màu nâu cà phê đồng nhất. Lọ khác được bổ sung 1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,5 g, 0,988 mmol), dixyano kẽm (0,1 g, 0,852 mmol), kẽm (0,06 g, 0,918 mmol), và DMA (4,94 ml) và phản ứng được thổi sạch với N_2 trong 10 phút trước khi dung dịch chất xúc tác được điều chế bên trên được bổ sung. Phản ứng được thổi sạch với N_2 và sau đó được khuấy tại 120°C trong 20 phút. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng trước khi nước được bổ sung sau đó là nước muối. Phản ứng được lọc và chất lọc được chiết bằng EtOAc, được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0-40% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (292 mg, 0,645 mmol, hiệu suất 65,4%). MS (m/z) 453,3 $(M+H)^+$.

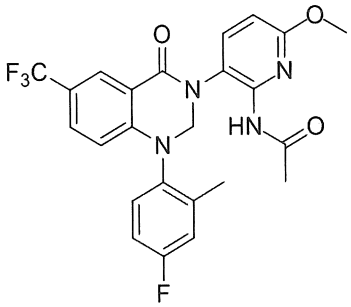
Các chất trung gian 790-791 được điều chế từ bromua được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 789.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Bromua

790	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 403,3 $(M+H)^+$	7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
791	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metoxypicolinonitril		MS (m/z) 457,2 $(M+H)^+$	3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Chất trung gian 792

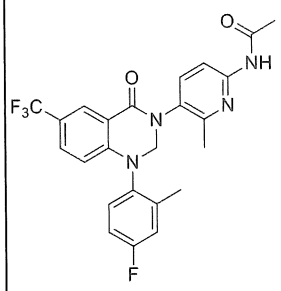
N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metoxypyridin-2-yl)axetamit



Lọ 20 ml được xục rửa bằng nitơ được bổ sung axetamit (0,014 g, 0,235 mmol), xesi cacbonat (0,089 g, 0,274 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,97 mg, 9,80 μmol), và Xantphos (0,017 g, 0,029 mmol). Trong lọ được xục rửa bằng nitơ khác được bổ sung 3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,100 g, 0,196 mmol) và được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,450 ml). Dung dịch dioxan được bổ sung vào hỗn hợp của các thành phần và được gia nhiệt đến 95°C

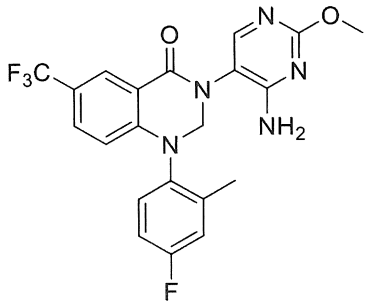
trong 4,5 giờ. Phản ứng được làm nguội, được pha loãng với DCM và được lọc qua Celite. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2X), nước muối, được làm khô với $MgSO_4$ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0-40% EtOAc/DCM) để cung cấp hợp chất tiêu đề (71 mg, 0,145 mmol, hiệu suất 74%). MS (m/z) 489 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 793 được điều chế từ bromua được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 792.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Bromua
793	N-(5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2-yl)axetamit		MS (m/z) 473,3 $(M+H)^+$	3-(6-bromo-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Chất trung gian 794

3-(4-Amino-2-metoxypyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

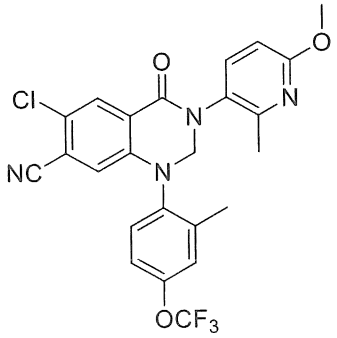


Amoniac (1 mL, 7,00 mmol) (7 M trong MeOH) được bổ sung vào 3-(4-clo-2-metoxypyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (61 mg, 0,131 mmol) và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt tại 110°C trong 30 phút. Sau khi phản ứng được làm nguội, dung môi được loại

bỏ và nguyên liệu thô được chuyển đến bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS (m/z) 448,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 795

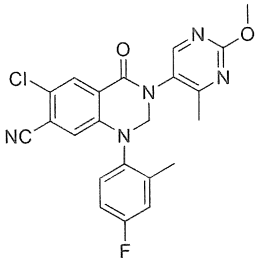
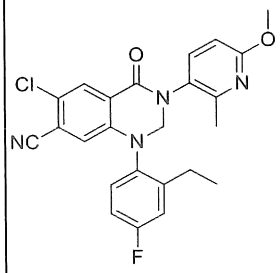
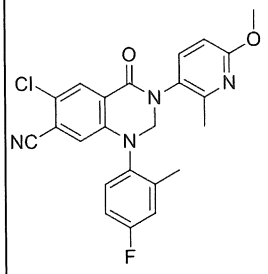
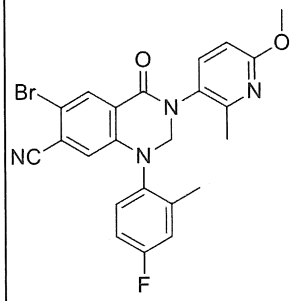
6-Clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril



Dung dịch chứa 6-clo-7-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,85 g, 1,714 mmol) trong DMSO (10,08 ml) được bổ sung natri xyanua (0,101 g, 2,057 mmol) và tetrabutylamoni bromua (0,663 g, 2,057 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 100°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm nguội và được pha loãng với nước, được chiết bằng etyl axetat, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 40 g, 0-30% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (830 mg, 1,650 mmol, hiệu suất 96%). MS (m/z) 503,1 $(M+H)^+$.

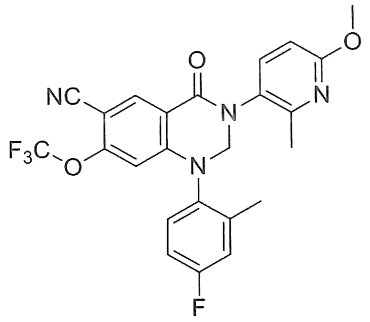
Các chất trung gian 796-799 được điều chế từ florua được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 795.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Florua

796	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 438,1 $(M+H)^+$	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
797	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 451,3 $(M+H)^+$	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
798	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 437,0 $(M+H)^+$	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
799	6-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		MS (m/z) 481$(M+H)^+$//483 $(M+3H)^+$	6-bromo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Chất trung gian 800

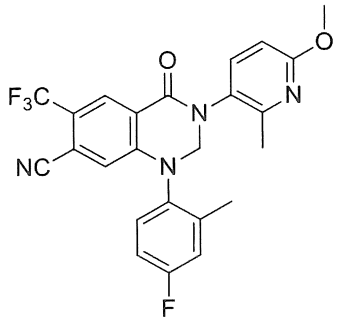
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometoxy)1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril



Dung dịch của 6-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (270 mg, 0,500 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng, đồng(I) xyanua (270 mg, 3,01 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 145°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc Celite rửa bằng etyl axetat (50 mL). Nước (10 mL) được bổ sung vào chất lọc và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (Grace reveleris X2, cột C18 40 g, pha động A: 0,1% HCOOH trong nước, pha động B: axetonitril, 0-67% của B/A trong 0-40 phút, 67% của B/A trong 40-50 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (75 mg, 0,149 mmol, hiệu suất 29,9%). MS (m/z) 487,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 801

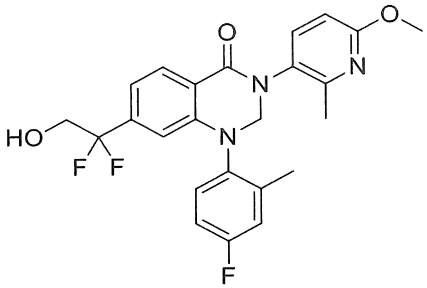
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril



Dung dịch được khuấy của 6-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril (440 mg, 0,914 mmol) trong DMF (3 mL), metyl 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetat (1581 mg, 8,23 mmol) và đồng(I) iodua (157 mg, 0,823 mmol) được bổ sung tại nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tại 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và được lọc qua tấm lọc Celite. Chất lọc được rửa bằng nước (10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 25 g, 16-18% EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (125 mg, 0,218 mmol, hiệu suất 23,84%). MS (m/z) 471,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 802

7-(1,1-Diflo-2-hydroxyetyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Bước 1: Etyl 2,2-diflo-2-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)axetat

Huyền phù của 7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,5 g, 1,096 mmol), $[Pd(Pi\text{-}Cinnamyl)Cl]_2$ (0,045 g, 0,087 mmol), kẽm (0,215 g, 3,29 mmol), Xantphos (0,095 g, 0,164 mmol), và tetrabutylamoni bromua (0,530 g, 1,644 mmol) trong THF (10,96 ml) trong ống được bịt kín được thổi sạch bằng N_2 trong 15 phút trước khi etyl 2-bromo-2,2-difloaxetat (0,422 ml, 3,29 mmol) được bổ sung. Ống này được bịt kín và được khuấy tại 70°C trong 2 ngày. Phản ứng được làm nguội, được lọc, và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 40 g, 0-35% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng

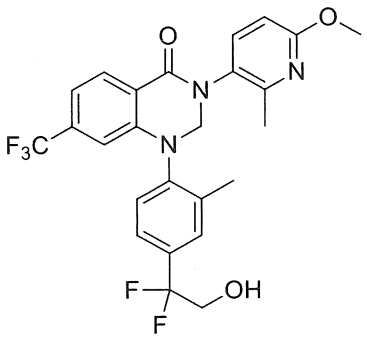
bọt màu vàng (299 mg, 0,599 mmol, hiệu suất 54,6%). MS (m/z) 500,3 $(M+H)^+$.

Bước 2: 7-(1,1-Diflo-2-hydroxyetyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Natri borohydrua (0,12 g, 3,17 mmol) được bổ sung theo phần vào huyền phù của etyl 2,2-diflo-2-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-yl)axetat (0,4 g, 0,801 mmol) trong etanol (2 ml) và metanol (2 ml) tại 0°C dưới điều kiện N_2. Phản ứng được khuấy tại 0°C trong 5 phút và sau đó tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội trong bể đá và được dừng bằng NH_4Cl bão hòa (10 mL) và nước (5 mL). Các dung môi được làm bay hơi bằng áp suất giảm. Chất kết tủa rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (300 mg, 0,656 mmol, hiệu suất 82%). MS (m/z) 458,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 803

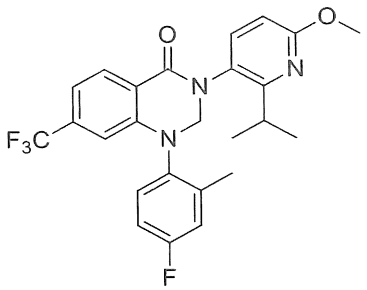
1-(4-(1,1-Diflo-2-hydroxyetyl)-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Chất trung gian này được điều chế từ 1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 802. MS (m/z) 508,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 804

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-isopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Bước 1: 1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

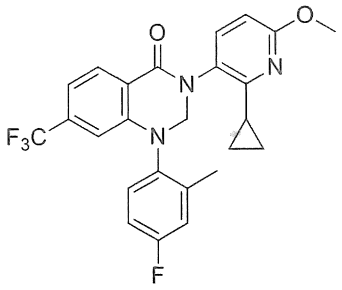
Huyền phù của 3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,2 g, 0,392 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (0,099 g, 0,588 mmol), natri cacbonat (0,125 g, 1,176 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,032 g, 0,039 mmol) được thổi sạch bằng N_2 trước khi 1,4-dioxan (2,488 ml) và nước (0,124 ml) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được thổi sạch với N_2 trong 10 phút, được bịt kín và được khuấy tại 80°C qua đêm. Sau khi được làm nguội xuống, phản ứng được lọc và được cô. Cặn được hòa tan trong DCM (~ 5 mL) và được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0-25% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu trắng nhờ (73 mg, 0,155 mmol, hiệu suất 39,5%). MS (m/z) 472,4 $(M+H)^+$.

Bước 2: 1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-isopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Pd/C (0,016 g, 0,015 mmol) được bổ sung vào bình chứa 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-(prop-1-en-2-yl)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,07 g, 0,148 mmol) dưới điều kiện N_2. Etanol (5 ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi sạch với N_2 trong 10 phút. Phản ứng được hydro hóa trong 1 giờ sử dụng bóng hydro. Phản ứng được thổi sạch bằng N_2 và sau đó được lọc qua tấm lọc Celite. Chất lọc được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (65 mg, 0,137 mmol, hiệu suất 92%). MS (m/z) 474,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 805

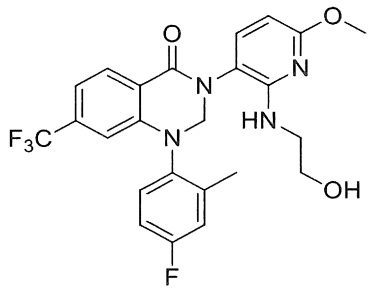
3-(2-Xyclopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Bình đáy tròn 50 mL được trang bị thanh khấy từ và cửa nạp nitơ được nạp bằng 3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,35 g, 0,686 mmol),1,4-dioxan (10 mL), kali cacbonat (0,114 g, 0,823 mmol), nước (2 mL), và axit xyclopropylboronic (0,071 g, 0,823 mmol) . Hỗn hợp này được bổ sung sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,028 g, 0,034 mmol). Bình này được thổi sạch bằng nitơ trong 5 phút và sau đó được gia nhiệt đến 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc Celite và chất lọc được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 100 g, EtOAc/ ete dầu mỏ, 0-30% trong 80 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất lỏng màu vàng (0,2 g, 0,399 mmol, hiệu suất 58,1%). MS (m/z) 472,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 806

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-((2-hydroxyetyl)amino)-6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

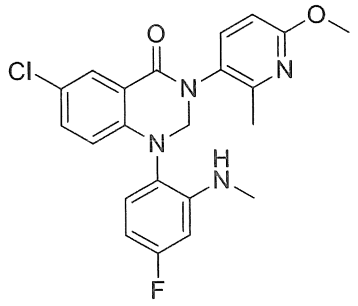


Trong lọ vi sóng, huyền phù của 3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,3 g, 0,588 mmol), 2-aminoethan-1-ol (0,142 ml, 2,352 mmol), BINAP (0,037 g, 0,059 mmol), tris(dibenzylideneaxetone)dipaladi(0) (0,027 g, 0,029 mmol) và xesi cacbonat (0,287 g, 0,882 mmol) trong toluen (5 ml) được thổi sạch bằng N_2 trong 15 phút. Lọ này được bịt

kín và được khuấy tại 100°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội, được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0-50% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu vàng (221 mg, 0,451 mmol, hiệu suất 77%). MS (m/z) 491,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 807

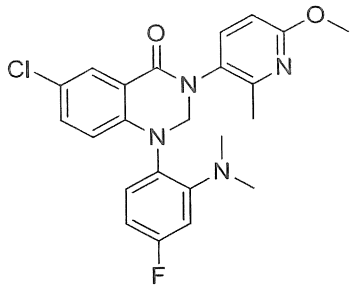
6-Clo-1-(4-flo-2-(metylamino)phenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Huyền phù của 1-(2-bromo-4-flophenyl)-6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,5 g, 1,049 mmol), methanamin (3,15 ml, 6,29 mmol), BINAP (0,065 g, 0,105 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,048 g, 0,052 mmol) và xesi cacbonat (0,513 g, 1,573 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) trong lọ vi sóng được thổi sạch bằng N_2 trong 15 phút. Lọ này được bịt kín và sau đó được khuấy tại 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội xuống, phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco Combiflash Rf , cột 24 g, 0-100% EtOAc/heptan trong 30 phút). Sản phẩm thu được được tinh chế lại bằng cách sử dụng điều kiện tương tự để thu được sản phẩm tiêu đề ở dạng bọt màu nâu vàng (127 mg, 0,298 mmol, hiệu suất 28,4%). MS (m/z) 427,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 808

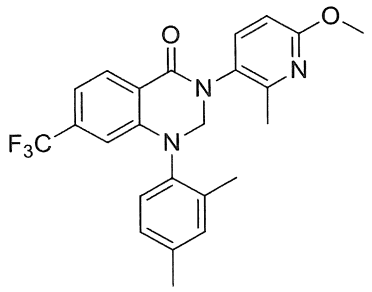
6-Clo-1-(2-(dimetylamino)-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Natri hydrua (0,019 g, 0,478 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 6-clo-1-(4-flo-2-(metylamino)phenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,034 g, 0,080 mmol) trong DMF (0,675 ml) dưới điều kiện N_2 và phản ứng được khuấy trong 10 phút. Metyl iodua (0,050 ml, 0,796 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng được làm nguội trong bể đá, được dừng bằng NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc, được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 12 g, 0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn dính (61 mg, 0,138 mmol, hiệu suất 66,8%). MS (m/z) 441,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 809

1-(2,4-Dimetylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

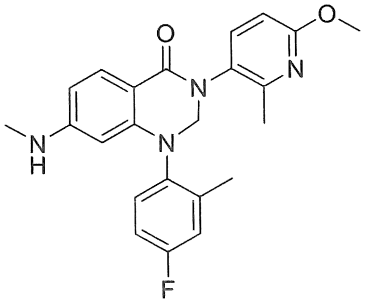


Trong lọ vi sóng, huyền phù của 1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,16 g, 0,316 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (0,048 g, 0,379 mmol), xesi cacbonat (0,175 g, 0,537 mmol), và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,026 g, 0,032 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 ml) và nước (0,214 ml) được thổi sạch bằng N_2 trong 20 phút. Lọ phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt tại 110°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội và được lọc. Dung môi được loại bỏ và cặn được tách phần giữa EtOAc và nước. Lớp

hữu cơ được làm khô quan Na_2SO_4 và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 12 g, 0-20% EtOAc/heptan trong 17 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (79 mg, 0,179 mmol, hiệu suất 56,6%). MS (m/z) 442,3 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 810

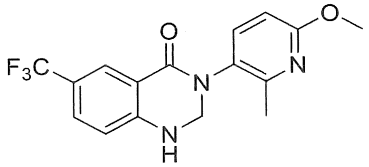
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(metylamino)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Dung dịch của 7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (600 mg, 1,457 mmol), xesi cacbonat (2136 mg, 6,56 mmol), chất tiền xúc tác (t-Bu)PhCPhos (226 mg, 0,291 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) được thổi sạch bằng nitơ trong 15 phút trong lọ được bịt kín căng trước khi $Pd_2(dba)_3$ (133 mg, 0,146 mmol) được bổ sung sau đó là metylamin hydroclorua (197 mg, 2,91 mmol) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 110°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm Celite rửa bằng EtOAc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột 50 g, 0-100% EtOAc/ ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhờ (0,2 g, độ tinh khiết 51,7%, 0,254 mmol, hiệu suất 17,5%). MS (m/z) 407,2 $(M+H)^+$.

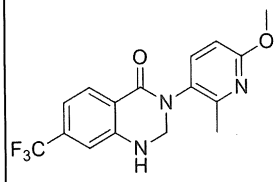
Chất trung gian 811

3-(6-Metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



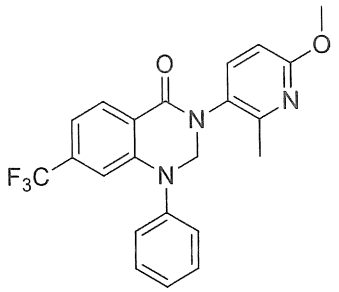
Dung dịch của 1-benzyl-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (730 mg, 1,708 mmol) trong metanol (15 mL) được hydro hóa trong điều kiện áp suất 1 atm (bóng) qua Pd-C (10% khối lượng) (182 mg, 0,171 mmol) tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được thổi sạch bằng nitơ trong 5 phút và Pd-C (10% khối lượng) (145 mg, 0,137 mmol) được bổ sung lại một lần nữa vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được hydro hóa dưới điều kiện áp suất 1 atm (bóng) tại nhiệt độ phòng trong thêm 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm lọc Celite và tấm lọc Celite được rửa bằng EtOAc (100 mL). Chất lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột 25 g, 0-25% EtOAc/ete dầu mỏ) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (320 mg, 0,915 mmol, hiệu suất 53,5%). MS (m/z) 338,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 812 được điều chế từ benzyl được chỉ ra bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả cho chất trung gian 811.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Benzyl
812	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 338,1 $(M+H)^+$	1-benzyl-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

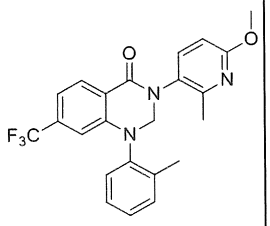
Chất trung gian 813

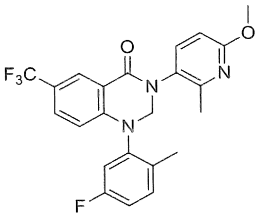
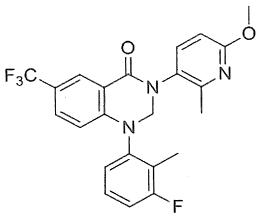
3-(6-Metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-phenyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Dung dịch của 3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,5 g, 1,482 mmol) và bromobenzen (0,349 g, 2,224 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) được khuấy dưới điều kiện N_2 tại nhiệt độ phòng được bổ sung xesi cacbonat (0,966 g, 2,96 mmol) và 2,2'-bis(diphenylphosphaneyl)-1,1'-binaphtalen (0,092 g, 0,148 mmol). Hỗn hợp phản ứng được thổi sạch bằng N_2 trong 10 phút trước khi $Pd_2(dba)_3$ (0,068 g, 0,074 mmol) được bổ sung. Sau khi khuấy tại 100°C trong 16 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Celite và được cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isolera, cột SNAP 100 g, 0-30% EtOAc/ete dầu mỏ trong 80 mins) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (500 mg, 0,798 mmol, hiệu suất 53,9%). MS (m/z) 414,0 $(M+H)^+$.

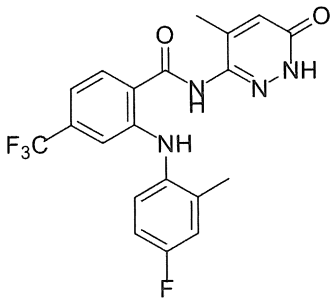
Các chất trung gian 814-816 được điều chế từ aryl bromua và anilin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 813. Đối với chất trung gian 816, BrettPhos-Pd-G3 được sử dụng thay vì 2,2'-bis(diphenylphosphaneyl)-1,1'-binaphtalen và $Pd_2(dba)_3$. Ngoài ra, natri tert-butoxit được sử dụng thay vì xesi cacbonat.

Chất trung gian	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Aryl bromua	Anilin
814	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 428,0 $(M+H)^+$	1-bromo-2-metylbenzen	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

815	1-(5-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,2 $(M+H)^+$	2-bromo-4-flo-1-metylbenzen	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
816	1-(3-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$	1-bromo-3-flo-2-metylbenzen	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Chất trung gian 817

2-((4-Flo-2-metylphenyl)amino)-N-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

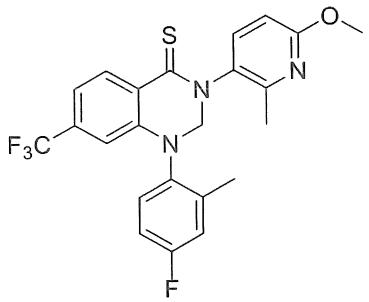


Dung dịch được khuấy của 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-4-metylpyridazin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit (1,00 g, 2,302 mmol) trong DMF (50 mL) trong điều kiện nitơ tại 0°C, lithi clorua (0,488 g, 11,51 mmol) và axit p-toluensulfonic monohydrat (2,189 g, 11,51 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại

100 °C trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành, khối phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ phòng và được rót vào trong nước (300 mL). Hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 30 phút. Cặn được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,94 g, 2,221 mmol, hiệu suất 96%). MS (m/z) 420,8 $(M)^+$.

Chất trung gian 818

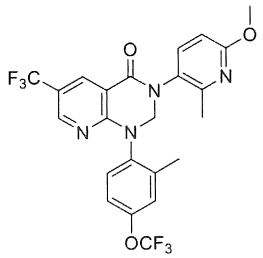
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-thion



Hỗn hợp của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (200 mg, 0,449 mmol) trong toluen (4 mL) được bổ sung chất phản ứng Lawesson (109 mg, 0,269 mmol). Phản ứng được khuấy ở 80 °C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột silic dioxit 24 g, EtOAc/heptan 0% đến 40%) để thu được hợp chất tiêu đề (158 mg, 0,312 mmol, hiệu suất 69,4%). LCMS: 462,3 $(M+H)^+$

Chất trung gian 819

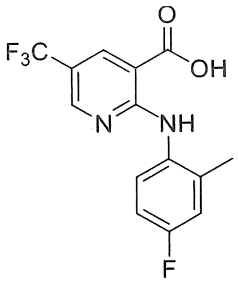
3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on



Dung dịch chứa N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinamit (43,09 g, 86 mmol) và Cs_2CO_3 (112 g, 344 mmol) trong DMF (861 mL) tại nhiệt độ phòng được bổ sung diiodometan (20,84 mL, 258 mmol). Phản ứng được làm ấm đến 100°C trong 18 giờ. Diiodometan bổ sung (6,95 mL, 86 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong thêm 18 giờ (tổng cộng là 48 giờ). Phản ứng được làm nguội và được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được chia thành 2 mẻ để tinh chế. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (330 g) với 0→30% EtOAc trong heptan sử dụng gradien bước 10% (4 thể tích cột tại mỗi bước) làm chất rửa giải để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu nâu vàng (26,79 g, 52,3 mmol, hiệu suất 61%). MS (m/z) 513,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 820

axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic

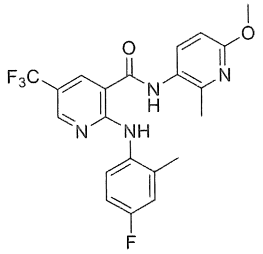


Dung dịch chứa 4-flo-2-metylanilin (2,66 g, 21,3 mmol) trong axit axetic (40 mL) được bổ sung axit 2-clo-5-(triflometyl)nicotinic (3 g, 13,3 mmol). Phản ứng được làm ấm đến 100°C trong 18 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được xử lý bằng 1N KOH và KOH rắn đến pH = 12. Các chất rắn tạo thành được lọc và chất lọc được axit hóa với 1N HCl đến pH = 3. Chất rắn tạo thành được lọc và được rửa bằng nước. Chất rắn được hấp thụ trong DCM, etyl axetat và THF tối thiểu, được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô. Cặn được hấp thụ trong các hexan và được lọc và được rửa bằng các hexan để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (2,86 g, 9,1 mmol, hiệu suất 68%). MS (m/z) 315,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 821

2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-

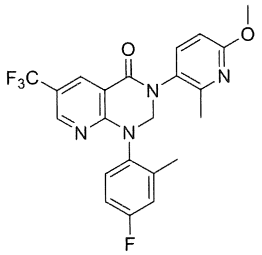
(triflometyl)nicotinamit



Dung dịch chứa 6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin (0,66 g, 4,8 mmol) trong axetonitril (13,3 mL) được bổ sung axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic (1,25 g, 4,0 mmol) sau đó là HATU (2,27 g, 6,0 mmol) và DIPEA (3,47 mL, 19,9 mmol). Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với NH_4Cl nước và được chiết bằng etyl axetat, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (40 g) với 0→30% etyl axetat trong các heptan làm chất rửa giải thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (1,17 g, 2,7 mmol, hiệu suất 68%). MS (m/z) 435,1 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 822

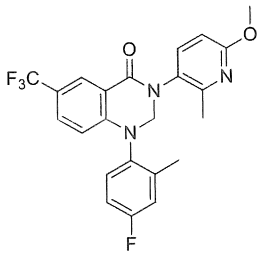
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on



Dung dịch chứa 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)nicotinamit (1,17 g, 2,7 mmol) và Cs_2CO_3 (3,51 g, 10,8 mmol) trong axetonitril (26,9 mL) tại nhiệt độ phòng được bổ sung diiodometan (0,65 mL, 8,1 mmol). Phản ứng được làm ấm đến 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite, được rửa bằng etyl axetat và được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (120g) với 0→30% etyl axetat trong heptan làm chất rửa giải thu được hợp chất tiêu đề ở dạng bọt không màu (370 mg, 0,83 mmol, hiệu suất 31%). MS (m/z) 447,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 823

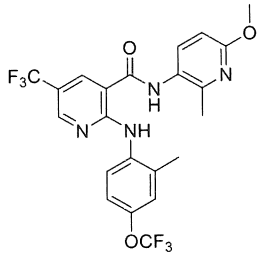
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Dung dịch của 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit (2,4 g, 5,5 mmol) và Cs_2CO_3 (7,22 g, 22,2 mmol) trong axetonitril (25 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung diiodometan (1,34 mL, 16,61 mmol) theo giọt trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua tấm lọc celite. Chất lọc được cô lên trên SiO_2. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (50 g) với 0 → 100% EtOAc/ete dầu mỏ làm chất rửa giải thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn không màu (2,0 g, 4,1 mmol, hiệu suất 74%). MS (m/z) 446,0 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 824

N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinamit

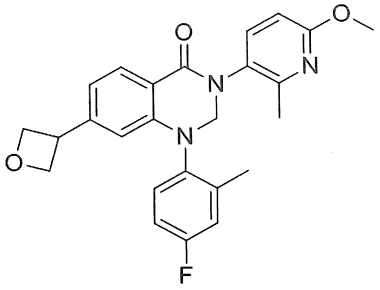


Dung dịch chứa 6-metoxy-2-metylpyridin-3-amin (35,2 g, 255 mmol) trong axetonitril (654 mL) được bổ sung axit 2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-5-(triflometyl)nicotinic (74,6 g, 196 mmol) sau đó là HATU (112 g, 294 mmol) và DIPEA (171 mL, 981 mmol). Phản ứng được khuấy tại rt trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (1000 mL), được chiết bằng etyl axetat và pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô. Dung dịch đã cô được hấp thụ trong DCM tối thiểu và được pha loãng với các heptan -chất rắn màu vàng

sáng và chất rắn màu vàng đậm được kết tủa. Chất rắn màu vàng sáng được chắt cẩn thận và được rửa bằng các heptan để thu được sản phẩm. Chất rắn màu đậm còn lại được hấp thụ trong DCM và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (330 g) với 0 →10% etyl axetat trong diclometan làm chất rửa giải thu được sản phẩm. Chất lọc từ trên cũng được cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh theo các mẻ trên SiO_2 (330 g) với 0→10% etyl axetat trong diclometan làm chất rửa giải thu được sử dụng. Tất cả các mẻ sản phẩm được kết hợp và được làm khô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhờ (93 g, 186 mmol, hiệu suất 95%). MS (m/z) 501,2 $(M+H)^+$.

Chất trung gian 825

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(oxetan-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Bước 1: 1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

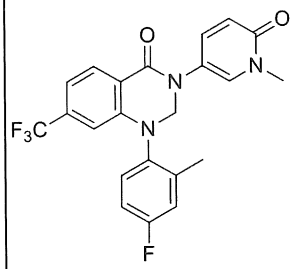
Huyền phù của 7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,5 g, 1,096 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,362 g, 1,424 mmol), kali axetat (0,213 g, 2,170 mmol) và sản phẩm cộng $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,089 g, 0,110 mmol) trong 1,4-dioxan (7,30 ml) được khuấy tại 80°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội và được lọc qua tấm lọc Celite. Chất lọc được tách phần giữa nước và EtOAc và lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0-23% EtOAc/heptan trong 20 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (620 mg, 0,862 mmol, hiệu suất 79%). MS (m/z) 504,4 $(M+H)^+$.

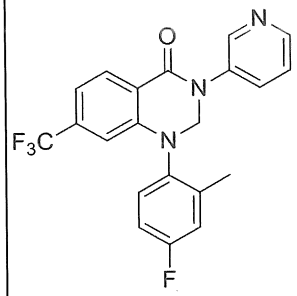
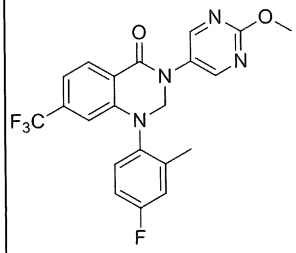
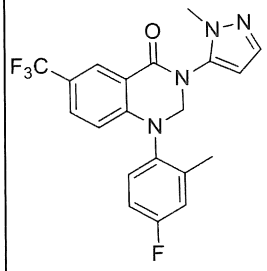
Bước 2: 1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(oxetan-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

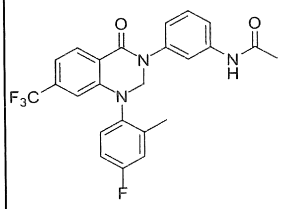
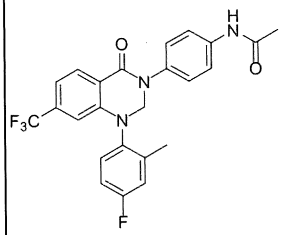
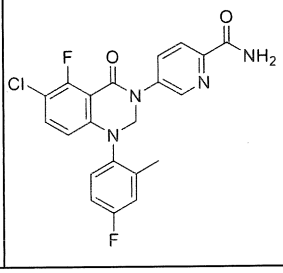
Lọ vi sóng được bổ sung 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,3 g, 0,596 mmol), natri bis(trimetylsilyl)amit (0,131 g, 0,715 mmol), niken(II) iodua (0,019 g, 0,060 mmol), (1R,2R)-2-aminoxyclohexan-1-ol, hydroclorua (9,04 mg, 0,060 mmol) và isopropanol được khử khí (3 ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 5 phút trước khi 3-iodooxetan (0,052 ml, 0,596 mmol) được bổ sung sau đó được gia nhiệt trong lò vi sóng tại 120°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội, được lọc và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0-100% EtOAc/heptan) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng nhờ (29 mg, 0,067 mmol, hiệu suất 11,23%). MS (m/z) 434,3 $(M+H)^+$.

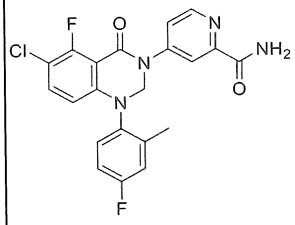
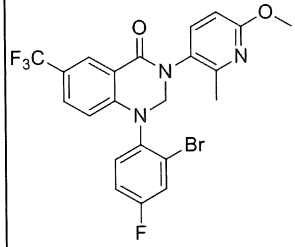
Các ví dụ về hợp chất

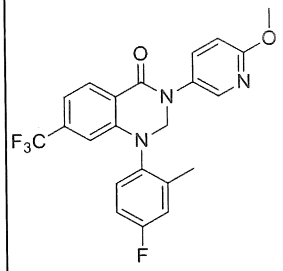
Ví dụ 1 đến 10 được điều chế từ các benzamit được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 591

Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Benzamit
1	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,8, 3,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 6,46 - 6,36 (m, 2H), 5,39 (br. s., 1H), 5,03 (br. s., 1H), 3,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

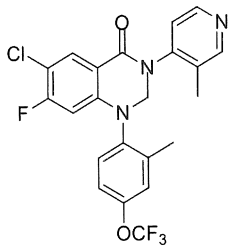
2	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8,67 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J*=4,7, 1,4 Hz,1H), 8,13 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,85 (ddd, *J*=8,1, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,43 (dd, *J*=8,9, 5,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J*=9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J*=8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, *J*=8,4, 3,0 Hz, 1H), 6,46-6,42 (m, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,29 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H). MS (m/z) 402,3 (M+H)$^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(pyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
3	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8,69 (s, 2H), 8,11 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,43 (dd, *J*=8,68, 5,50 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J*=9,54, 2,93 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J*=8,19, 1,10 Hz, 1 H), 7,21 (td, *J*=8,50, 3,06 Hz, 1 H), 5,54 (br s, 1 H) 6,42 (s, 1 H), 5,27 (br s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H). MS (m/z) 433,3 (M+H)$^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)benzamit
4	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (CLOROFORM-d) δ: 8,40 (br s, 1H), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,19 (br dd, J=7,1, 4,2 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 6,38-6,46 (m, 1H), 6,19 (br d, J=2,0 Hz, 1H), 5,27-5,37 (m, 1H),	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(triflometyl)benzamit

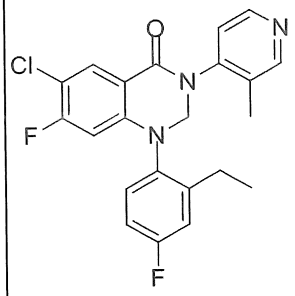
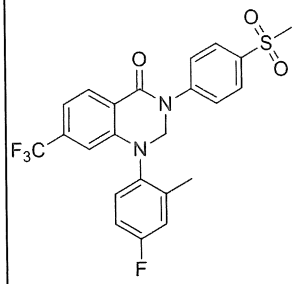
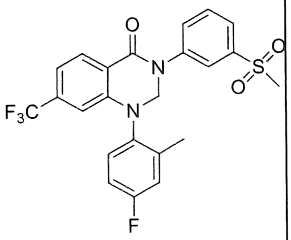
			4,86-4,97 (m, 1H), 3,81 (br d, J=3,9 Hz, 3H), 2,31 (br d, J=3,4 Hz, 3H). MS (m/z) 405,4 $(M+H)^+$	
5	N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)phenyl)axetamit		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz) δ: 10,05 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) MS (m/z) 457,9 $(M)^+$	N-(3-axetamidophenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
6	N-(4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)phenyl)axetamit		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz) δ: 10,04 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 3H), 7,26 (dd, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) MS (m/z) 457,9 $(M)^+$	N-(4-axetamidophenyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
7	5-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,68 (s, 1H), 8,12-8,07 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,60, 5,20 Hz,	5-(3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamido)picolinamit

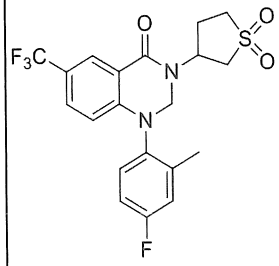
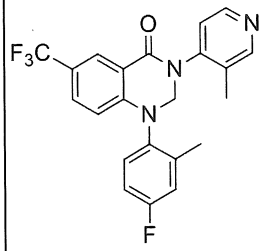
	yl)picolinamit		1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 0,80, 9,20 Hz, 1H), 5,47-5,33 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS (m/z) 429,0 $(M+H)^+$	
8	4-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)picolinamit		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,60 (d, J = 0,40 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,60, 2,40Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 9,20, 7,60 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,60, 5,60 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,60, 2,80 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,16 (dd, J = 9,00, 0,80 Hz, 1H), 5,58-5,28 (m, 2H), 2,19 (s, 3H). MS (m/z) 429,0 $(M+H)^+$	4-(3-clo-2-flo-6-((4-flo-2-metylphenyl)amino)benzamido)picolinamit
9	1-(2-bromo-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,12 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,80, 8,20 Hz, 1H), 7,71-7,64 (m, 3H), 7,51-7,42 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,50-6,40 (m, 1H), 5,67-4,86 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,36-2,33 (m, 3H). MS (m/z) 510,0 $(M+H)^+$	2-((2-bromo-4-flophenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

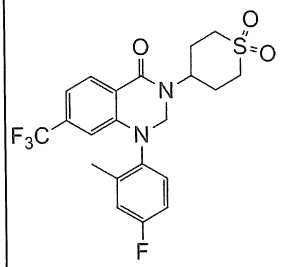
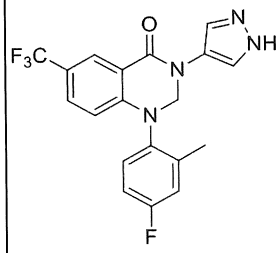
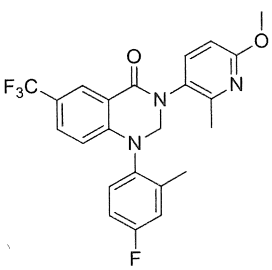
10	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,16 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit

Ví dụ 11 - 22 được điều chế từ benzamit được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 756

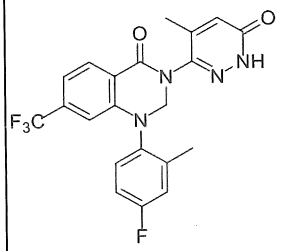
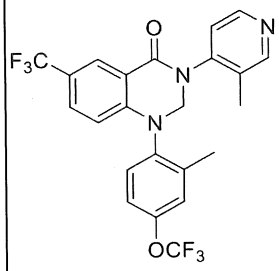
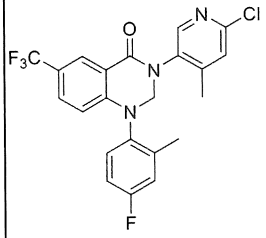
Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Benzamit
11	6-clo-7-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,52 (s, 1H), 8,46 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 6,31 (br d, J= 10,8 Hz, 1H), 5,31 (d, J= 1,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS (m/z) 466,3 $(M+H)^+$	5-clo-4-flo-2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(3-metylpyridin-4-yl)benzamit

12	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8,53 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,20 (dt, *J* = 2,9, 8,3 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,56 (br s, 1H), 4,97 (br s, 1H), 2,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS (m/z) 414,3 (M+H)$^+$	5-clo-2-((2-etyl-4-flophenyl)amino)-4-flo-N-(3-metylpyridin-4-yl)benzamit
13	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8,16 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,80 (dt, *J*=8,9, 2,0 Hz, 2H), 7,70 (dt, *J*=8,9, 2,0 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J*=8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,21 (td, *J*=8,9, 3,3 Hz, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,33 (br s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) MS (m/z) 479,2 (M+H)$^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-4-(triflometyl)benzamit
14	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 8,15 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,96 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,46 (dd, *J*=8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,22 (td, *J*=8,6, 3,0 Hz, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 5,61 (br s, 1H), 5,34 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-4-(triflometyl)benzamit

			MS (m/z) 479,3 $(M+H)^+$	
15	3-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,32 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 2H), 7,01 - 7,08 (m, 1H), 6,34 (dd, J=8,56, 2,69 Hz, 1H), 5,44 (quin, J=8,93 Hz, 1H), 4,95 - 5,07 (m, 1H), 4,69 - 4,80 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,29 - 3,40 (m, 1H), 3,00 - 3,19 (m, 2H), 2,56 (ddd, J=13,45, 7,34, 2,20 Hz, 1H), 2,26 - 2,42 (m, 1H), 2,25 (s, 3H). MS (m/z) 443,2 $(M+H)^+$	N-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit
16	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, J=4,89 Hz, 1H), 8,42 (d, J=2,45 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,56, 2,20 Hz, 1H), 7,17 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J=4,89 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=9,05, 2,69 Hz, 1H), 7,04 (td, J=8,31, 2,93 Hz, 1H), 6,41 (d, J=8,80 Hz, 1H), 5,32 -5,44 (m, 1H), 4,87 - 4,98 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS (m/z) 416,4 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-metylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit

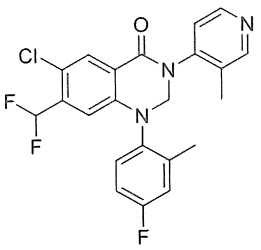
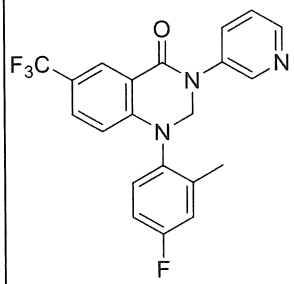
17	3-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ: 8,04 (d, *J*=7,82 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*=8,80, 5,38 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*=9,78, 2,93 Hz, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,05 (br d, *J*=9,29 Hz, 1H), 4,73 - 4,82 (m, 1H), 4,70 - 4,73 (m, 1H), 4,68 (br t, *J*=3,18 Hz, 1H), 3,42 (br t, *J*=13,45 Hz, 2H), 3,18 (d, *J*=5,38 Hz, 1H), 3,10 (br s, 1H), 3,07 (br s, 1H), 2,28 - 2,40 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 1,98 (br d, *J*=11,25 Hz, 2H) MS (m/z) 457,3 $(M+H)^+$	N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzamit
18	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,38 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,48-7,55 (m, 1H), 7,25 (br dd, J=8,6, 5,1 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,08 (ddd, J=11,4, 8,2, 2,9 Hz, 1H), 6,36 (dd, J=8,3, 6,4 Hz, 1H), 5,34-5,42 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 2,27 (s, 3H). MS (m/z) 391,3 $(M+H)^+$	tert-butyl 4-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamido)-1H-pyrazol-1-carboxylat
19	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazo		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,10 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,21 (br s, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,26 - 6,47 (m, 1 H), 5,63 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H),	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

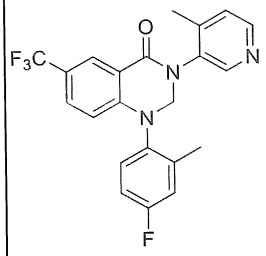
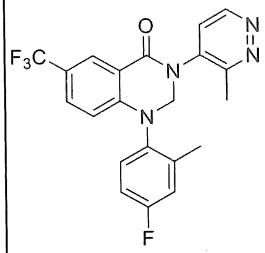
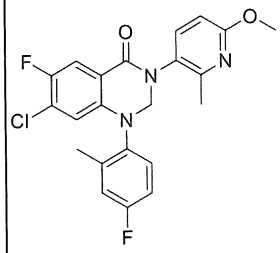
	lin-4(1H)-on		4,78 - 4,90 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H) MS (m/z) 446,3 $(M+H)^+$	

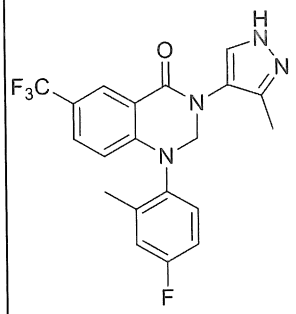
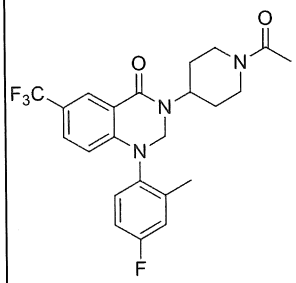
20	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,93 (s, 0,5H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 1H), 6,76 (t, J = 7,60 Hz, 0,5 H), 6,60-6,30 (m, 1H), 5,67-5,03 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08-2,06 (m, 3H). MS (m/z) 433,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-4-(triflometyl)benzamit
21	1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,40 Hz, 8,80 Hz, 1H), 7,51-7,38 (m, 2H), 7,82-7,32 (m, 2H), 6,44 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,59 (br s, 1H), 5,15 (br s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (m/z) 481,8 $(M+H)^+$	2-((2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)amino)-N-(3-metylpyridin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit
22	3-(6-clo-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazo		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,38 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 2,80,	N-(6-clo-4-metylpyridin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit

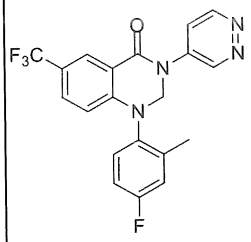
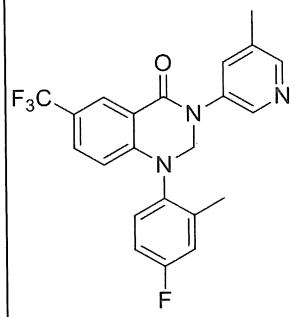
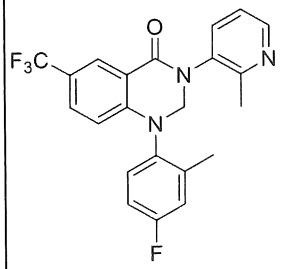
	lin-4(1H)-on		9,60 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,96-5,70 (m, 2H), 2,25 (s, 6H). MS (m/z) 449,6 $(M)^+$	

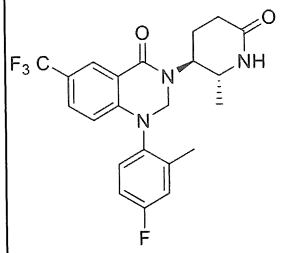
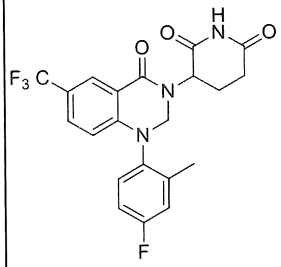
Ví dụ 23-34 được điều chế từ các amit được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 780.

Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Amit
23	6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,52 - 8,57 (m, 1 H) 8,48 (d, *J*=4,89 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,24 - 7,45 (m, 3 H) 7,19 (td, *J*=8,44, 3,18 Hz, 1 H), 7,13 (t, J=56 Hz, 1H), 6,51 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 5,04 - 5,65 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H). MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	5-clo-4-(diflometyl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-metylpyridin-4-yl)benzamit
24	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,63 - 8,71 (m, 1H) 8,47 (dd, *J*=4,89, 1,47 Hz, 1H) 8,12 - 8,19 (m, 1H) 7,82 - 7,90 (m, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 1H) 7,41 - 7,51 (m, 2H) 7,29 - 7,37 (m, 1H) 7,16 - 7,26 (m, 1H) 6,34 - 6,44 (m, 1 H) 5,51 - 5,70 (m, 1H) 5,27 (br d, *J*=9,29 Hz, 1H) 2,18 - 2,31 (m, 3H). MS (m/z) 402,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(pyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

25	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,48 - 8,53 (m, 1H) 8,40 - 8,45 (m, 1H) 7,64 - 7,74 (m, 1H) 8,07 - 8,16 (m, 1H) 7,38 - 7,47 (m, 2H) 7,30 - 7,36 (m, 1H) 7,15 - 7,25 (m, 1H) 6,39 (br s, 1H) 5,16 - 5,39 (m, 1H) 4,80 - 5,03 (m, 1H) 2,20 - 2,31 (m, 6H) MS (m/z) 416,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(4-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
26	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridazin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,17 - 9,22 (m, 1 H) 8,11 - 8,17 (m, 1 H) 7,65 - 7,75 (m, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 1 H) 6,40 - 6,47 (m, 1 H) 5,53 - 5,70 (m, 1 H) 5,15 - 5,29 (m, 1 H) 3,31 - 3,36 (m, 6 H) MS (m/z) 417,4 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(3-metylpyridazin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit
27	7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,79 (d, J=9,29 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,24 - 7,42 (m, 2H), 7,09 - 7,21 (m, 1H), 6,72 (d, J=9,29 Hz, 1H), 6,24 - 6,50 (m, 1H), 5,49 (br s, 1H), 4,74 - 4,89 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,28 - 2,32 (m, 3H), 2,26 (s, 3H). MS (m/z) 430,2 $(M+H)^+$	4-clo-5-flo-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)benzamit

28	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,21 - 13,16 (m, 1H), 8,10 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,72 - 7,87 (m, 1H), 7,65 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,56, 5,62 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=9,54, 2,69 Hz, 1H), 7,20 (td, J=8,56, 2,93 Hz, 1H), 6,35 (d, J=8,80 Hz, 1H), 5,42 (br d, J=9,29 Hz, 1H), 4,89 (br d, J=8,31 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) MS (m/z) 405,3 $(M+H)^+$	tert-butyl 4-(2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamido)-3-metyl-1H-pyrazole-1-carboxylat
29	3-(1-acetylpiperidin-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,33 (d, J=2,45 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=8,56, 2,20 Hz, 1H), 7,09 - 7,22 (m, 2H), 6,96 - 7,08 (m, 1H) 6,19 - 6,41 (m, 1H), 4,82 - 4,97 (m, 2H), 4,69 - 4,80 (m, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 3,83 - 4,01 (m, 1H), 3,06 - 3,34 (m, 1H), 2,58 - 2,78 (m, 1H), 2,13 - 2,33 (m, 2H), 2,08 - 2,13 (m, 3H), 1,77 - 1,97 (m, 2H), 1,55 - 1,68 (m, 2H), 1,38 - 1,53 (m, 1H). MS (m/z) 450,4 $(M+H)^+$	3-(1-acetylpiperidin-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

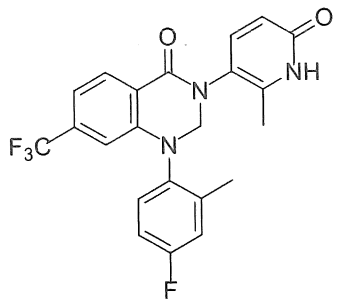
30	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,48 (dd, J=2,93, 0,98 Hz, 1H), 9,19 (dd, J=5,87, 0,98 Hz, 1H), 8,18 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,46 (dd, J=8,80, 5,38 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=9,29, 2,93 Hz, 1H), 7,22 (td, J=8,44, 3,18 Hz, 1H), 6,40 (d, J=8,80 Hz, 1H), 5,64 (br d, J=10,27 Hz, 1H), 5,50 - 5,38 (m, 1H), 2,20 (s, 3H). MS (m/z) 403,3 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(pyridazin-4-yl)-5-(triflometyl)benzamit
31	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,41 (t, J=2,69 Hz, 2H), 8,37 (d, J=0,98 Hz, 1H), 7,61 (t, J=2,20 Hz, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,22 (dd, J=8,56, 5,14 Hz, 1H) 7,12, (dd, J=8,80, 2,93 Hz, 1H), 7,00 - 7,07 (m, 1H), 6,40 (d, J=8,80 Hz, 1H), 5,43 (br d, J=9,29 Hz, 1H), 5,08 (br d, J=9,29 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS (m/z) 416,4 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(5-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
32	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,54 (dd, J=4,89, 1,47 Hz, 1H), 8,41 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=7,83, 1,47 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=7,83, 4,89 Hz, 1H),	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-(2-metylpyridin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit

			7,19 (br d, J=3,91 Hz, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 1H), 6,39 (br d, J=5,87 Hz, 1H), 5,04 - 5,59 (m, 1H), 4,63 - 4,83 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). MS (m/z) 416,3 $(M+H)^+$	
33	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2R,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,22 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (td, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,43 – 6,35 (m, 1H), 5,18 – 5,04 (m, 1H), 4,94 – 4,84 (m, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 1H), 3,80 – 3,61 (m, 1H), 2,60 – 2,44 (m, 2H), 2,31 – 2,24 (m, 3H), 2,15 (qd, *J* = 12,5, 5,9 Hz, 1H), 1,94 (dtd, *J* = 12,7, 6,5, 2,9 Hz, 1H), 1,43 – 1,18 (m, 3H). MS (m/z) 436,0 $(M+H)^+$	2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-N-((2R,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-5-(triflometyl)benzamit
34	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-2,6-dion		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,92 (s, 1 H), 8,06 (br d, *J*=7,50 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* =8,91 Hz, 1 H), 7,43 (ddd, *J* =17,01, 9,01, 5,50 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* =9,51, 3,00 Hz, 1 H), 7,20 (td, *J* =8,50, 3,00 Hz, 1 H), 6,30 (t, *J* =8,51 Hz, 1 H), 5,40 - 5,07 (m, 2H), 4,76 (dd, *J* =32,52,10,51 Hz, 1 H), 2,90 - 2,68 (m, 1 H),	N-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-5-(triflometyl)benzamit

			2,53 - 2,57 (m, 1 H), 2,30 - 2,48 (m, 1 H), 2,22 (d, J= 25,51 Hz, 3H), 1,97-1,87 (m, 1 H). MS (m/z) 436 $(M+H)^+$	

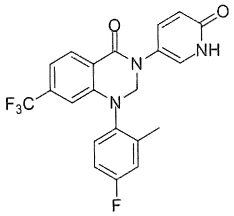
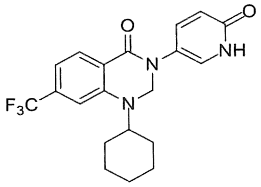
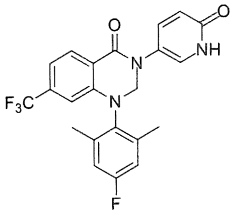
Ví dụ 35

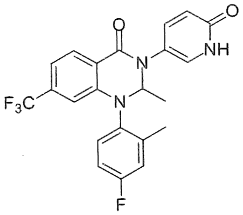
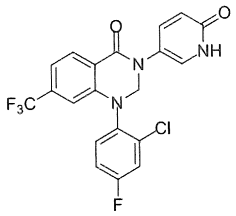
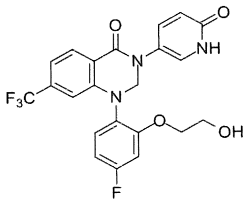
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

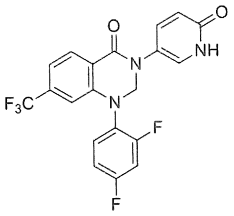
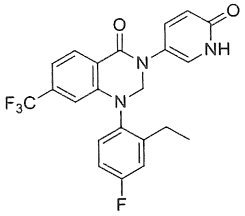
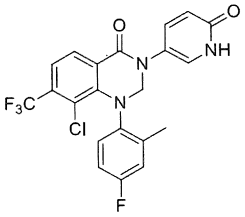


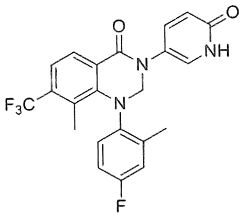
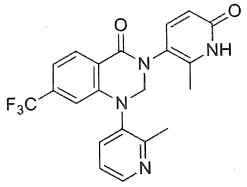
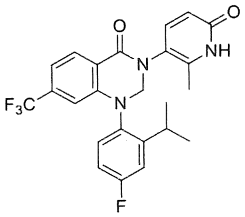
Iodotrimetylsilan (0,367 mL, 2,69 mmol) được bổ sung theo giọt vào dung dịch đang khuấy của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (300 mg, 0,674 mmol) trong axetonitril (25 mL) tại 0°C dưới điều kiện N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 50 °C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc (20 mL) và được khuấy trong 15 phút. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không. Sản phẩm thô dạng rắn màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 20 g, 0-15% MeOH/DCM trong 45 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu vàng (92 mg, 0,213 mmol, hiệu suất 31,6%). ^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,79 (br. s., 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,14 (m, 2H), 6,46 - 6,29 (m, 1H), 6,20 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,48 (br. s., 0,5H), 5,26 - 5,01 (m, 1H), 4,79 (br. s., 0,5H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (br. s., 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$.

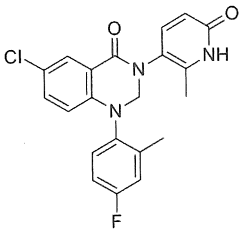
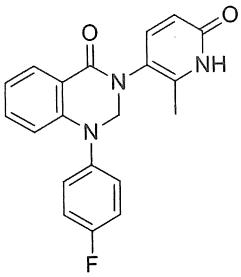
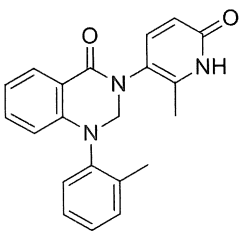
Ví dụ 36-143 được điều chế từ chất trung gian được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 35.

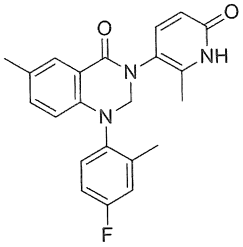
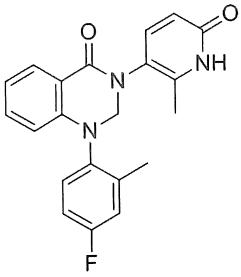
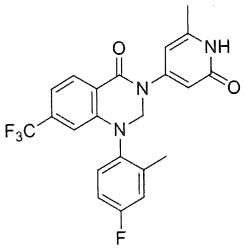
Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Chất trung gian
36	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,74 (br.s., 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,40 - 6,32 (m, 2H), 5,37 (br.s., 1H), 5,06 (br.s., 1H), 2,23 (s, 3H). MS (m/z) 418,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
37	1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,59 (br.s., 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,78 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,86 - 1,69 (m, 4H), 1,66 - 1,37 (m, 5H), 1,19 - 1,06 (m, 1H). MS (m/z) 392,2 $(M+H)^+$	1-xyclohexyl-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
38	1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,74 (br. s., 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 6,37 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,18 (s, 6H). MS (m/z) 431,9 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

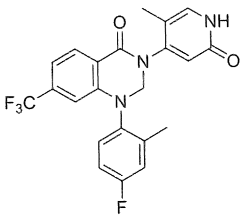
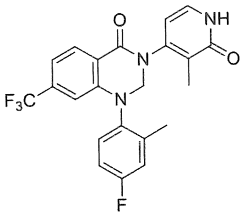
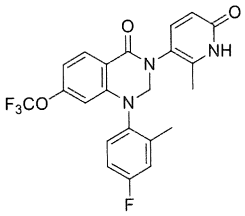
39	1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,75 (br. s., 1 H), 8,10-8,04 (m, 1 H), 7,51-7,12 (m, 6 H), 6,60-6,37 (m, 2 H), 5,28-5,22 (m, 1 H), 2,34 (br. s., 1 H), 2,23 (s, 2 H), 1,51 (d, J=5,38 Hz, 2 H), 1,40 (br. s., 1 H). MS (m/z) 432,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
40	1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,75 (br. s., 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,27 (br. s., 2H). MS (m/z) 437,9 $(M+H)^+$	1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
41	1-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,71 (br. s., 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,13 (m, 2H), 6,89 (td, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,35 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,78 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,56 (q, J = 5,1 Hz, 2H). MS (m/z) 464,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-(2-metoxyetoxy)phenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

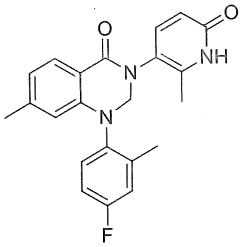
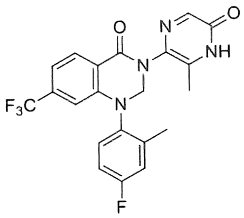
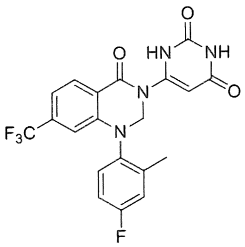
42	1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,74 (br. s., 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,42 (m, 4H), 7,33 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H). MS (m/z) 422,0 $(M+H)^+$	1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
43	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,73 (br. s., 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,9/3,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,40 - 6,31 (m, 2H), 5,43 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
44	8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,66 (br. s., 1H), 8,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 6,93 (td, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H). MS (m/z) 452,0 $(M+H)^+$	8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

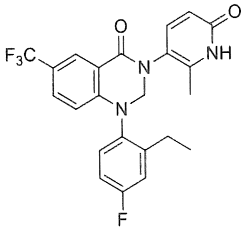
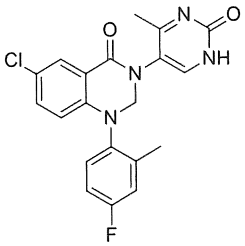
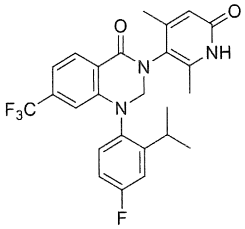
45	1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,75 (br. s., 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 3H), 6,80 (td, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 6,64 - 6,48 (m, 2H), 5,38 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-8-metyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
46	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz , DMSO-d_6) δ: 11,79 (br. s., 1H), 8,50 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 6,20 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,57 - 4,76 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,09 (br. s., 3H). MS (m/z) 415,0 $(M+H)^+$	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
47	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,80 (br. s., 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 6,34 - 6,25 (m, 1H), 6,23 – 6,17 (m, 1H), 5,56 (d, J = 9,6 Hz, 0,6H), 5,25 (d, J = 10,1 Hz, 0,4H), 5,00 (d, J = 10,4 Hz, 0,4H), 4,72 (d, J = 9,4 Hz, 0,6H), 3,20 – 3,02 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,19 (m, 3H), 1,17 (m, 3H).	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

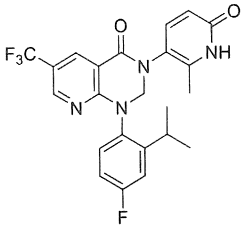
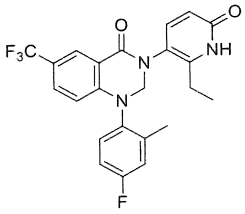
			MS (m/z) 460,1 $(M+H)^+$	
48	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,34 (br. s., 1H), 7,82 (s, 1H), 7,31-7,32 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 9,60, 3,20 Hz, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,27 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,03 (br. s., 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z) 398,0 $(M+H)^+$	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
49	1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,74 (s, 1H), 7,92 (dd, J =7,80, 1,60Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 5H), 7,24-7,09 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 11,20 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,20 Hz, 1H), 1,91 (s, 3H). MS (m/z) 350,0 $(M+H)^+$	1-(4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
50	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,75 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,00, 1,60 Hz, 1H), 7,43-7,18 (m, 6H), 6,94 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 6,28-6,16 (m, 2H), 5,20-4,60 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). MS (m/z) 346,2 (M+H).	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

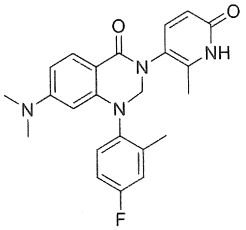
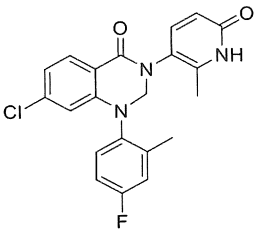
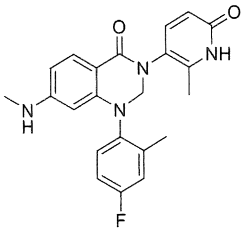
51	1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,38 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,19-7,19 (m, 3H), 7,08 (q, J = 3,20 Hz, 1H), 6,18 (t, J = 9,20 Hz, 2H), 4,60-5,50 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 378,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
52	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80ºC) δ: 11,35 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 1,60, 7,60 Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 4H), 7,10 (dt, J = 12,40, 3,20 Hz, 1H) 6,94 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,97 (br. s., 2H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 364,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
53	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80ºC) δ: 11,20 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,60, 5,20 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,16 (dt, J = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,11 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-6-metylpyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

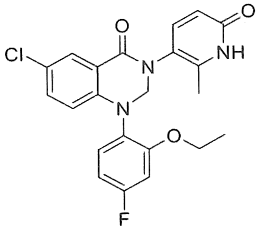
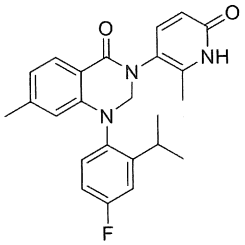
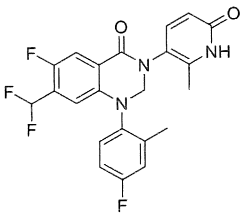
54	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, 80°C) δ: 11,26 (br. s., 1H), 8,11 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,60, 5,20 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,15 (dt, J = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). MS (m/z) 432,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-5-metylpyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
55	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, 80°C) δ: 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,14 (dt, J = 8,60, 3,20 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,15 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 5,14, (br. s., 2H), 2,22 (s, 3H), 1,87 (s, 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-3-metylpyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
56	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, 80°C) δ: 11,44 (s, 1H),7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 9,60, 2,80 Hz, 1H), 7,15 (dt, J = 12,40, 3,20 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,03 (br. s., 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS (m/z) 448,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

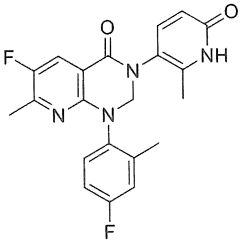
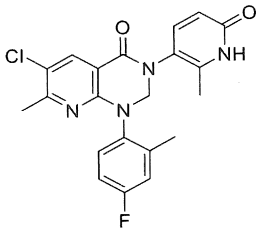
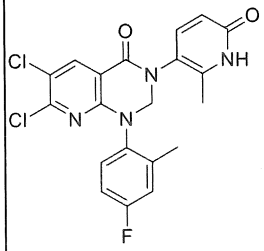
57	1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80°C) δ: 11.39 (br. s., 1H), 7,77 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,12 – 7,07 (td, J = 2,80, 8,40 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,21 – 4,82 (br. s., 2H) 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) 378,1 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
58	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, là hỗn hợp của các đồng phân quay quang) δ: 8,09 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49-7,39 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 2,80, 9,60 Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,43-6,30 (m, 1H), 5,60-4,85 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), một proton có thể trao đổi được không được quan sát thấy. MS (m/z) 433,1 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metoxy-3-metylpyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
59	6-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:11,28 (br s, 1H), 11,05 (br s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,7, 2,9 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,45 (s, 1 H), 5,54 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,36 (br s, 1H),	3-(2,6-dimetoxypyrimidin-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

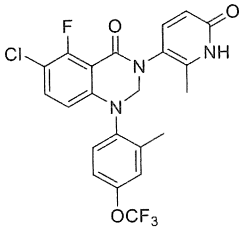
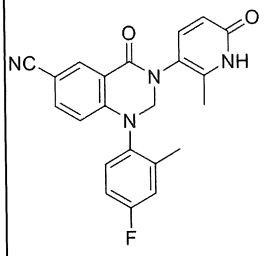
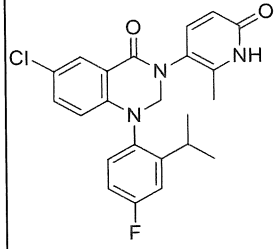
			5,20 (br s, 1H), 2,22 (s, 3H). MS (m/z) 435,0 $(M+H)^+$	
60	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:11,80 (brs, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,34 – 6,28 (m, 1H), 6,21 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,55 (d, *J* = 9,5 Hz, 0,6H), 5,29 (d, *J* = 10,0 Hz, 0,4H), 4,98 (d, *J* = 10,0 Hz, 0,4H), 4,73 (d, *J* = 9,4 Hz, 0,6H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,15 (q, *J* = 7,5 Hz, 3H). MS (m/z) 446,2 $(M+H)^+$	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
61	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d,) δ: 8,26 (br s, 1H), 8,04 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,31 (br d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,45-4,56 (m, 2H), 2,41 (br s, 3H), 2,30 (s, 3H). MS (m/z) 399,0 $(M+H)^+$	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
62	3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,64 (br s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 5,52	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-

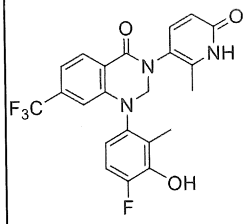
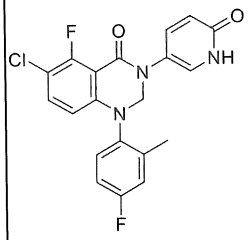
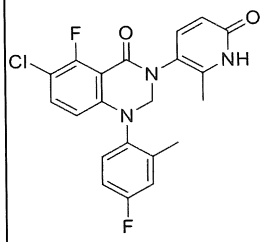
	dihydroquinazolin-4(1H)-on		(dd, J = 9,8, 1,7 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 12,7, 9,7 Hz, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,14 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,06 (dd, J = 9,6, 0,6 Hz, 3H), 1,17 (dd, J = 6,9, 2,9 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3H) MS (m/z) 474,2 $(M+H)^+$	2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
63	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 24°C): δ = 11,83 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 3H), 7,15 (td, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 9,5 Hz, 0,6H), 5,34 (d, J = 10,0 Hz, 0,4H), 5,09 (d, J = 10,0 Hz, 0,4H), 4,85 (d, J = 9,6 Hz, 0,6H), 3,15 - 2,98 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 3H), 1,18 – 1,06 (m, 6H) MS (m/z) 461,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
64	3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,77 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 3H), 7,27 - 7,12 (m, 1H), 6,42 – 6,28 (m, 1H), 6,22 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 9,5 Hz, 0,6H), 5,20 - 5,05 (m, 0,8H), 4,72 (d, J = 9,5 Hz, 0,6H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,26 - 2,16 (m, 3H), 1,07 (t, J	3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

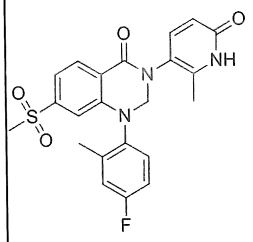
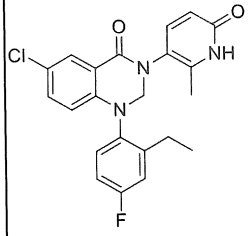
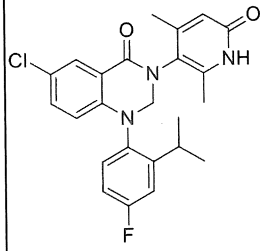
			= 7,6 Hz, 3H) MS (m/z) 446,2 $(M+H)^+$	
65	7-(dimetylamino)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C): δ 11,31 (bs, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,10 (td, *J* = 8,40, 2,40 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 8,80, 2,00 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,20-4,62 (br s, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) 407,2 $(M+H)^+$	7-(dimetylamino)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
66	7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO-d_6: δ 11,4 (br s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 9,60, 2,80 Hz, 1H), 7,14 (dt, *J* = 12,40, 3,20 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,20, 1,60 Hz, 1H), 6,19-6,16 (m, 2H), 5,0 (br s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z) 398,0 $(M+H)^+$	7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
67	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(metylamino)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C): δ 11,28 (br s, 1H), 7,63 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,19-6,14 (m, 3H), 6,11-6,07 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,23-4,55 (br s, 1H), 2,68 (d, J = 3,60 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(metylamino)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

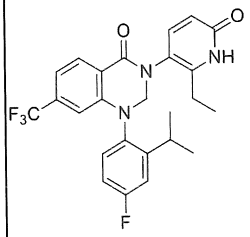
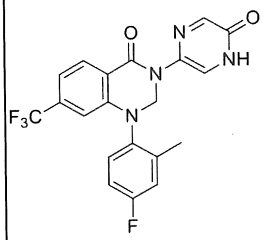
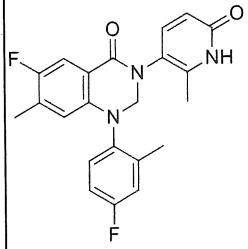
			MS (m/z) 393,2 $(M+H)^+$	
68	6-clo-1-(2-etoxy-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO-d_6: δ 11,75 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,10 (dd, *J* = 11,20, 2,80 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 4,05 (q, *J* = 6,80 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 6,80 Hz, 3H). MS (m/z) 428,0 $(M+H)^+$	6-clo-1-(2-etoxy-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
69	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80°C): δ 11,5-11,3 (br s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 3H), 7,13 (td, *J* = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,40-5,10 (br s, 1H), 4,90-4,48 (br s, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,80 Hz, 6H). MS (m/z) 406,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
70	7-(diflometyl)-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO-d_6: δ 11,79 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 3H), 7,21-6,99 (m, 2H), 6,62-6,32 (m, 1H), 6,19	7-(diflometyl)-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-

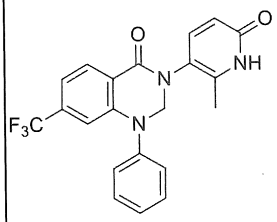
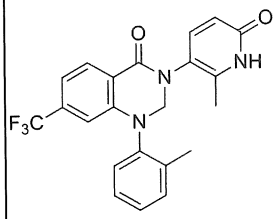
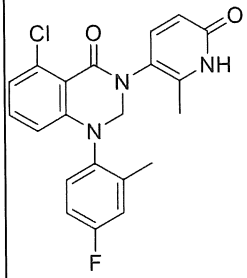
	3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		(d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,45-4,72 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (br s, 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
71	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO-d_6: δ 11,79 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,60, 5,60 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 10,00, 3,20 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 8,60, 3,20 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,53-4,72 (m, 2H), 2,25 (d, J = 3,20 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 397,2 $(M+H)^+$	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
72	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO- d_6: δ 11,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,60, 5,20 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 10,00, 2,80 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 5,54-4,74 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) 413,1 $(M+H)^+$	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
73	6,7-diclo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO- d_6: δ 11,80 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 9,80, 2,40 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 5,60 Hz, 1H), 6,20 (d, J =	6,7-diclo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-

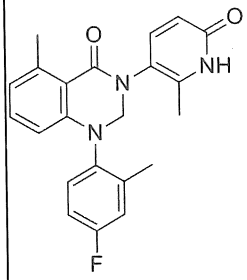
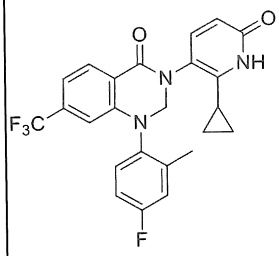
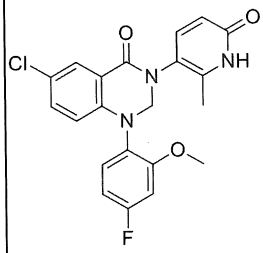
	dihydropyrido[2, 3-d]pyrimidin-4(1H)-on		10,00 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 9,60 Hz, 0,6H), 5,26 (d, J = 8,00 Hz, 0,4H), 5,12 (d, J = 11,60 Hz, 0,4H), 4,87 (d, J = 9,60 Hz, 0,6H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 433,0 $(M+H)^+$	dihydropyrido [2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
74	6-clo-5-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO- d_6: δ 11,76 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,80, 7,60 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,28-6,04 (m, 2H), 5,42-4,78 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). MS (m/z) 482,0 $(M+H)^+$	6-clo-5-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy) phenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
75	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,60 ,2,40 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,20-7,22 (m, 1H), 6,18-6,19 (m, 2H), 4,79-4,82 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) MS (m/z) 389,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril
76	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C): δ 11,46 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,29-7,28 (m, 4H), 7,15 (dt, J = 12,00, 2,80 Hz, 1H), 6,21-6,19 (m, 2H), 5,36-4,75 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,18 (d, J = 4,00 Hz, 6H)	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

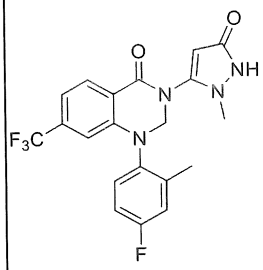
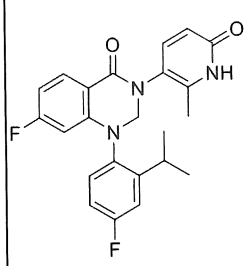
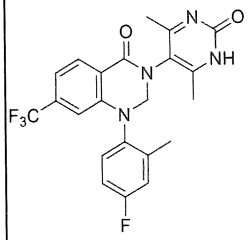
			MS (m/z) 426,0 $(M+H)^+$	
77	1-(4-flo-3-hydroxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,78 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 1H), 6,47-6,35 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 5,47-4,73 (m, 2H), 2,12-2,06 (m, 6H). MS (m/z) 448 $(M+H)^+$	1-(4-flo-3-metoxy-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
78	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO-d_6: δ 11,69 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 9,00, 1,20 Hz, 1H), 5,23-4,95 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS (m/z) 402,0 $(M+H)^+$	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
79	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR 400 MHz, DMSO-d6: δ 11,76 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,20, 7,60 Hz, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,33-4,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). MS (m/z) 416,0 $(M+H)^+$	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

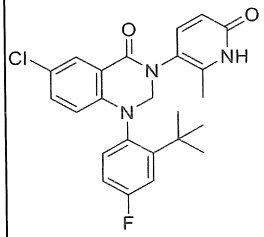
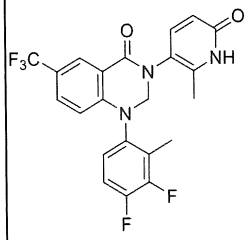
80	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(metylsulfonyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ:11,79 (br s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 4H), 7,21 (br s, 1H), 6,73 - 6,58 (m, 1H), 6,20 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,55 - 5,45 (m, 0,5H), 5,25 - 5,03 (m, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 0,5H), 3,18 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (br s, 3H) MS (m/z) 442,0 (M+H)$^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(metylsulfonyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
81	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ:11,78 (br s, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 4H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 6,29 - 6,15 (m, 2H), 5,45 (d, *J* = 9,4 Hz, 0,6H), 5,17 (d, *J* = 9,8 Hz, 0,4H), 4,94 (d, *J* = 9,9 Hz, 0,4H), 4,67 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,6H), 2,61 – 2,55 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 3H), 1,14 (q, *J* = 7,5 Hz, 3H). MS (m/z) 412,0 (M+H)$^+$	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
82	6-clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ:11,62 (br s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 3H), 7,18 (td, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 12,1, 9,9 Hz, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,12 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,21 - 1,05	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

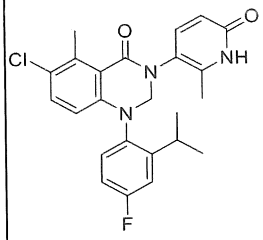
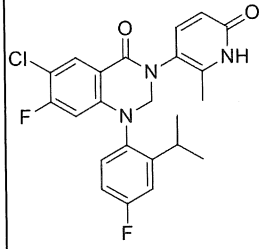
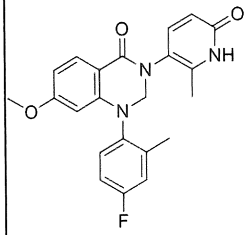
			(m, 6H). MS (m/z) 440,0 $(M+H)^+$	
83	3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, là hỗn hợp của các đồng phân quay quang) δ: 11,77 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,46-7,27 (m, 3H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,36-6,16 (m, 2H), 5,62 (d, *J* = 9,60 Hz, 0,6H), 5,17 (d, *J* = 10,00 Hz, 0,4H), 5,08 (d, *J* = 10,00 Hz, 0,4H), 4,67 (d, *J* = 9,20 Hz, 0,6H), 3,23-3,05 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,20-1,08 (m, 9H). MS (m/z) 474,0 $(M+H)^+$	3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
84	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,11 (br s, 1H), 8,41-8,20 (br s 1H), 8,15 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,94 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,80 Hz, 5,20, 1H), 7,34-7,20 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,61-5,29 (m, 2H), 2,194 (s, 3H). MS (m/z) 419,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metoxypyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
85	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,74 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,33-7,09 (m, 4H), 6,28-6,12 (m, 2H), 5,45-4,62 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). MS (m/z) 396,1	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydroquina

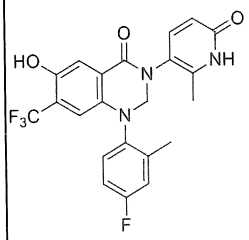
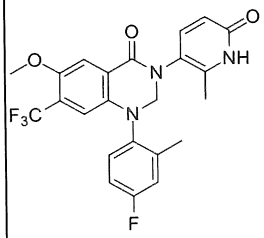
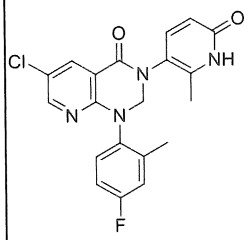
			$(M+H)^+$	zolin-4(1H)-on
86	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-phenyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,76 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,20, 0,80 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 6,19 (d, J = 10,00 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H). MS (m/z) 400,1 $(M+H)^+$	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-phenyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
87	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,78 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,49-7,32(m, 4H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,35 (br s,1H), 6,20 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 5,51-4,80 (m 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) 414,1 $(M+H)^+$	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
88	5-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,74 (s, 1H), 7,31-7,24 (m, 4H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8,00, 0,80 Hz, 1H), 6,25 (brs, 1H), 6,17 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,40-4,78 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). MS (m/z) 398,0 $(M+H)^+$	5-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

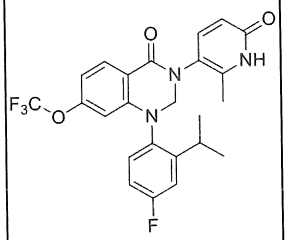
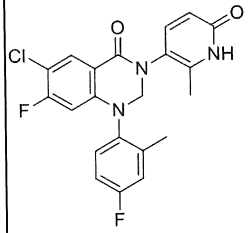
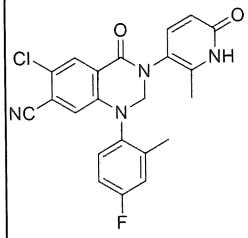
89	1-(4-flo-2-metylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80°C) δ: 11,40 (br s, 1H), 7,27-7,15 (m, 4H), 7,12-7,03 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H), 6,17 - 6,11 (m, 2H), 5,00 (brs, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) 378,1 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
90	3-(2-xyclopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, là hỗn hợp của các đồng phân quay quang) δ: 10,88 (s, 1H), 8,09 (d, *J*= -8,00 Hz, 1H), 7,46-7,20 (m, 5H), 6,47-6,28 (m, 2H), 5,58-4,77 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 0,85-0,75 (m, 3H). MS (m/z) 458,1 $(M+H)^+$	3-(2-xyclopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
91	6-clo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 11,76 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,39 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). MS (m/z) 413,8 $(M)^+$	6-clo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

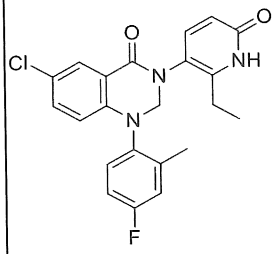
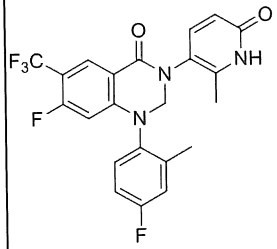
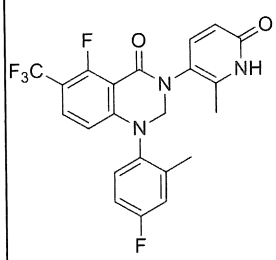
92	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 9,79 (br s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (td, *J* = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 5,02 (br s, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). MS (m/z) 421,2 (M+H)$^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
93	7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 11,78 (br s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 3H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,90 - 5,75 (m, 1H), 5,49 (d, *J* = 9,4 Hz, 0,6H), 5,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 0,4H), 4,88 (d, *J* = 10,0 Hz, 0,4H), 4,61 (d, *J* = 9,4 Hz, 0,6H), 3,26 - 3,07 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 3H), 1,21 - 1,05 (m, 6H). MS (m/z) 410,0 (M+H)$^+$	7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
94	3-(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ 12,00 (br s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,36 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,95 (d, *J*	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

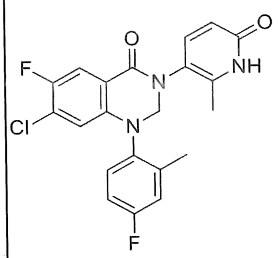
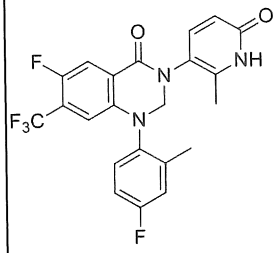
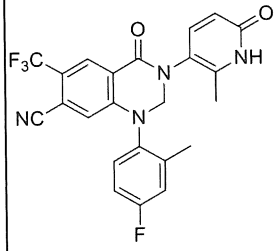
			= 10,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 – 2,15 (m, 6H). MS (m/z) 447,0 $(M+H)^+$	
95	1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,81 (br s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 8,9, 4,1 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 9,0 Hz, 0,6H), 5,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,4H), 4,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,4H), 4,43 (d, J = 9,0 Hz, 0,6 H), 2,16 - 2,03 (m, 3H), 1,39 – 1,31 (m, 9H). MS (m/z) 440,2 $(M+H)^+$	1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
96	1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (br s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,53 - 6,37 (m, 1H), 6,20 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,51 (br d, *J* = 9,5 Hz, 0,6H), 5,22 (br d, *J* = 9,4 Hz, 0,4H), 5,11 (br d, *J* = 10,0 Hz, 0,4H), 4,82 (br d, *J* = 9,3 Hz, 0,6H), 2,18 (br s, 3H), 2,14 - 2,06 (m, 3H). MS (m/z) 450,0 $(M+H)^+$	1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

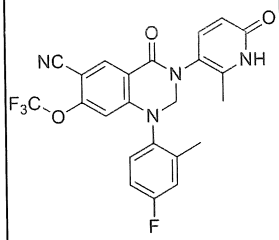
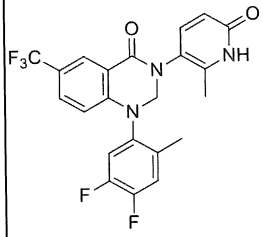
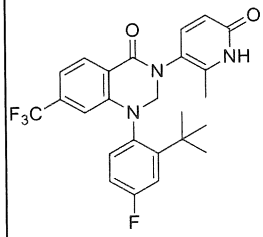
97	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,76 (br s, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 4H), 7,19 - 7,11 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J* = 13,5, 8,9 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 10,1 Hz, 0,6H), 5,12 (d, *J* = 10,6 Hz, 0,4H), 4,81 (d, *J* = 10,6 Hz, 0,4H), 4,68 (d, *J* = 10,1 Hz, 0,6H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 2,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,19-1,09 (m, 6H) MS (m/z) 440,0 $(M+H)^+$	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
98	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,20 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 6,15-6,02 (m, 1H), 5,49 (d, *J* = 9,20 Hz, 0,5H), 5,22 (d, *J* = 10,00 Hz, 0,5H), 4,93 (d, *J* = 10,40 Hz, 0,5H), 4,66 (d, *J* = 9,60 Hz, 0,5H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 3H), 1,15-1,13 (m, 6H). MS (m/z) 444,0 $(M+H)^+$	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
99	1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,38 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,28-7,28 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 2,80, 9,60 Hz, 1H), 7,11 (dt, *J* = 2,80, 12,27 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* =	1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

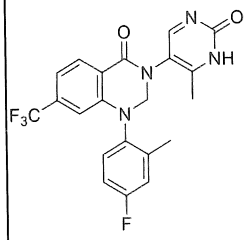
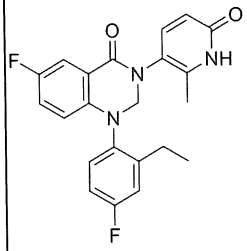
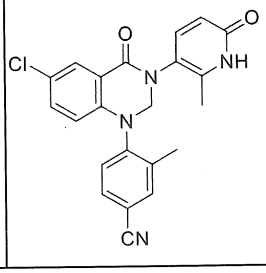
			9,20 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 5,25-4,65 (br s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 394,2 $(M+H)^+$	
100	1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-hydroxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6: δ 11,75 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,19-7,06 (m, 2H), 6,46 (br s, 1H), 6,17 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 10,00 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (br s, 3H). MS (m/z) 448,0 $(M+H)^+$	
101	1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32-7,13 (m, 3H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,53 (br s, 1H), 6,19 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,28-5,39 (br s, 1H), 4,83-4,95 (br s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,04 (br s, 3H). MS (m/z) 462,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metoxy-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
102	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,50 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 9,60, 3,20, Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,21 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,43-4,91 (m, 2H), 2,21	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-

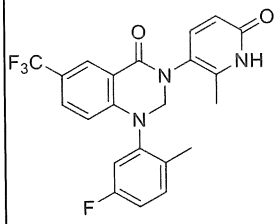
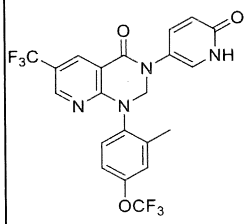
			(s, 3H), 2,15 (s, 3H). MS (m/z) 399,0 $(M+H)^+$	4(1H)-on
103	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,24-7,23 (m, 3H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 0,80, 8,40 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 5,94-5,89 (m, 1H), 5,54 (d, J = 9,20 Hz, 0,6H), 5,26 (d, J = 10,00 Hz, 0,4H), 4,93 (d, J = 10,00 Hz, 0,4H), 4,66 (d, J = 9,20 Hz, 0,6H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,12-1,10 (m, 6H). MS (m/z) 476,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
104	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,78 (br s, 1H), 7,94 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 2,80, 9,60 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 3,20, 8,40 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 11,20 Hz, 1H), 5,39-4,85 (br s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS (m/z) 416,0 $(M+H)^+$	6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
105	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,20 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,44-4,80 (m, 2H),	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-

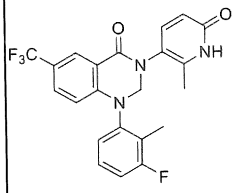
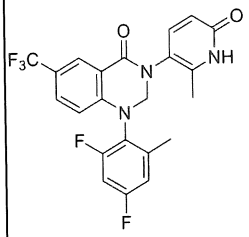
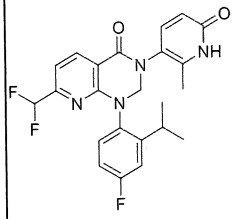
	tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) 423,0$(M+H)^+$	1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
106	6-clo-3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,74 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,20-2,11 (m, 1H), 6,33-6,20 (m, 2H), 5,48-5,11 (m, 1H), 4,99-4,66 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,04 (s, 3H). MS (m/z) 412,0 $(M+H)^+$	6-clo-3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
107	7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,79 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,21-6,08 (m, 2H), 5,52 (d, J = 9,20 Hz, 0,6H), 5,23 (d, J = 10,00 Hz, 0,4H), 5,10 (d, J = 10,00 Hz, 0,4H), 4,81 (d, J = 9,60 Hz, 0,6H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z) 450,0 $(M+H)^+$	7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
108	5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,78 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8,00 Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,20-6,10 (m, 2H), 5,44-4,82 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 450,0 $(M+H)^+$	5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-

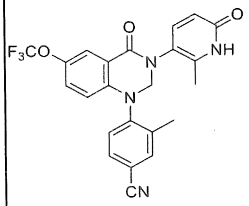
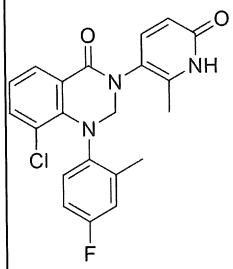
				on
109	7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,76 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 6,18 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,37-4,77 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). MS (m/z) 416,0 $(M+H)^+$	7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
110	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, at 80°C): δ 11,46 (s, 1H), 7,84 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 9,60, 2,80 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 6,47 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,91-5,39 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) . MS (m/z) 450,0 $(M+H)^+$	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
111	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,21 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,54-4,88 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z) 457,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril

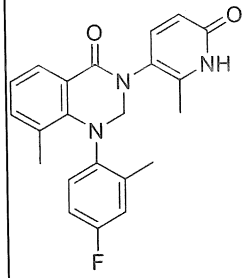
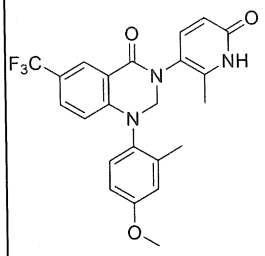
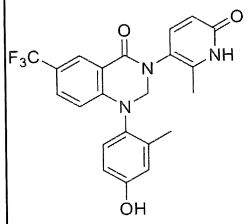
112	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometoxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$, mixture of rotamers):δ 11,82 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,22-6,19 (m, 1H), 6,14-6,11 (m, 1H), 5,57 (d, *J* = 10,00 Hz, 0,5H), 5,29 (d, *J* = 10,00 Hz, 0,5H), 5,16 (d, *J* = 10,00 Hz, 0,5H), 4,90 (d, *J* = 9,60 Hz, 0,5H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z) 472,8 (M)$^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometoxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril
113	1-(4,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,81 (br s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 1H), 6,47 – 6,36 (m, 1H), 6,21 (b rd, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,49 (br d, *J* = 8,4 Hz, 0,6H), 5,25 (br d, *J* = 8,6 Hz, 0,4H), 5,06 (br d, *J* = 9,1 Hz, 0,4H), 4,82 (br d, *J* = 9,4 Hz, 0,4H), 2,18 (br s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 450,0 (M+H)$^+$	1-(4,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
114	1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ:11,83 (brs, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 7,53-7,34 (m, 3H), 7,33 – 7,17 (m, 2H), 6,21 (dd, *J* = 9,4, 5,5 Hz, 1H), 6,17 (br d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 9,0 Hz,	1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquina

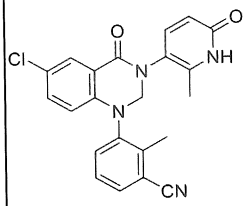
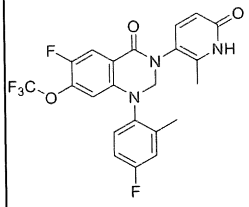
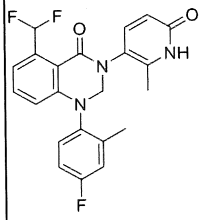
			0,6H), 5,60 (d, J = 9,6 Hz, 0,4H), 4,52 (dd, J = 11,9, 9,3 Hz, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 3H), 1,38 - 1,33 (m, 9H). MS (m/z) 474,2 $(M+H)^+$	zolin-4(1H)-on
115	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80°C): δ 8,23 - 8,11 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,12 (td, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,13 (br s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS (m/z) 433,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
116	1-(2-etyl-4-flophenyl)-6-flo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,75 (br s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 4H), 7,21 – 7,10 (m, 1H), 6,37 – 6,15 (m, 2H), 5,39 (d, J = 7,6 Hz, 0,6H), 5,15 - 5,04 (m, 0,4H), 5,03 - 4,92 (m, 0,4H), 4,68 (d, J = 8,5 Hz, 0,6H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,20 - 1,97 (m, 3H), 1,21 – 1,09 (m, 3H). MS (m/z) 396,2 $(M+H)^+$	1-(2-etyl-4-flophenyl)-6-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
117	4-(6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-3-		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,77 (br s, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J	4-(6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquina

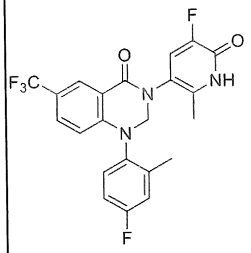
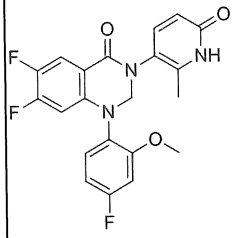
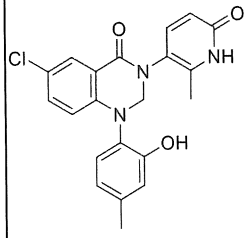
	metylbenzonitril		= 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 6,42 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,33 (br s, 1H), 4,99 (br s, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). MS (m/z) 405,0 $(M+H)^+$	zolin-1(2H)-yl)-3-metylbenzonitril
118	1-(5-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (br s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,39 (br s, 1H), 6,20 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,54 (br s, 0,6H), 5,29 (br s, 0,4H), 5,08 (br s, 0,4H), 4,84 (br s, 0,6H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 432,2 $(M+H)^+$	1-(5-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
119	1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H). MS (m/z) 484,8 $(M+H)^+$	3-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on

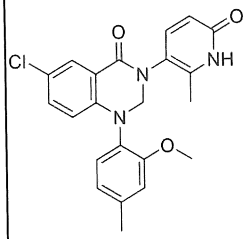
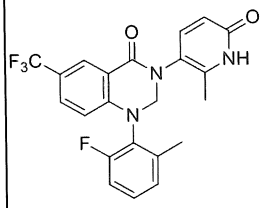
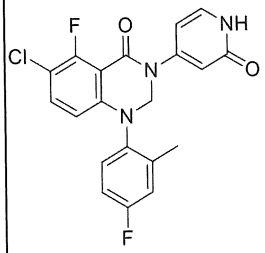
120	1-(3-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,78 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,16 (m, 2H), 6,55 - 6,35 (m, 1H), 6,30 - 6,10 (m, 1H), 5,55 (br s, 0,6H), 5,24 (br s, 0,4H), 5,15 (br s, 0,4H), 4,84 (br s, 0,6H), 2,13 (br s, 6H). MS (m/z) 432,0 (M+H)$^+$	1-(3-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
121	1-(2,4-diflo-6-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,83 (br s, 1H), 8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 6,48 – 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 9,5 Hz, 0,6H), 5,25 (d, *J* = 10,5 Hz, 0,4H), 5,08 (d, *J* = 10,4 Hz, 0,4H), 4,85 (d, *J* = 9,8 Hz, 0,6H), 2,27 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 3H). MS (m/z) 450,0 (M+H)$^+$	1-(2,4-diflo-6-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
122	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d$_6$): δ = 11,81 (br s, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46 – 7,27 (m, 3H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 6,81 - 6,50 (m, 1H), 6,24 - 6,18 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,6H), 5,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 0,4H), 5,08 (d, *J* = 10,0 Hz, 0,4H), 4,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,6H), 3,12	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on

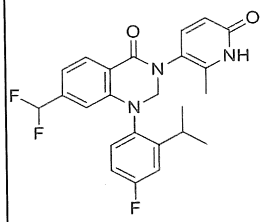
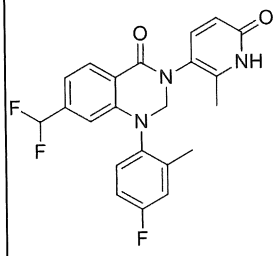
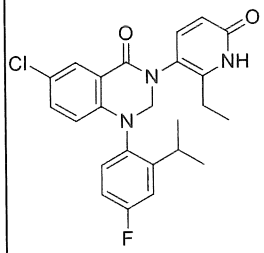
			- 2,91 (m, 1H), 2,18 - 2,08 (m, 3H), 1,18 – 1,07 (m, 6H). MS (m/z) 443,1 $(M+H)^+$	
123	3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,77 (br s, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 6,49 (brd, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,36 (br s, 1H), 5,01 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). MS (m/z) 455,1 $(M+H)^+$	4-(3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-3-metylbenzonitril
124	8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6, là hỗn hợp của các đồng phân quay quang): δ 11,66 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,00, 1,20 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,98-6,88 (m, 1H), 6,69-6,54 (m, 1H), 6,18-6,04 (m, 1H), 5,49-5,42 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,62 (s, 2H). MS (m/z) 397,8 $(M)^+$	8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

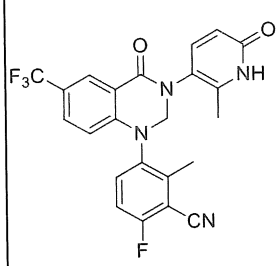
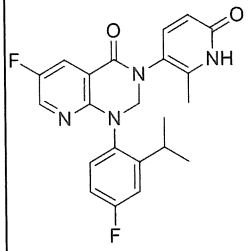
125	1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80°C, hỗn hợp của các đồng phân quay quang): δ : δ 11,32 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1,5 H), 7,24-7,17 (m, 2,5H), 6,91 (t, J = 6,40 Hz, 1H), 6,63-6,60 (m, 1H), 6,12 (br s, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,92-48 (m, 6H). MS (m/z) 378,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-8-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
126	1-(4-metoxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 11,60 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,34-6,25 (m, 1H), 6,20 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,52-4,71 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS (m/z) 444,0 $(M+H)^+$	1-(4-metoxy-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
127	1-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 6,28-6,30 (m, 1H), 6,20 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 4,68-4,71 (m, 2H), 2,13 (d, J = 4,40 Hz, 6H).	1-(4-metoxy-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

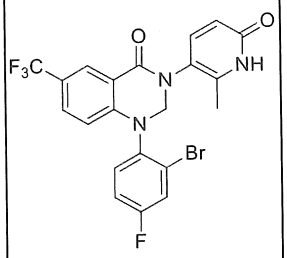
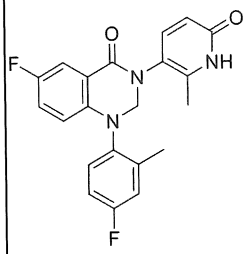
			MS (m/z) 430,0 $(M+H)^+$	
128	3-(6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-2-metylbenzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,77 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 7,68-7,49 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 2H), 6,50-6,25 (m, 1H), 6,18 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 5,49-4,79 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,12-1,89 (m, 3H) . MS (m/z) 405,0 $(M+H)^+$	3-(6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-2-metylbenzonitril
129	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, là hỗn hợp của các đồng phân quay quang) δ: 11,77 (s, 1H), 7,87 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 7,41-7,26 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,35-6,15 (m, 2H), 5,50-4,72 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). MS (m/z) 466,0 $(M+H)^+$	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
130	5-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,77 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 4H), 7,14-7,15 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,18 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,80-5,02 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 414,0 $(M+H)^+$	5-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

131	3-(5-flo-2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 12,36 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 6,38-6,31 (m, 1H), 5,51-4,79 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 450,0 (M+H)$^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-flo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
132	6,7-diflo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,76 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 10,60, 9,20 Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 11,20, 2,80 Hz, 1H), 6,86 (td, *J* = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 12,00, 6,40 Hz, 1H), 6,17 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,80 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 10,80 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). MS (m/z) 416 (M+H)$^+$	6,7-diflo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
133	6-clo-1-(2-hydroxy-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,75 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,35 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 6,69 (q, *J* = 1,20 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 10,00 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 10,00 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metoxy-4-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

			MS (m/z) 396 $(M+H)^+$	
134	6-clo-1-(2-metoxy-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11,76 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,80, 8,80 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (d, J = 7,20 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 9,20 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 10,40 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). MS (m/z) 410 $(M+H)^+$	6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metoxy-4-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
135	1-(2-flo-6-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,80 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,36-6,34 (m, 1H), 6,20 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,27-5,25 (m, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z) 432 $(M+H)^+$	1-(2-flo-6-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
136	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,47 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,20, 7,60 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,16 (td, J = 8,40, 2,80 Hz, 1H), 6,36 (dd, J = 7,20, 2,00 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,32-5,11 (m, 2H), 2,18 (s, 3H). MS (m/z) 402 $(M+H)^+$	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

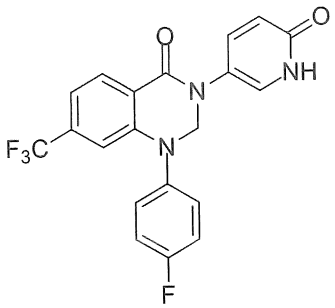
137	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) 11,79 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 6,94 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 6,36 - 6,26 (m, 1H), 6,20 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 9,3 Hz, 0,6H), 5,21 (d, J = 10,4 Hz, 0,4H), 4,95 (d, J = 9,8 Hz, 0,4H), 4,66 (d, J = 9,3 Hz, 0,6H), 3,24 - 3,02 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,23 - 1,05 (m, 6H). MS (m/z) 442,1 $(M+H)^+$	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
138	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,77 (br s, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 3H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 55,7 Hz, 1H), 6,47 - 6,28 (m, 1H), 6,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,53 – 5,37 (m, 0,5H), 5,21 - 4,98 (m, 1H), 4,83 - 4,66 (m, 0,5H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (br s, 3H) MS (m/z) 414,0 $(M+H)^+$	7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
139	6-clo-3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 12,17 (brs, 1H), 8,06 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,48 (d, J = 9,5 Hz,	6-clo-3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquina

			1H), 6,31 - 6,19 (m, 1H), 5,32 (d, J = 9,3 Hz, 0,5H), 5,00 (d, J = 9,9 Hz, 0,5H), 4,88 (d, J = 9,9 Hz, 0,5H), 4,55 (d, J = 9,3 Hz, 0,5H), 3,38 - 3,10 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 1,38 - 1,14 (m, 9H). MS (m/z) 440,0 $(M+H)^+$	zolin-4(1H)-on
140	6-flo-2-metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,80 (brs, 1H), 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,66 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 1H), 7,39 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,57 - 6,43 (m, 1H), 6,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 9,6 Hz, 0,6H), 5,25 - 5,20 (m, 0,4H), 5,16 - 5,09 (m, 0,4H), 4,84 (d, J = 9,6 Hz, 0,6H), 2,44 – 2,38 (m, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 3H). MS (m/z) 457,2 $(M+H)^+$	6-flo-3-(3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-2-metylbenzonitril
141	6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,81 (brs, 1H), 8,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1, 3,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 3H), 7,10 (td, J = 8,4, 3,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 9,6 Hz, 0,6H), 5,26 (d, J = 10,1 Hz, 0,4H), 5,00 (d, J = 10,1 Hz, 0,4H), 4,74 (d, J = 9,5 Hz, 0,6H), 3,18 - 3,00 (m, 1H), 2,18 -	6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on

			2,07 (m, 3H), 1,23 - 1,02 (m, 6H). MS (m/z) 411,2 $(M+H)^+$	
142	1-(2-bromo-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,81 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 2,80, 8,20 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 2H), 6,47-6,38 (m, 1H), 6,21 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,56-4,82 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 3H) MS (m/z) 495,8 $(M+H)^+$	1-(2-bromo-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
143	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,76 (br s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,31 (br s, 1H), 6,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,27 (br s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (br s, 3H). MS (m/z) 382,2 $(M+H)^+$	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

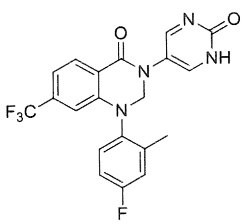
Ví dụ 144

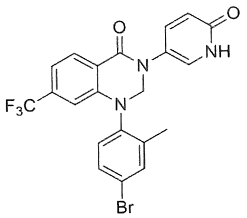
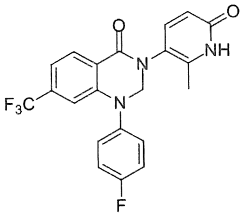
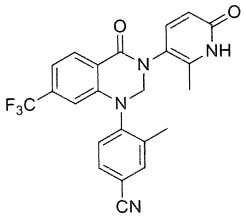
1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

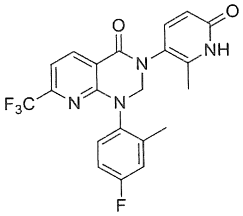
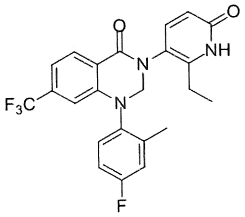
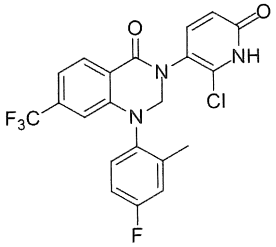


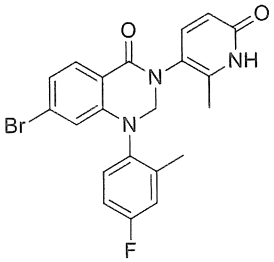
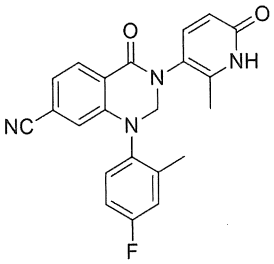
Hỗn hợp của 1-(4-flophenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (150 mg, 0,359 mmol) và natri iodua (354 mg, 2,365 mmol) trong axetonitril (1,50 mL) được bổ sung TMS-Cl (0,300 mL, 2,364 mmol) và phản ứng được khuấy tại 55°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước muối và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng 1N HCl và nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (EZ Prep Isco, 50 g Aq C18, gradien 20-85%, axetonitril với axit formic 0,1%/nước với axit formic 0,1%, tốc độ dòng 40 ml/phút, tổng thời gian chạy 25 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (96 mg, 0,226 mmol, hiệu suất 62,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,71 (br. s., 1 H), 8,09 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,50-7,30 (m, 7 H), 6,95 (s, 1 H), 6,35 (d, J=9,63 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H). MS (m/z) 404,3 $(M+H)^+$.

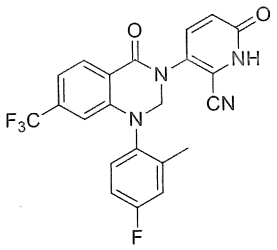
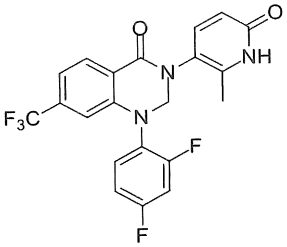
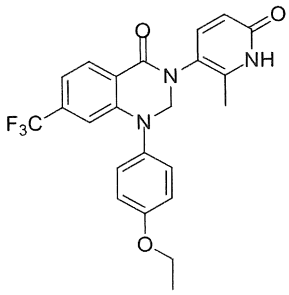
Ví dụ 145-214 được điều chế từ chất trung gian được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 144.

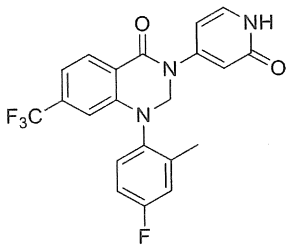
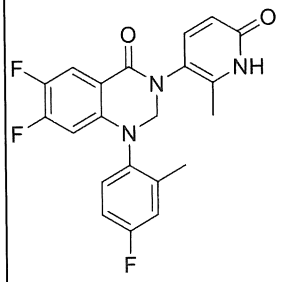
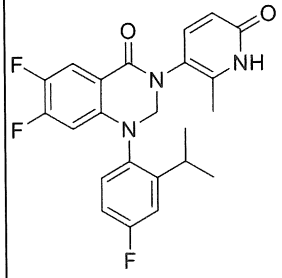
Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Chất trung gian
145	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,40 (s, 2 H), 8,09 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=8,80, 5,38 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J=9,66, 2,81 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 5,40 (br. s., 1 H), 5,14 (br. s., 1 H), 2,24 (s, 3 H). MS (m/z) 419,2	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

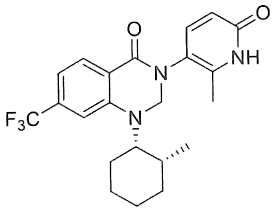
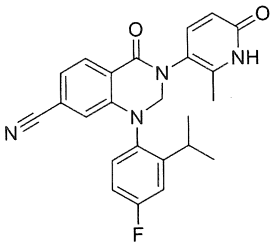
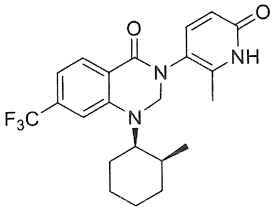
			$(M+H)^+$	
146	1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,72 (br. s., 1H), 8,08 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=1,96 Hz, 1 H), 7,45 -7,57 (m, 3 H), 7,28 (d, J=8,56 Hz, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,36 (d, J=9,54 Hz, 1 H), 5,28 (br. s., 1 H), 5,16 (br. s., 1 H), 2,21 (s, 3 H) MS (m/z) 478,1 $(M+H)^+$	1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
147	1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,77 (br. s., 1 H), 8,09 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,39-7,27 (m, 6 H), 6,99 (s, 1 H), 6,18 (d, J=9,54 Hz, 1 H), 5,34 (d, J=10,76 Hz, 1 H), 5,11 (d, J=10,76 Hz, 1 H), 1,98 (s, 3 H). MS (m/z) 418,3 $(M+H)^+$	1-(4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
148	3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,78 (br. s., 1 H), 8,11 (d, J=7,82 Hz, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H), 7,80 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=9,54 Hz, 2 H), 6,58 (br. s., 1 H), 6,19 (d, J=9,54 Hz, 1 H), 5,40 (br. s., 1 H), 5,05 (br. s., 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,03 (br. s., 3 H). MS (m/z) 439,3	4-(3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-3-metylbenzonitril

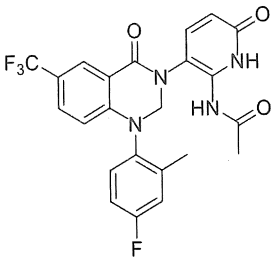
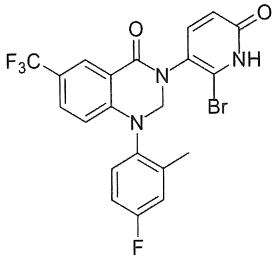
			$(M+H)^+$	
149	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,83 (br. s., 1 H), 8,37 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 1 H), 7,35 (d, J=7,83 Hz, 2 H), 7,24 (dd, J=9,66, 2,81 Hz, 1 H), 7,13 (td, J=8,44, 2,93 Hz, 1 H), 6,22 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 5,62 (d, J=8,80 Hz, 0,6 H), 5,33 (d, J=8,80 Hz, 0,4 H), 5,14 (d, J=8,80 Hz, 0,4 H), 4,89 (d, J=9,29 Hz, 0,6 H), 2,18 (s, 3 H), 2,13 (d, J=12,23 Hz, 3H). MS (m/z) 433,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
150	3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,14 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,31 (br. s., 1 H), 7,23-7,20 (m, 2 H), 7,11 (br. s., 1 H), 6,55-6,42 (m, 2 H), 5,58-4,78 (m, 2 H), 2,63-2,56 (m, 2 H), 2,30 (br. s., 3 H), 1,19-1,17 (m, 3 H). MS (m/z) 446,2 $(M+H)^+$	3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
151	3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazo		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (br. s., 1 H), 8,08 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,56 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=8,56, 5,62 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J=9,54, 2,69 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,19 (br. s., 1 H),	3-(2-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinaz

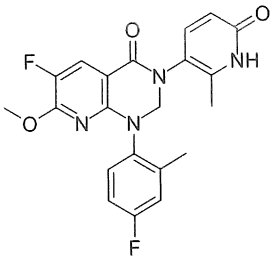
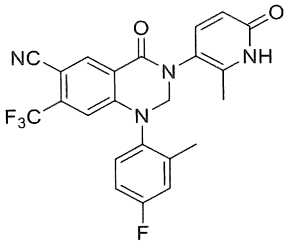
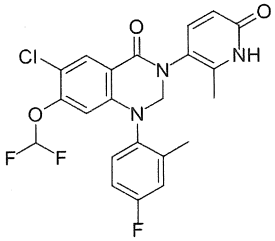
	lin-4(1H)-on		6,71 (d, J=8,56 Hz, 1 H), 6,36 (br. s., 1 H), 5,56-4,85 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H). MS (m/z) 452,1 $(M+H)^+$	olin-4(1H)-on
152	7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,76 (br. s., 1 H), 7,78 (d, J=8,31 Hz, 1 H), 7,28 - 7,43 (m, 3 H), 7,19 (br. s., 1 H), 7,10 (dd, J=8,31, 1,71 Hz, 1 H), 6,24 (br. s., 1 H), 6,18 (d, J=9,54 Hz, 1 H), 5,42 (br. s, 0,6 H), 5,11 (br. s, 0,4 H), 5,02 (br. s., 0,4 H), 4,71 (br. s., 0,6 H), 2,24 (s, 3 H), 2,09 (d, J=8,31 Hz, 3H). MS (m/z) 442,0 $(M+H)^+$	7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
153	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ: 8,12 (d, J=8,07Hz, 1H), 7,67 (d, J=9,29 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=8,68, 5,26 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=7,95, 1,34 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=9,54, 2,93 Hz, 1H), 7,05 - 7,18 (m, 1H), 6,55 (d, J=9,29 Hz, 2H), 5,52 (br. s., 0,6H), 5,20 (br. s., 0,8H), 4,88 (br. s., 0,6H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). MS (m/z) 389,1 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril

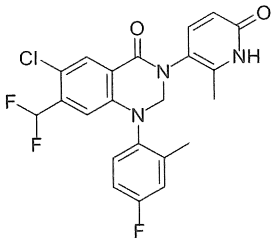
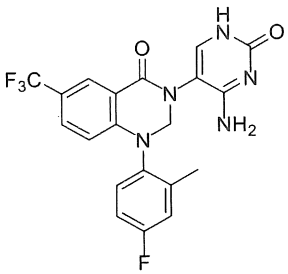
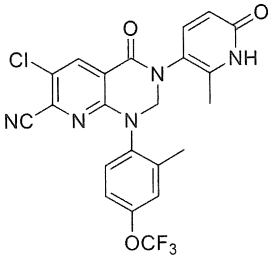
154	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,06 (br. s., 1H), 8,12 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,05 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=8,80, 5,38 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 6,43 (s,1 H), 5,55 (br. s., 1H), 5,17 (br. s., 1H), 2,25 (s, 3H). MS (m/z) 443,0 $(M+H)^+$	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metoxypicolinonitril
155	1-(2,4-diflophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (br. s., 1H), 8,08 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,38 (d, J=9,54 Hz, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,19 (d, J=9,54 Hz, 1H), 5,36 (d, J=10,51 Hz, 1H), 5,03 (d, J=10,27 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H). MS (m/z) 436,2 $(M+H)^+$	1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
156	1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,76 (br. s., 1H) 8,05 (d, J=8,07 Hz, 1H) 7,35 (d, J=9,54 Hz, 1H) 7,26 (d, J=9,05 Hz, 3H) 7,02 (d, J=9,05 Hz, 2H) 6,82 (s, 1H) 6,18 (d, J=9,54 Hz, 1H) 5,29 (d, J=10,27 Hz, 1H) 5,02 (d, J=10,27 Hz, 1H) 4,05 (q, J=7,01 Hz, 2H)	1-(4-etoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

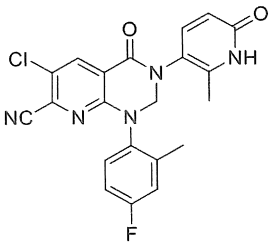
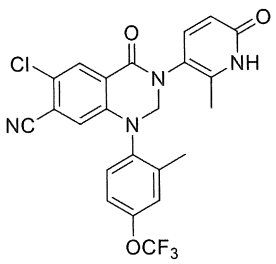
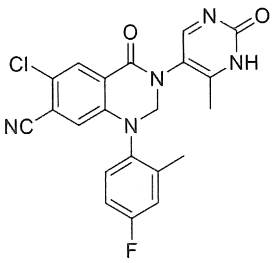
			2,03 (s, 3H) 1,33 (t, J=6,97 Hz, 3H). MS (m/z) 444,3 $(M+H)^+$	
157	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,49 (br. s., 1 H), 8,14 (d, J=8,11 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=8,74, 5,45 Hz, 1 H), 7,25 - 7,38 (m, 3 H), 7,16 - 7,25 (m, 1 H), 6,45, (s, 1 H), 6,42 (dd, J=7,35, 2,28 Hz, 1 H), 6,26 (d, J=2,28 Hz, 1 H), 5,42 (br. s., 1 H), 5,26 (br. s., 1 H), 2,21 (s, 3 H). MS (m/z) 418,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
158	6,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 7,90 (dd, J=10,03, 8,80 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=9,05 Hz, 1 H), 7,19 - 6,96 (m, 3 H), 6,47 (d, J=9,29 Hz, 1 H), 6,12 (br s., 1 H), 4,56 - 5,35 (m, 2 H), 2,40-2,24(m, 6 H). MS (m/z) 400,2 $(M+H)^+$	6,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
159	6,7-diflo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 7,90 (dd, *J*=10,03, 8,80 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,23-7,11 (m, 2 H), 7,02 (br s, 1H), 6,49 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 6,07 (d,*J*=6,85 Hz, 1H), 5,41-4,46 (m, 2H), 3,38-3,16 (m, 1H),	6,7-diflo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

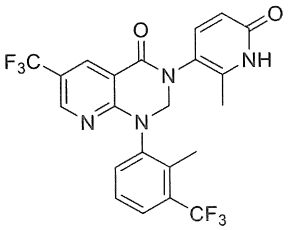
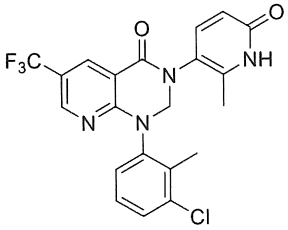
			2,45-2,29 (m, 3 H), 1,22 (d, *J*=5,62 Hz, 6H). MS (m/z) 428,3 $(M+H)^+$	
160	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}HNMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 8,15 – 8,10 (m, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 1H), 7,12 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,62 – 6,53 (m, 1H), 4,98 – 4,64 (m, 2H), 3,85 – 3,73 (m, 1H), 2,48 – 2,33 (m, 4H), 1,97 – 1,81 (m, 2H), 1,77 – 1,60 (m, 3H), 1,56 – 1,39 (m, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H) MS (m/z) 420,4 $(M+H)^+$	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
161	1-(4-flo-2-isopropylpheny l)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 8,17 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 7,10-7,00 (m, 1H), 6,60-6,40 (m, 2H), 5,39 (br d, *J*=9,3 Hz, 0,6H), 5,13 (br d, *J*=9,8 Hz, 0,4H), 4,87 (br d, *J*=9,8 Hz, 0,4H), 4,59 (br d, *J*=9,3 Hz, 0,6H), 3,1-3,4 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H). MS (m/z) 417,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
162	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2S)-2-metylxyclohex		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,53	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-((1R,2S)-2-metylxyclohex

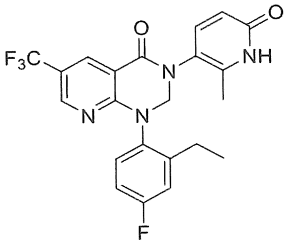
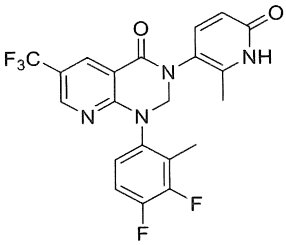
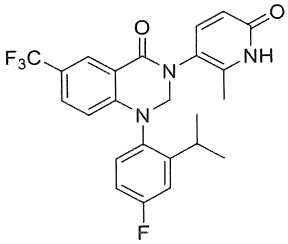
	yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		– 6,47 (m, 1H), 4,96 – 4,66 (m, 2H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,34 (br d, J = 12,7 Hz, 3H), 1,98 – 1,80 (m, 2H), 1,75 – 1,61 (m, 3H), 1,55 – 1,40 (m, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (m/z) 430,4 $(M+H)^+$	yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
163	N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)axetamit		^{1}H NMR (CLOROFORM-d, 400 MHz) δ 9,13 (br s, 1H), 8,17 (d, 1H, *J*=1,5 Hz), 7,50 (dd, 1H, *J*=2,2, 9,0 Hz), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H, *J*=2,9, 8,8 Hz), 7,07 (dt, 1H, *J*=2,9, 8,1 Hz), 6,39 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 6,25 (d, 1H, *J*=9,8 Hz), 5,20 (br d, 1H, *J*=9,8 Hz), 4,86 (br d, 1H, *J*=9,8 Hz), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) MS (m/z) 475 $(M+H)^+$	N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metoxypyridin-2-yl)axetamit
164	3-(2-bromo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (CLOROFORM-d, 400 MHz) δ 8,39 (d, 1H, *J*=2,0 Hz), 7,65 (br d, 1H, *J*=8,8 Hz), 7,53 (dd, 1H, *J*=2,2, 8,6 Hz), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 2H), 7,0-7,1 (m, 1H), 6,82 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 6,3-6,4 (m, 1H), 5,3-5,4 (m, 1H), 4,9-5,0 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 3H) MS (m/z) 496$(M+H)^+$/	3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

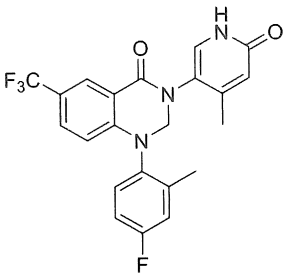
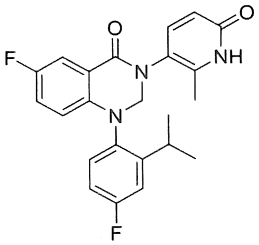
			498 $(M+3H)^+$	
165	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (CLOROFORM-d, 600MHz) δ:12,81 (br s, 1H), 7,93 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 7,37 (br d, *J*=9,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (dd, *J*=9,1, 2,9 Hz, 1H), 6,96 (t, *J*=8,1 Hz, 1H),6,49 (d, *J*=9,4 Hz, 1H), 4,56 - 5,51 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H) MS (m/z) 413 $(M+H)^+$	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
166	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ:11,71 - 12,03 (m, 1 H) 8,34 - 8,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 1 H) 6,41 - 6,53 (m, 1 H) 6,22 (dd, *J*=9,78, 2,93 Hz, 1 H) 5,56 (d, *J*=9,78 Hz, 0,6 H) 5,16 - 5,33 (m, 1 H) 4,90 - 4,99 (m, 0,6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,12 (d, *J*=3,91 Hz, 3 H) MS (m/z) 457,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril
167	6-clo-7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,76 (br s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36 (d, J=9,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J=9,78, 2,93 Hz, 1H), 7,22 (t, J= 73,36 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 6,20 (d, J-9,78 Hz, 1H), 6,16 - 6,01 (m, 1H), 5,57 - 4,74 (m, 2H), 2,24 (s,	6-clo-7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

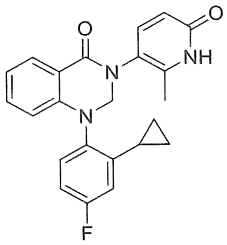
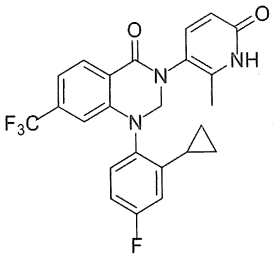
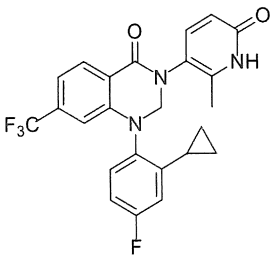
			3H), 2,10 (br s, 3H). MS (m/z) 464,3 $(M+H)^+$	
168	6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ: 11,78 (br s, 1H), 8,0-7,9 (m, 1H), 7,37 (d, *J*=9,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, *J*=2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,19-6,90 (m, 2H), 6,60-6,30 (m,1H), 6,20 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 5,50-4,80 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 3H). MS (m/z) 447,0/449,0 $(M+H)^+$	6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
169	3-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ :10,45 - 11,35 (m, 2 H) 8,02 - 8,12 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,80, 1,96 Hz, 1 H) 7,36 - 7,55 (m, 2 H) 7,31 (dd, *J*=9,54, 2,69 Hz, 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 6,30 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 4,89 - 5,39 (m, 2 H) 2,15 - 2,33 (m, 3 H). MS (m/z) 434,3 $(M+H)^+$	3-(4-amino-2-metoxypyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
170	6-clo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,84 (br s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,51 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 6,21 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,64 – 5,57 (m, 0,6H), 5,38 – 5,32 (m, 0,4H), 5,18 (dt, *J* = 5,1, 2,3 Hz, 0,4H), 4,95 (br d, *J* = 9,3 Hz, 0,6H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s,	6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril

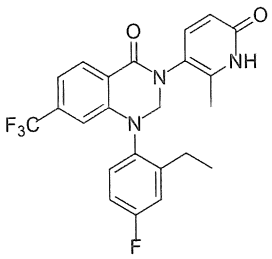
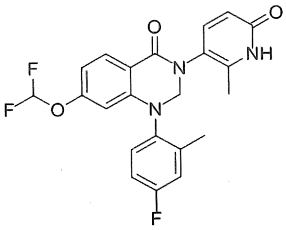
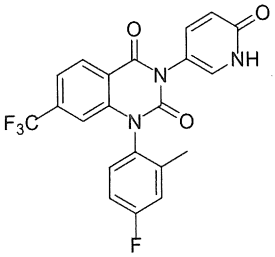
	carbonitril		3H). MS (m/z) 490,2 $(M+H)^+$	
171	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 – 11,78 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,22 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,56 (br d, J = 8,8 Hz, 0,6H), 5,29 (br d, J = 10,3 Hz, 0,4H), 5,17 (br s, 0,4H), 4,90 (br d, J = 9,3 Hz, 0,6H), 2,21 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 3H). MS (m/z) 424,2 $(M+H)^+$	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril
172	6-clo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,79 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,02 – 6,72 (m, 1H), 6,19 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,55 – 5,39 (m, 0,6H), 5,26 – 5,06 (m, 0,8H), 4,97-4,78 (m, 0,6H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (br s, 3H). MS (m/z) 489,1 $(M+H)^+$	6-clo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
173	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-4-oxo-1,2,3,4-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,41 – 7,26 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 5,51 – 5,43 (m, 0,6H), 5,25 – 5,14	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-4-oxo-1,2,3,4-

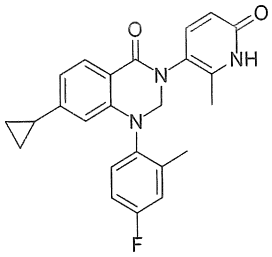
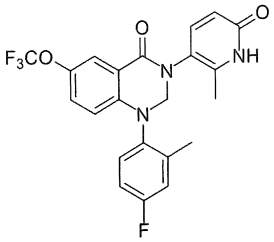
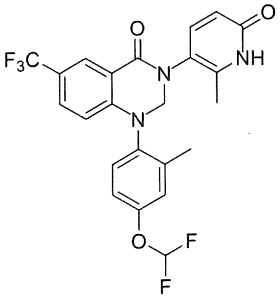
	tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		(m, 0,8H), 4,93 (dt, J = 7,9, 4,1 Hz, 0,6H), 2,24 (br s, 3H), 2,21 – 2,08 (m, 3H). MS (m/z) 424,1 $(M+H)^+$	tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
174	1-(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,83 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 9,3, 3,9 Hz, 1H), 6,27 – 6,17 (m, 1H), 5,66 (d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 5,43 (d, J = 10,3 Hz, 0,4H), 5,21 (d, J = 9,8 Hz, 0,4H), 5,00 (d, J = 9,3 Hz, 0,6H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (d, J = 3,9 Hz, 3H). MS (m/z) 483,3 $(M+H)^+$	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
175	1-(3-clo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,83 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 3H), 6,23 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 9,3 Hz, 0,6H), 5,38 (d, J = 9,8 Hz, 0,4H), 5,21 (d, J = 10,3 Hz, 0,4H), 4,97 (d, J = 9,3 Hz, 0,6H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS (m/z) 449,2 $(M+H)^+$	1-(3-clo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on

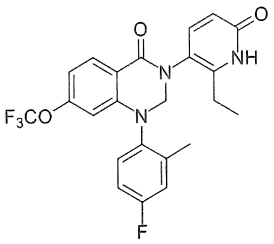
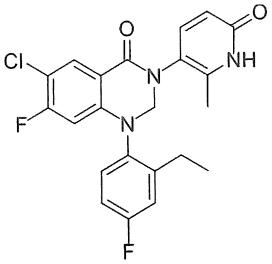
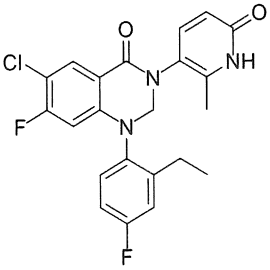
176	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11,90 – 11,75 (m, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 2H), 7,30 – 7,07 (m, 2H), 6,22 (br dd, *J* = 9,3, 5,9 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,6H), 5,38 (d, *J* = 9,8 Hz, 0,4H), 5,09 (d, *J* = 10,3 Hz, 0,4H), 4,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,6H), 2,56 (ddd, *J* = 15,4, 7,8, 3,2 Hz, 2H), 2,14 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 1,14 (td, *J* = 7,6, 5,4 Hz, 3H). MS (m/z) 447,3 (M+H)$^+$	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
177	1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11,84 (br s, 1H), 8,67 – 8,56 (m, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,32 – 7,18 (m, 1H), 6,29 – 6,11 (m, 1H), 5,61 (br d, *J* = 9,8 Hz, 0,6H), 5,36 (br d, *J* = 9,3 Hz, 0,4H), 5,19 (br d, *J* = 9,8 Hz, 0,41H), 4,95 (d, *J* = 9,8 Hz, 0,6H), 2,21 – 2,06 (m, 6H). MS (m/z) 451,3 (M+H)$^+$	1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
178	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11,80 (br s, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 3H), 7,27 – 7,16 (m, 1H), 6,39 –	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-

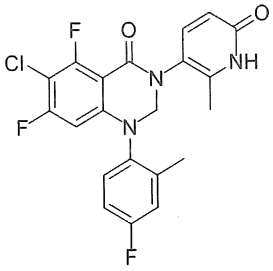
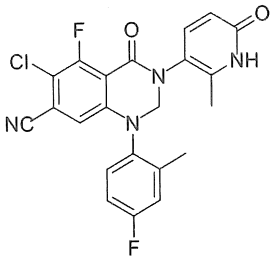
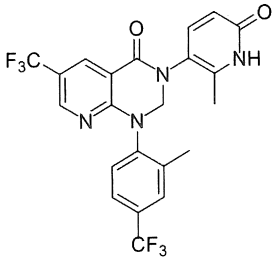
	2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		6,25 (m, 1H), 6,25 – 6,16 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,6H), 5,28 (d, *J* = 10,3 Hz, 0,4H), 4,98 (d, *J* = 10,3 Hz, 0,4H), 4,71 (d, *J* = 9,8 Hz 0,6H), 3,23 – 3,02 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,23 – 1,10 (m, 6H). MS (m/z) 460,2 $(M+H)^+$	2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
179	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,56 (br s, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,19 (br d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,42 – 6,29 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,54 (br d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 5,24 – 5,09 (m, 0,8H), 4,81 (br d, J = 9,3 Hz, 0,6H), 2,30 – 2,19 (m, 3H), 2,05 (s, 3H). MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
180	6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,81 (br. s., 1 H), 7,56 (dd, *J*=8,80, 2,45 Hz, 1 H), 7,36 - 7,11 (m, 5 H), 6,28-6,15 (m, 2 H), 5,41 - 4,62 (m, 2 H), 3,25 - 3,10 (m, 1 H), 2,12 (s, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 1,19 - 1,11 (m, 6 H). MS (m/z) 410,4 $(M+H)^+$	6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

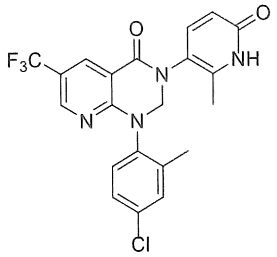
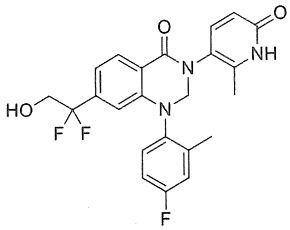
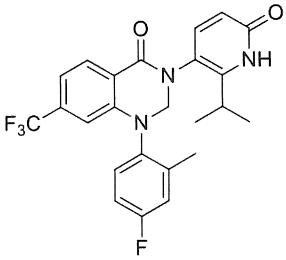
181	1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,75 (br. s., 1 H), 7,85 (d, J=7,58 Hz, 1 H), 7,37 - 7,28 (m, 3 H), 7,09 (br. s., 1 H), 6,94 - 6,85 (m, 2 H), 6,35 - 6,17 (m, 2 H), 5,43 - 4,69 (m, 2 H), 2,12 (br. s., 2 H), 2,06 (br. s., 2 H), 0,96 - 0,70 (m, 4 H). MS (m/z) 390,2 (M+H)$^+$	1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
182	1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,78 (br. s., 1 H), 8,05 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,42-7,37 (m, 2 H), 7,22 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=8,07 Hz, 1 H), 6,92-6,88 (m, 1 H), 6,43 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 6,20 (d, J=9,29 Hz, 1 H), 5,56-4,82 (m, 2 H), 2,11 (s, 3 H), 1,98 (quin, J=6,48 Hz, 1 H), 0,95-0,67 (m, 4 H). MS (m/z) 458,3 (M+H)$^+$	1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
183	5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,76 (br. s., 1 H) 7,35-7,26 (m, 4 H) 7,16-7,12 (m, 1 H) 6,71 (dd, *J*=11,00, 8,31 Hz, 1 H) 6,17 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H) 6,04 (br. s., 1 H) 5,33-4,73 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,08 (br. s., 3 H). MS (m/z) 382,3 (M+H)$^+$	5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

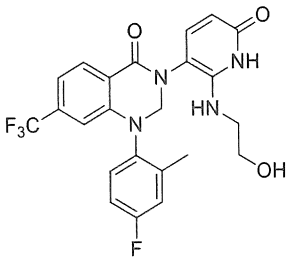
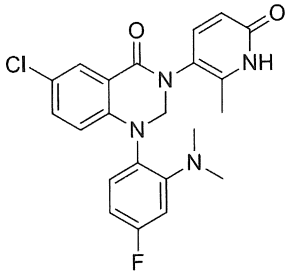
184	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,79 (br. s., 1 H), 8,06 (d, J=8,07 Hz, 1 H), 7,42-7,32 (m, 3 H), 7,22 (d, J=7,82 Hz, 2 H), 6,36-6,18 (m, 2 H), 5,54-4,71 (m, 2 H), 2,61-2,55 (m, 2 H), 2,11-2,09 (m, 3 H), 1,13 (q, J=7,58 Hz, 3 H). MS (m/z) 446,3 (M+H)$^+$	1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
185	7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,76 (br. s., 1 H), 7,90 (d, *J*=8,56 Hz, 1 H), 7,40-7,04 (m, 5 H), 6,71 (dd, *J*=8,56, 1,96 Hz, 1 H), 6,18 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H), 5,81 (br. s., 1 H), 5,44-4,69 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H) 2,09 (br. s., 3 H). MS (m/z) 430,3 (M+H)$^+$	7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
186	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,79 (br. s., 1 H) 8,35 (d, J=8,28 Hz, 1 H) 7,69-7,67 (m, 1 H) 7,56 (d, J=2,51 Hz, 1 H) 7,47-7,39 (m, 3 H) 7,30 (td, J=8,47, 2,89 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 6,42 (d, J=9,54 Hz, 1 H) 2,12 (s, 3 H). MS (m/z) 432,2 (M+H)$^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion

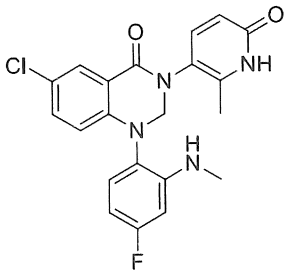
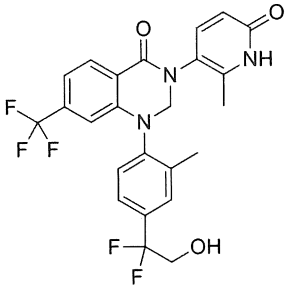
187	7-xyclopropyl-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,73 (br. s., 1H), 7,73 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 1H), 6,56 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 6,16 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 5,96 (br. s., 1H), 5,33-4,64 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (br. s., 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 0,90 (dd, *J*=8,31, 1,96 Hz, 2H), 0,56 (d, *J*=3,18 Hz, 2H). MS (m/z) 404,3 (M+H)$^+$	7-xyclopropyl-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
188	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,77 (br. s., 1H), 7,72 (d, *J*=1,96 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,16 (t, *J*=6,60 Hz, 1H), 6,28 (br. s., 1H), 6,18 (d, *J*=9,29 Hz, 1H), 5,43-4,73 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (br. s., 3H). MS (m/z) 448,3 (M+H)$^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
189	1-(4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,79 (br s, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,48-7,11 (m, 5H), 6,37-6,30 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,52-4,77 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (br s, 3H). MS (m/z) 480,3 (M+H)$^+$	1-(4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

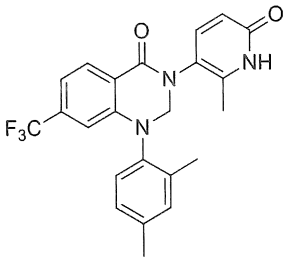
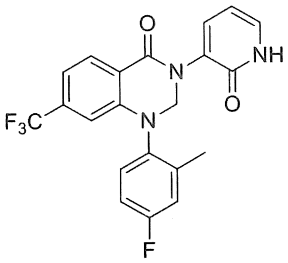
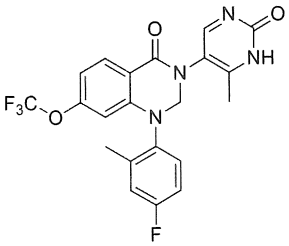
190	3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,74 (br s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,19 (br, s, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,07-5,96 (m, 1H), 5,57-4,65 (m, 2H), 2,42 (br, s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (m/z) 462,3 $(M+H)^+$	3-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
191	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (br s, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,20-6,04 (m, 2H), 5,49-4,67 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 3H), 1,14 (q, J = 7,8 Hz, 3H). MS (m/z) 430,2 $(M+H)^+$	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
192	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,80 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,4-7,31 (m, 3H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 6,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,50-4,74 (m, 2H), 2,58 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,09 (br d, J = 12,2 Hz, 3H), 1,14 (q, J = 7,5 Hz, 3H). MS (m/z) 437,3 $(M+H)^+$	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril

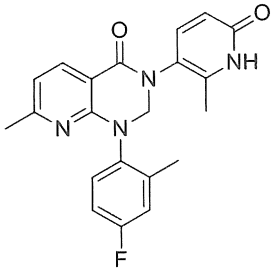
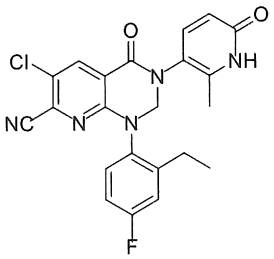
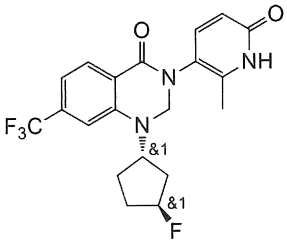
193	6-clo-5,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,77 (br s, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,18 (br s, 1H), 6,18 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,12-6,02 (m, 1H), 5,37-4,79 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (br d, *J* = 10,3 Hz, 3H). MS (m/z) 434,3 (M+H)$^+$	6-clo-5,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
194	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,78 (br s, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,17 (br s, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,6-4,87 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (br d, *J* = 14,7 Hz, 3H). MS (m/z) 441,3 (M+H)$^+$	6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
195	1-(2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,76 (br s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,56 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 6,22 (br d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,71-5,00 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS (m/z) 483,3 (M+H)$^+$	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on

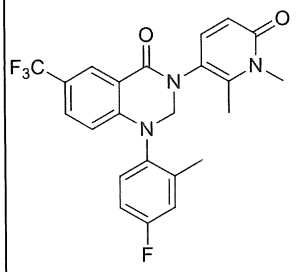
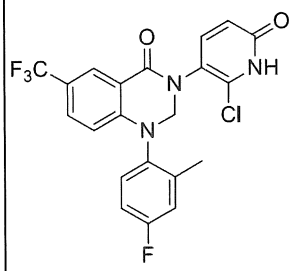
196	1-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,82 (br s, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 6,22 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,63-4,91 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (br s, 3H). MS (m/z) 449,3 $(M+H)^+$	1-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
197	7-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,74 (br s, 1 H), 7,96 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H), 7,43 - 7,25 (m, 3 H), 7,25 - 7,11 (m, 1 H), 7,11 - 7,01 (m, 1 H), 6,30 (br s, 1 H), 6,19 (d, *J*=9,54 Hz, 1 H), 5,56 (t, *J*=6,36 Hz, 1 H), 5,44 (br s, 0,5 H), 5,08 (br s, 1 H), 4,74 (br s, 0,5 H), 3,74 (td, *J*=13,94, 6,36 Hz, 2H), 2,23 (s, 3 H),2,10 (s, 3 H). MS (m/z) 444,2 $(M+H)^+$	7-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
198	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,55 (br s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 3H), 7,28 - 7,06 (m, 2H), 6,59 - 6,12 (m, 2H), 5,55 (br d, *J* = 7,8 Hz, 0,6H), 5,23 - 4,96 (m, 0,8H), 4,68 (br d, *J* = 8,3 Hz, 0,6H), 3,18 - 2,87 (m, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 3H), 1,24 - 0,97 (m, 6H)	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-isopropyl-6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

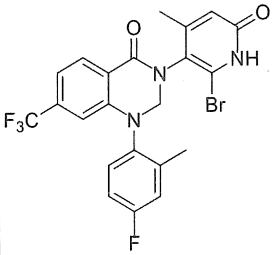
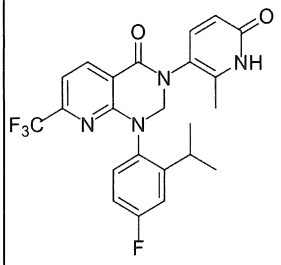
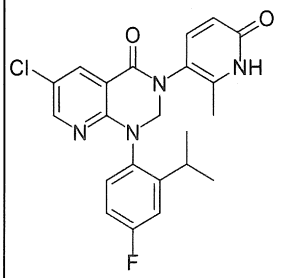
			MS (m/z) 460,1 $(M+H)^+$	
199	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-((2-hydroxyetyl)amino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (br dd, *J* = 2,9, 9,8 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 -7,20 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,30 - 5,91 (m, 1H), 5,74 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,32 (br s, 0,6H), 5,04 (br s, 0,8H), 4,68 (br s, 0,6H), 3,47 (t, *J*= 4, 1H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,34 - 3,23 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 3H) MS (m/z) 477,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-((2-hydroxyetyl)amino)-6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
200	6-clo-1-(2-(dimetylamino)-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,75 (br s, 1H), 7,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (br dd, *J* = 2,2, 9,0 Hz, 1H), 7,31 (br d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,67 - 6,35 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,03 (m, 1H), 5,03 - 4,66 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,08 (s, 3H). MS (m/z) 427,2 $(M+H)^+$	6-clo-1-(2-(dimetylamino)-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

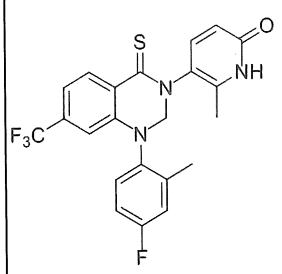
201	6-clo-1-(4-flo-2-(metylamino)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,74 (br s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,5H), 7,37 (dd, *J* = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,5H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 6,45 (dd, *J* = 2,4, 11,7 Hz, 1H), 6,43 - 6,35 (m, 1H) 6,31 - 6,14 (m, 2H), 6,08 (br d, *J* = 3,9 Hz, 0,5H), 5,92 (br d, *J* = 3,4 Hz, 0,5H), 5,28 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,5H), 5,14 (d, *J* = 9,8 Hz, 0,5H), 4,69 (d, *J* = 9,8 Hz, 0,5H), 4,56 (d, *J* = 9,3 Hz, 0,5H), 2,74 - 2,64 (m, 3H), 2,13 (d, 1,5H, *J* = 42,06 Hz, 3H). MS (m/z) 413,3 $(M+H)^+$	6-clo-1-(4-flo-2-(metylamino)phenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
202	1-(4-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,79 (br s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,50 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,44 (br s, 1H), 6,19 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,83 - 4,76 (m, 2H), 3,90 (t, *J* = 13,9 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (br s, 3H). MS (m/z) 494,3 $(M+H)^+$	1-(4-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

203	1-(2,4-dimetylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,79 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 3H), 6,44 - 6,30 (m, 1H), 6,20 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,65 - 4,64 (m, 2H), 2,36 - 2,31 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (br s, 3H). MS (m/z) 428,3 (M+H)$^+$	1-(2,4-dimetylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
204	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 12,01 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,3, 2,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,38 – 6,35 (m, 1H), 6,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,34 (br s, 1H), 4,91 (br s, 1H), 2,25 (s, 3H) MS (m/z) 418,2 (M+H)$^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
205	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 12,07 (br s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 7,99 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,32 (dd, J= 9,8, 2,9 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,12-5,95 (m, 1H), 5,60-4,75 (m, 2H), 2,24 (br s, 3H), 2,18 (br s, 3H). MS (m/z) 449,0	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

			$(M+H)^+$	
206	1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,77 (br s, 1H), 8,04 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,38 (br d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=5,9, 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd,*J*=2,9, 9,8 Hz, 1H), 7,09 (dt, *J*=3,2, 8,4 Hz, 1H), 6,8-6,8 (m, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,19 (br d, *J*=9,8 Hz, 1H), 5,3-5,6 (m, 1H), 4,7-4,9 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). MS (m/z) 379,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-metyl-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
207	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,85 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H, *J*=2,4, 9,8 Hz), 7,18 (dt, 1H, *J*=2,9, 8,6 Hz), 6,22 (dd, 1H, *J*=4,6, 9,6 Hz), 5,59 (d, 0,6H, *J*=9,8 Hz), 5,34 (d, 0,4H, *J*=10,3 Hz), 5,09 (d, 0,4H, *J*=10,3 Hz), 4,86 (d, 0,6H, *J*=9,8 Hz), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,12 (d, 3H, *J*=10,8 Hz), 0,9-1,2 (m, 3H) MS (m/z) 438,3 $(M+H)^+$	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril
208	1-((1S,3S)-3-floxyclopentyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-		^{1}H NMR (MetanoL-d_4) δ: 7,88-8,21 (m, 1H), 7,53 (br d, J=9,3 Hz, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,13-7,28 (m, 1H), 6,46 (dd, J=9,5, 3,2 Hz, 1H), 5,28 (br s, 1H),	1-((1S,3S)-3-floxyclopentyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-

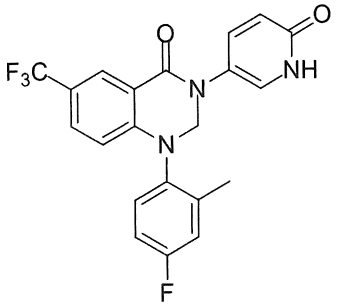
	2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 1-((1R,3R)-3-floxyclopentyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on Được thử nghiệm trong phần phân tích ở dạng hỗn hợp 50/50 của hai hợp chất		5,15 (br s, 1H), 4,73-4,85 (m, 2H), 4,49-4,70 (m, 1H), 2,21-2,35 (m, 5H), 1,94-2,13 (m, 3H), 1,72-1,83 (m, 1H). MS (m/z) 410,4 $(M+H)^+$	2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on 1-((1R,3R)-3-floxyclopentyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
209	3-(1,2-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,09 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 1H). 6,23 - 6,45 (m, 2H), 5,55 (br d, J=10,27 Hz, 1H), 5,06 - 5,24 (m, 1H), 4,72 (d, J=9,29 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS (m/z) 446,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
210	3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,76 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,84 (br d, J=7,34 Hz, 1H), 7,58 - 7,75 (m, 1H), 7,37 - 7,55 (m, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,00 - 7,27 (m,	3-(2-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-

	dihydroquinazolin-4(1H)-on		1H), 6,73 (br d, J=8,31 Hz, 1H), 6,27 - 6,51 (m, 1H), 5,44 - 5,68 (m, 1H), 4,75 - 5,03 (m, 1H), 2,25 (s, 3H). MS (m/z) 452,3 $(M+H)^+$	dihydroquinazolin-4(1H)-on
211	3-(2-bromo-4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,67 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,34 - 7,15 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,57 - 5,43 (m, 1H), 5,04 - 4,83 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 6H) MS (m/z) 509,8 $(M)^+$	3-(2-bromo-6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
212	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,83 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,26 (m, 4H), 7,19 - 7,09 (m, 1H), 6,30 - 6,14 (m, 1H), 5,64 (d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 5,29 (d, J = 9,8 Hz, 0,4H), 5,13 (d, J = 9,8 Hz, 0,4H), 4,84 (d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 3,12 - 2,91 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 3H), 1,22 - 1,03 (m, 6H). MS (m/z) 461,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
213	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,81 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 7,20 - 7,03 (m, 1H), 6,22 (br	6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-

	dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 5,28 (d, J = 10,3 Hz, 0,4H), 5,02 (d, J = 10,3 Hz, 0,4H), 4,76 (d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 3,15 - 2,97 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 3H), 1,20 - 1,07 (m, 6H). MS (m/z) 427,3 $(M+H)^+$	dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
214	5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-thioxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,87 - 11,78 (m, 1H), 8,56 - 8,50 (m, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,57 - 6,40 (m, 1H), 6,26 - 6,18 (m, 1H), 5,48 - 5,28 (m, 1H), 5,24 - 5,05 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 3H). MS (m/z) 448,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-thion

Ví dụ 215

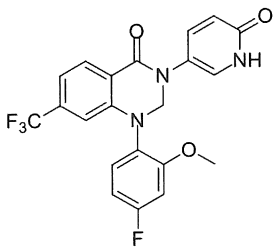
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

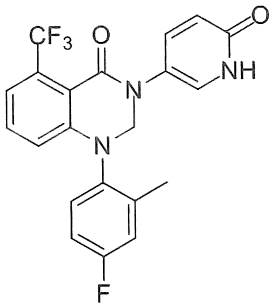
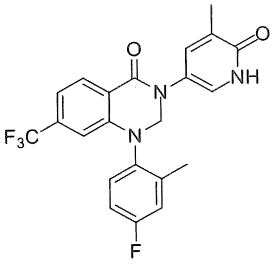
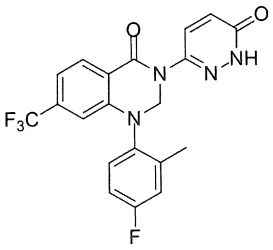


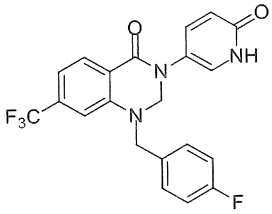
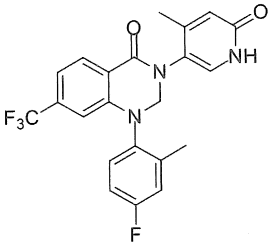
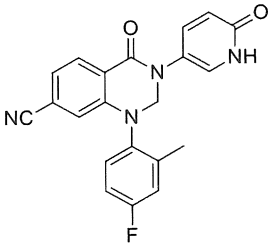
Dung dịch đang khuấy của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (110 mg, 0,255 mmol) trong DMF (10

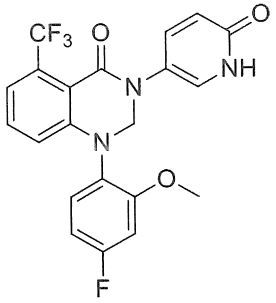
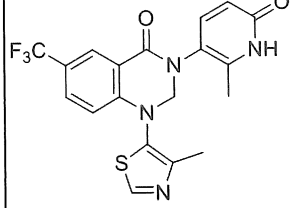
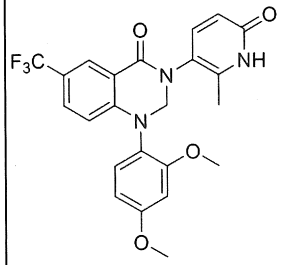
mL) được bổ sung axit 4-metylbenzensulfonic hydrat (340 mg, 1,785 mmol) sau đó là lithi clorua (76 mg, 1,785 mmol) tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120°C trong 16 giờ và sau đó được làm nguội xuống 25°C. Phản ứng được dừng bằng nước đá (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất lỏng màu nâu đậm tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột SNAP 10 g, 0-5% MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (84 mg, 0,197 mmol, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,75 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 2,80, 9,60 Hz, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 3,20, 9,80 Hz, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H), 6,32-6,34 (m, 2H), 5,41 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 2,23 (s, 1H). MS (m/z) 417,9 $(M+H)^+$.

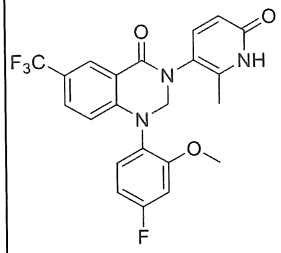
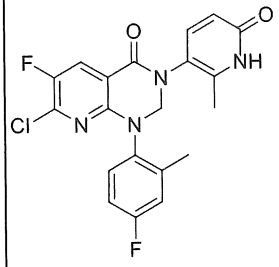
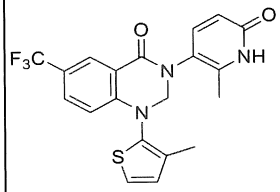
Ví dụ 216-239 được điều chế từ chất trung gian được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 215.

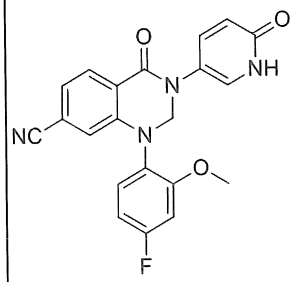
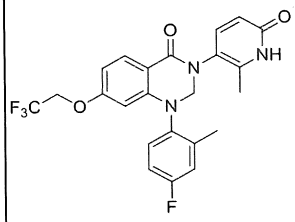
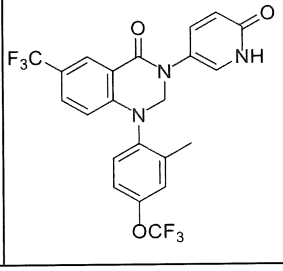
Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Chất trung gian
216	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,74 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 3,20, 9,60 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 6,00, 8,60 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 0,80, 8,20 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,80, 11,20 Hz, 1H), 6,89-6,89 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,35 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

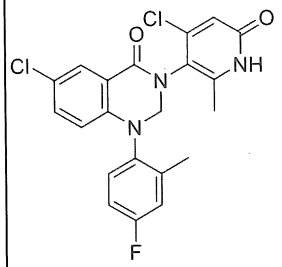
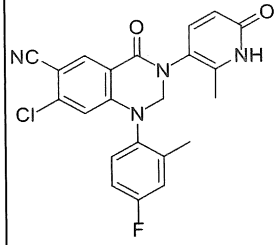
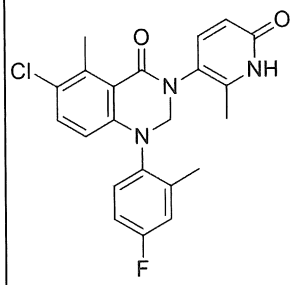
217	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,70 (s, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 2,80, 9,60 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,28-7,29 (m, 2H), 7,12-7,12 (m, 1H), 6,64 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H). MS (m/z) 417,9 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
218	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,66 (br. s., 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,33 (dd, J = 9,7, 2,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,35 (br. s., 1H), 5,03 (br. s., 1H), 2,23 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). MS (m/z) 431,9 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-5-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
219	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12,89 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,8, 3,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,50 (br. s., 1H), 5,28 (br. s., 1H), 2,19 (s, 3H). MS (m/z) 419,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

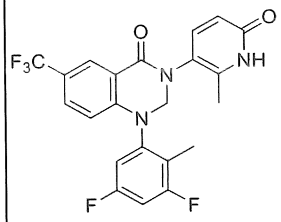
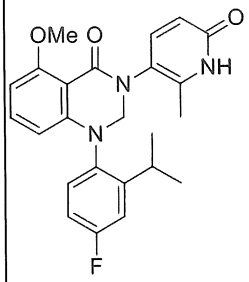
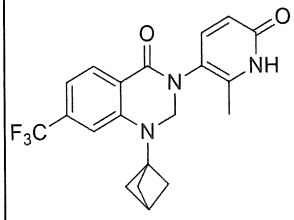
220	1-(4-flobenzyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,73 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,41-7,42 (m, 3H), 7,14-7,16 (m, 4H), 6,37 (dd, J = 0,40, 9,60 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,73 (s, 2H). MS (m/z) 418,0 $(M+H)^+$	1-(4-flobenzyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
221	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,58 (br. s., 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 6,51 - 6,29 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,52 (br. s., 0,5H), 5,16 (br. s., 1H), 4,80 (br. s., 0,5H), 2,22 (br. s., 3H), 2,03 (br. s., 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
222	1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,73 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,60, 8,80 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,19 - 7,18 (m, 1H), 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,23 (s, 3H). MS (m/z) 375,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril

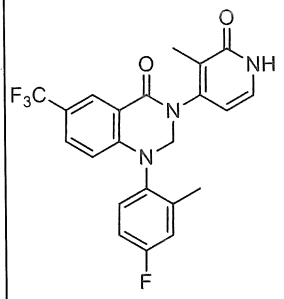
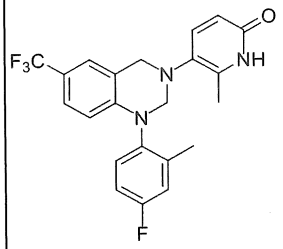
223	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,72 (s, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 2,80, 10,80 Hz, 1H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,74-6,76 (m, 1H), 6,33 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,78 (s, 3H). MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
224	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-metylthiazol-5-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ:11,80 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,80, 2,00 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,60 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). MS (m/z) 420,8 $(M)^+$	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-metylthiazol-5-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
225	1-(2,4-dimetoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11,77 (br s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,26 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,81 (br d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z) 460,3	1-(2,4-dimetoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

			$(M+H)^+$	
226	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 – 11,71 (m, 1H), 8,08 – 8,04 (m, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,29 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,96 – 4,91 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) MS (m/z) 448,2 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
227	7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 3,0, 9,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,20 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,59 - 4,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 417 $(M+H)^+$	7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on
228	3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(3-metylthiophen-2-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,81 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,60, 8,80 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,00 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 5,60 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 9,60 Hz, 1H), 2,14 (s,	3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(3-metylthiophen-2-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

			3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 419,8 $(M+H)^+$	
229	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,76 (br s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 6,4, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,8, 11,2 Hz, 1H), 6,89 (td, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). MS (m/z) 391,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
230	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(2,2,2-trifloetoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ:11,75 (br s, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,83 - 5,64 (m, 1H), 5,38 (br s, 0,6H), 5,11 - 4,91 (m, 0,8H), 4,76 - 4,60 (m, 2,6H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (br s, 3H). MS (m/z) 462,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(2,2,2-trifloetoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
231	1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,75 (br s, 1H), 8,09 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,00 Hz, 8,80 Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 1H),	3-(6-metoxypyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-6-(triflometyl)-

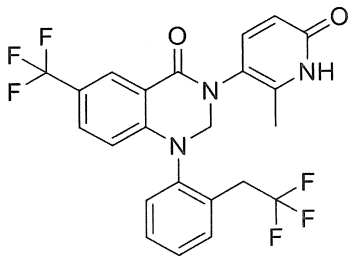
	2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		6,38-6,35 (m, 2H), 5,43 (br s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 2,25 (s, 3H). MS (m/z) 483,8 $(M)^+$	2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
232	6-clo-3-(4-clo-2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12,08 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,80 Hz, 1H), 7,42-7,27 (m, 3H), 7,16 (t, J = 8,40 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,26-6,25 (m, 1H), 5,40-4,79 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (d, J = 15,20 Hz, 3H). MS (m/z) 432,0 $(M+H)^+$	6-clo-3-(4-clo-6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
233	7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril		1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,79 (s, 1H), 8,47-8,24 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,32-6,22 (m, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 5,54-4,83 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 422,8 $(M)^+$	7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril
234	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ:11,75 (br s, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 6,17 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 5,28 – 4,70 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (br s, 3H). MS (m/z) 412,0 $(M+H)^+$	6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-5-metyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

235	1-(3,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,80 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,00, 8,60 Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 6,66 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 10,00 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 10,00 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). MS (m/z) 450,0 (M+H)$^+$	1-(3,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
236	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-5-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ:11,72 (br s, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 4H), 7,13 (td, *J* = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 17,9, 8,2 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 0,6H), 5,06 (d, *J* = 10,6 Hz, 0,4H), 4,75 (d, *J* = 10,6 Hz, 0,4H), 4,58 (d, *J* = 9,9 Hz, 0,6H), 3,79 (s, 3H), 3,24 – 3,05 (m, 1H), 2,09 (d, *J* = 9,1 Hz, 3H), 1,19 - 1,09 (m, 6H). MS (m/z) 422,2 (M+H)$^+$	1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-5-metoxy-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
237	1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazo		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11,83 (br s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 6,22 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,79 - 4,71 (m, 1H), 2,53 (br s, 1H), 2,12 (s, 6H), 2,09 (s, 3H)	1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

	lin-4(1H)-on		MS (m/z) 390,2 $(M+H)^+$	
238	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,66 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,40, 8,80 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 5,20, 8,60 Hz, 1H), 7,29- 7,33 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 1H), 6,38 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 5,54 (br s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,86 (s, 3H) MS (m/z) 431,8 $(M)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
239	5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2(1H)-on		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,57 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,3-7,09 (m, 5H), 6,12-6,08 (m, 2H), 4,60 (d, J = 11,20 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 16,80 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). MS (m/z) 418,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin

Ví dụ 240

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

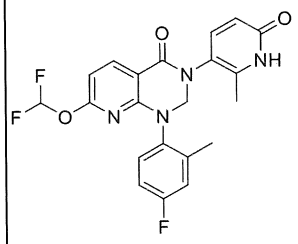


Huyền phù được khuấy của 3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-(2,2,2-

trifloetyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (11 mg, 0,022 mmol) và pyridin-1-ium bromua (35,5 mg, 0,222 mmol) trong pyridin (1 mL) được gia nhiệt trong lọ được bịt kín tại 105°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 130°C dưới sự chiếu xạ vi sóng trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô một phần dưới dòng hơi nitơ và cặn được tách phần giữa nước và EtOAc. Chất chiết hữu cơ được làm khô bằng cách lọc qua thủy tinh frit kỵ nước và được cô dưới dòng hơi nitơ. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng formic MDAP để thu được sản phẩm tiêu đề, 4 mg (8,41 μmol, hiệu suất 37%).

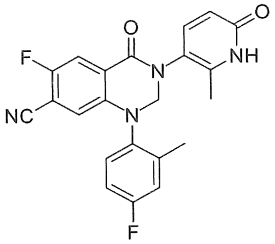
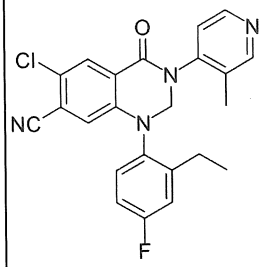
MS (m/z) 482 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 - 8,02 (br s, 1H), 7,67 - 7,46 (m, 4H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 6,50 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 5,51 - 5,30 (m, 1H), 4,81 - 4,58 (m, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 1H), 3,46 - 3,32 (m, 1H), 2,35 (s, 3H)

Ví dụ 241 được điều chế từ chất trung gian được chỉ rõ bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 240.

Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Chất trung gian
241	7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :12,92 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,09- 7,18 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 2,7, 9,1 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 1H), 6,92 (t, J = 72,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,47 - 4,64 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS (m/z) 431,0 $(M+H)^+$	7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on

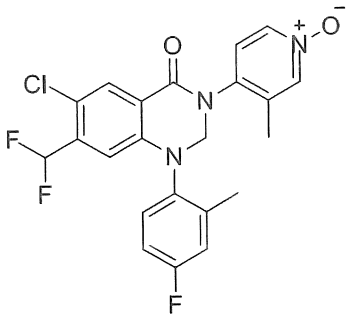
Ví dụ 242-243 được điều chế từ chất trung gian được chỉ ra bằng các phương

pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 795

Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Chất trung gian
242	6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,72 (br. s., 1H), 7,83 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,15 (t, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 6,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,39-4,81 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (br. s., 3H). MS (m/z) 407,3 $(M+H)^+$	6,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
243	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,54 (s, 1H), 8,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,20 (dt, J = 2,9, 8,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,05 (br s, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (m/z) 421,3 $(M+H)^+$	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

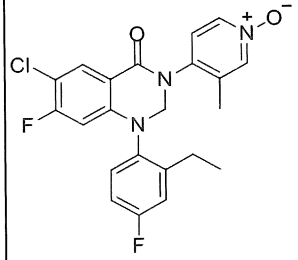
Ví dụ 244

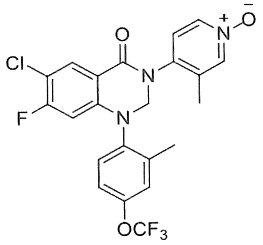
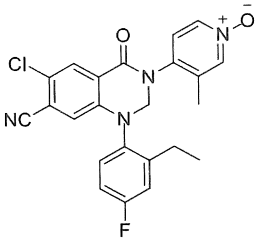
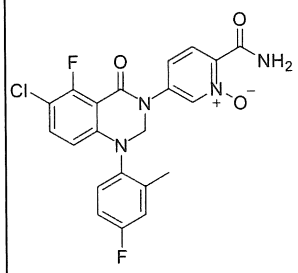
4-(6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit

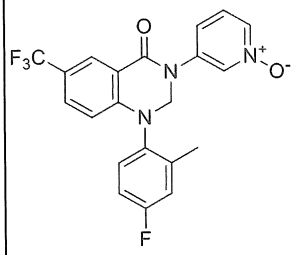
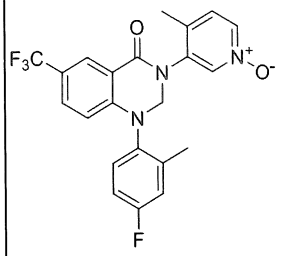
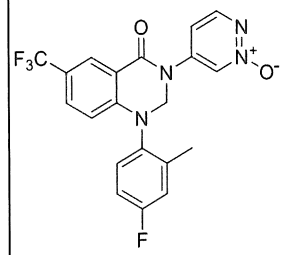


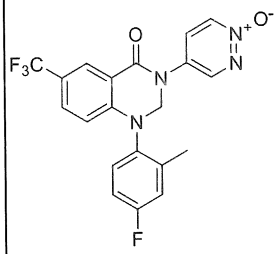
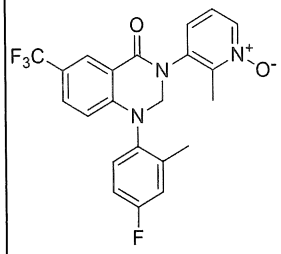
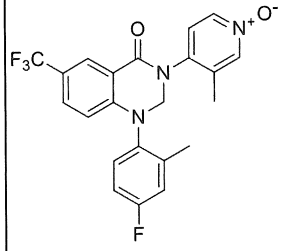
Dung dịch của 6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (62,8 mg, 0,145 mmol) trong DCM (1 mL) tại 0°C được bổ sung mCPBA (50,2 mg, 0,291 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ này trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM, được rửa bằng bicacbonat bão hòa, được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0-10% MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (47,7 mg, 0,104 mmol, hiệu suất 71,8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,30 - 8,24 (m, 1 H), 8,14 (dd, *J*=6,85, 1,96 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,43 - 7,35 (m, 2 H), 7,32 (dd, *J*=9,78, 2,93 Hz, 1 H), 7,19 (td, *J*=8,56, 2,93 Hz, 1 H), 7,13 (t, J= 53,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1 H), 5,76-4,99 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H). MS (m/z) 448,3 $(M+H)^+$.

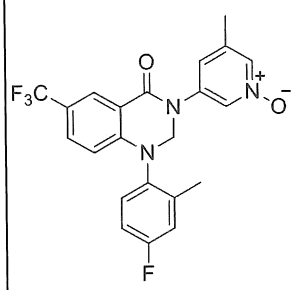
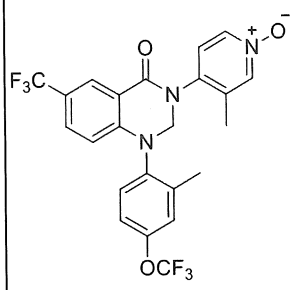
Ví dụ 245-256 được điều chế từ pyridin được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 244

Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Pyridin
245	4-(6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,26 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,16 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H), 4,96 (br s, 1H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

			(m/z) 430,3 $(M+H)^+$	
246	4-(6-clo-7-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,31-6,28 (m, 1H), 5,44-5,11 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). MS (m/z) 482,2 $(M+H)^+$	6-clo-7-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
247	4-(6-clo-7-xyano-1-(2-etyl-4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,27 (s, 1H), 8,14 (dd, *J* = 2,4, 6,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,79 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,03 (br s, 1H), 2,58 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (m/z) 437,3 $(M+H)^+$	6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril
248	2-carbamoyl-5-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,15 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24-8,19 (m, 2H), 7,63 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 7,6, 9,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 5,6, 8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 2,9, 9,8 Hz, 1H), 7,17 (dt, *J* = 2,9, 8,6 Hz, 1H), 6,16 (dd, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 2,21 (s,	5-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)picolinamit

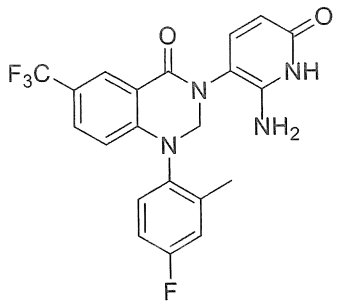
			3H). MS (m/z) 445,3 $(M+H)^+$	
249	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,38 - 8,47 (m, 1H) 8,10 - 8,20 (m, 2H) 7,62 - 7,72 (m, 1H) 7,40 - 7,50 (m, 3H) 7,30 - 7,36 (m, 1H) 7,16 - 7,26 (m, 1H) 6,36 - 6,44 (m, 1H) 5,50 - 5,60 (m, 1H) 5,21 - 5,34 (m, 1H) 2,17 - 2,27 (m, 3H). MS (m/z) 418,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
250	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-4-metylpyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,30 - 8,42 (m, 1H) 8,06 - 8,18 (m, 2H) 7,69 (dd, J=8,80, 2,45 Hz, 1H) 7,29 - 7,47 (m, 3H) 7,21 (br t, J=7,09 Hz, 1H) 6,31 - 6,48 (m, 1H) 4,86 - 5,70 (m, 2H) 2,14 - 2,28 (m, 6H) MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
251	5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridazin 1-oxit		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,62-8,69 (m, 1H), 8,50-8,60 (m, 1H), 8,14-8,21 (m, 1H), 7,67-7,76 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 6,38-6,44 (m, 1H), 5,54-5,62 (m, 1H), 5,36-5,45 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 3H) MS (m/z) 419,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

252	4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridazin 1-oxit		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,73-8,80 (m, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H), 8,13-8,18 (m, 1H), 7,94-8,02 (m, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 6,39 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,52-5,66 (m, 1H), 5,32-5,41 (m, 1H), 2,22 (s, 3H) MS (m/z) 419,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
253	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-2-metylpyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 8,40 (d, *J*=0,98 Hz, 1H) 8,12 - 8,36 (m, 1H) 7,56 (dd, *J*=8,31, 1,96 Hz, 1H) 7,19 - 7,25 (m, 2H) 7,10 - 7,18 (m, 1H) 7,01 - 7,10 (m, 1H) 6,34 - 6,48 (m, 1H) 5,44 - 5,58 (m, 1H) 5,04 - 5,20 (m, 1H) 4,65 - 4,77 (m, 1H) 2,44 - 2,56 (m, 3H) 2,24 - 2,36 (m, 3H). MS (m/z) 432,1 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
254	4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,39 (d, J=1,96 Hz, 1H), 8,18 (d, J=1,47 Hz, 1H), 8,12 (dd, J=6,60, 1,71 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 3H), 7,05 (td, J=8,07, 2,93 Hz, 1H), 6,41 (d, J=8,80 Hz, 1H), 5,34 (br dd, J=6,85, 4,89 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

			MS (m/z) 432,4 $(M+H)^+$	
255	3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-5-metylpyridin 1-oxit		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,31 - 8,47 (m, 1H) 8,03 - 8,21 (m, 1H) 7,90 - 8,03 (m, 1H) 7,45 - 7,60 (m, 1H) 7,25 - 7,28 (m, 1H) 7,16 - 7,22 (m, 1H) 7,10 - 7,14 (m, 1H) 6,98 - 7,09 (m, 1H) 6,33 - 6,48 (m, 1H) 5,31 - 5,40 (m, 1H) 5,01 - 5,13 (m, 1H) 2,34 - 2,39 (m, 3H), 2,26 - 2,30 (m, 3H). MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
256	3-metyl-4-(1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,27 (d, J = 1,20 Hz, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,43 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,10 (br s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). MS (m/z) 498,1 $(M+H)^+$	1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Ví dụ 257

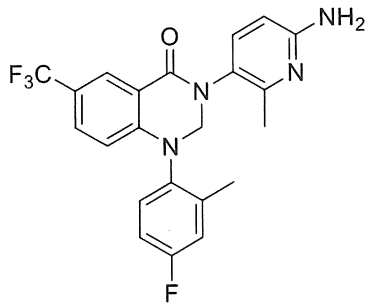
3-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)axetamit (42,32 mg, 0,089 mmol) được hòa tan trong amoniac 7N trong MeOH (2,00 mL, 14,00 mmol) trong lọ phản ứng vi sóng 10 ml. Lọ này được bịt kín và được gia nhiệt đến 60°C. Dung môi được cô và cặn được tinh chế bằng MDAP (cột XSELECT CSH C18 (150 mm x 30 mm) 5μm, A = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong nước, B = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong axetonitril, 30-99% B, thời gian gradien 3-17 phút) để thu được hợp chất tiêu đề (28,5 mg, 0,066 mmol, hiệu suất 74%). MS (m/z) 489 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ: 10,5-10,7 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, *J*=2,0, 8,8 Hz), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H, *J*=2,9, 9,8 Hz), 7,1-7,2 (m, 2H), 6,28 (d, 1H, *J*=8,8 Hz), 5,9-6,0 (m, 2H), 5,50 (br d, 1H, *J*=7,8 Hz), 5,1-5,3 (m, 1H), 4,7-5,0 (m, 1H), 2,2-2,3 (m, 3H).

Ví dụ 258

3-(6-Amino-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

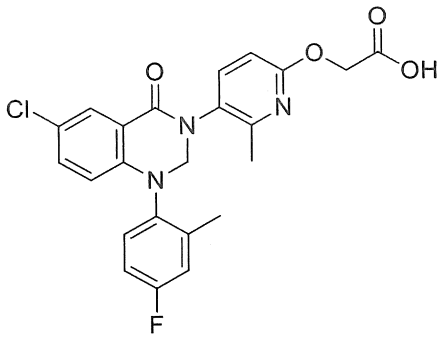


Hỗn hợp của N-(5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2-yl)axetamit (186 mg, 0,394 mmol) trong metanol (2 mL) được bổ sung vào natri methoxit (25% trong MeOH, 3 mL, 12,65

mmol) trong ống bịt kín 10 ml. Ống này được gia nhiệt đến 70°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng MDAP (cột XSELECT CSH C18 (150 mm x 30 mm) 5μm, A = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong nước, B = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong axetonitril, 5-35% B, thời gian gradien 3-12 phút) để thu được hợp chất tiêu đề (48 mg, 0,112 mmol, hiệu suất 28,3%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,14 - 8,05 (m, 1 H), 7,65 (dd, *J*=8,31, 1,96 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,80, 5,38 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (br s, 1 H), 6,26-6,40 (m, 2H), 6,04 (s, 2 H), 5,65-4,65 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H). MS (m/z) 431,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 259

Axit 2-((5-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2-yl)oxy)axetic



Bước 1: Eetyl 2-((5-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2-yl)oxy)axetat

Dung dịch của 6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (200 mg, 0,503 mmol) trong DMF (3,00 mL) được bổ sung natri hydrua (60% khối lượng trong dầu khoáng) (30,2 mg, 0,754 mmol) tại 0°C. Sau 1 giờ, etyl 2-bromoaxetat (0,100 mL, 0,905 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được dừng bằng dung dịch NH_4Cl nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua $MgSO_4$ khan và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, các cột nhanh hiệu năng cao RediSep Rf 40 g, 0 - 100% EtOAc/heptan trong 30

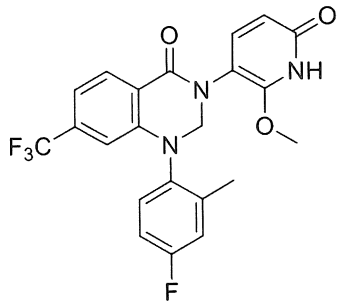
phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (168 mg, 0,347 mmol, hiệu suất 69%). MS (m/z) 484,3 $(M+H)^+$.

Bước 2: Axit 2-((5-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2-yl)oxy)axetic

$LiOH.H_2O$ (149 mg, 3,55 mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy của etyl 2-((5-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2-yl)oxy)axetat (172 mg, 0,355 mmol) trong metanol (2,00 mL) và nước (2,00 mL) tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng cách sử dụng 1 N HCl và được chiết bằng EtOAc (3X). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô qua $MgSO_4$ khan và được lọc. Chất lọc được cô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (153 mg, 0,336 mmol, hiệu suất 94%). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12,83 (br s, 1H), 7,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,15 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,24 (br s, 1H), 5,52-5,13 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 2,25-2,23 (m, 6H). MS (m/z) 456,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 260

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

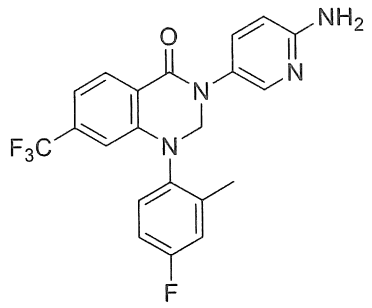


Dung dịch của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (144 mg, 0,271 mmol) được bổ sung HCl (4 N trong 1,4-dioxan, 0,50 mL, 2,000 mmol). Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng MDAP (cột XSELECT CSH C18 (150 mm x 30 mm) 5μm, A = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong nước, B = dung dịch 0,1% thể

tích/thể tích của axit formic trong axetonitril, 50-99% B, tổng thời gian chạy là 17 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (90,3 mg, 0,202 mmol, hiệu suất 74,5%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10,84 (br. s., 1H), 8,06 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=8,31 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J*=8,68, 5,50 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J*=9,66, 2,81 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,24 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 5,30 (br. s., 1H), 4,82 (br. s., 1H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). MS (m/z) 448,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 261

3-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

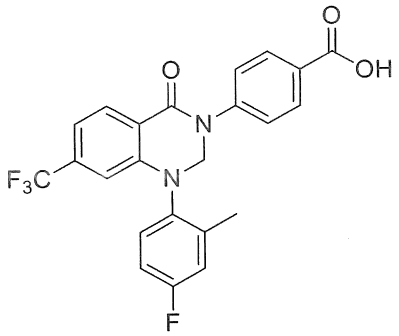


Dung dịch của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-nitropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (49,5 mg, 0,111 mmol) trong metanol (1,50 mL) được bổ sung Pd/C (10% khối lượng) (5,90 mg, 0,055 mmol). Phản ứng được khuấy trong điều kiện hydro (1 atm, bóng bay) trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm lọc Celite và được rửa bằng lượng lớn MeOH. Chất lọc được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng MDAP (cột XSELECT CSH C18 (150 mm x 30 mm) 5μm, A = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong nước, B = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong axetonitril, 15-55% B, thời gian gradien 1-10,5 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (25,9 mg, 0,062 mmol, hiệu suất 56%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,07 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=2,69 Hz, 1 H) 7,42-7,38 (m, 2 H) 7,31 (dd, J=9,78, 2,93 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,48 (d, J=8,80 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (br. s., 2H), 5,39 (br. s., 1H), 5,04 (br. s., 1H), 2,23 (s, 3H). MS (m/z) 417,3 $(M+H)^+$.

Ví dụ 262

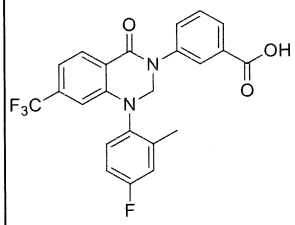
Axit 4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-

yl)benzoic



Huyền phù của metyl 4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoat (0,13 g, 0,284 mmol) và LiOH (0,034 g, 1,418 mmol) trong THF (2,000 ml) và nước (2 ml) được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ và huyền phù đặc nước thu được được rửa bằng Et_2O và được axit hóa bằng HCl 6N tới khi độ pH~ 2. Chất kết tủa rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô trong không khí để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (90 mg, 0,203 mmol, hiệu suất 71,4%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,14 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,93 (dt, *J*=8,6, 1,8 Hz, 2H), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,33 (dd, *J*=9,6, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, *J*=8,6, 3,3 Hz, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 5,53 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 2,23 (s, 2H). MS (m/z) 445,2 $(M+H)^+$.

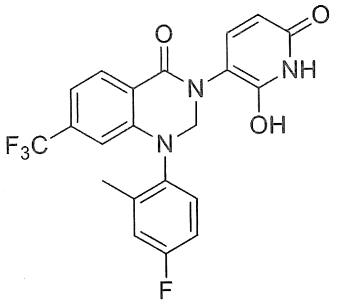
Ví dụ 263 được điều chế từ chất trung gian được chỉ rõ bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 262.

Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Chất trung gian
263	axit 3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoic		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,14 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,94 (t, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J*=7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,52 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=8,6, 5,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J*=9,9, 3,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J*=8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td,	metyl 3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoat

			J=8,6, 3,0 Hz, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 5,57 (br s, 1H), 5,24 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H) MS (m/z) 445,2 $(M+H)^+$	

Ví dụ 264

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Bước 1: 3-(2-Bromo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Hợp chất này được điều chế từ 3-(2-bromo-6-metoxypyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 26. MS (m/z) 498,1 $(M+3H)^+$

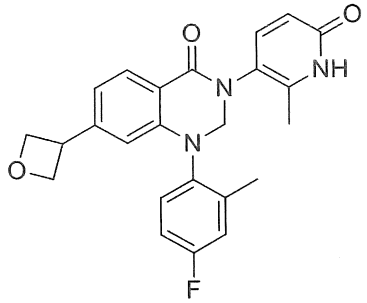
Bước 2: 1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Hỗn hợp của 3-(2-bromo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,070 g, 0,141 mmol) trong 1,4-dioxan (0,705 ml) được thổi sạch bằng N_2 trong 15 phút trước khi $Pd_2(dba)_3$ (6,46 mg, 7,05 µmol), tBuXphos (0,012 g, 0,028 mmol) và KOH (0,024 g, 0,423 mmol) (trong 0,705 mL nước) được bổ sung. Phản ứng được thổi sạch bằng N_2 trong 15 phút, được bịt kín và được khuấy tại 100°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội, được axit hóa đến độ pH~ 2 bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng MDAP (cột XSelect CSH Prep C18 5um OBD, gradien 30-85%,

axetonitril với axit formic 0,1%/nước với axit formic 0,1%, tốc độ dòng 40 mL/phút, thời gian chạy 17 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu be (12 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 19,63%). MS (m/z) 434,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 12,10-11,10 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 2,9, 9,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,60 (br s, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,78 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H).

Ví dụ 265

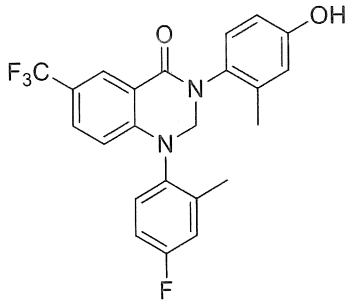
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(oxetan-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



TMS-Cl (0,044 ml, 0,346 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(oxetan-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,025 g, 0,058 mmol) và natri iodua (0,052 g, 0,346 mmol) trong axetonitril (1 ml) dưới điều kiện N_2 và phản ứng được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội, được xử lý bằng MeOH (3 mL) và được khuấy trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ và cặn được rửa bằng nước và được làm khô dưới dòng hơi của N_2. Chất rắn màu nâu tạo thành được hòa tan trong DMF (~ 1,5 mL) và được xử lý bằng NaH (dư). Sau khi khuấy trong 1 giờ, phản ứng được làm nguội trong bể đá và được dừng bằng NH_4Cl (2 mL). Phản ứng được chiết bằng EtOAc (2X) và DCM. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Isco, cột 12 g, MeOH/DCM) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (14 mg, 0,033 mmol, hiệu suất 57,9%). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ: 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 6,48 - 6,32 (m, 2H), 5,41 - 5,34 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,33 (td, J = 1,5, 3,3 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (br s, 3H). MS (m/z) 420,4 $(M+H)^+$.

Ví dụ 266

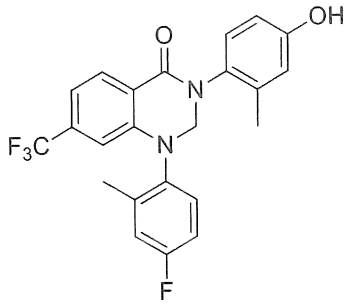
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Hỗn hợp của 3-(4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylphenyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (11 mg, 0,020 mmol) và HCl (15,15 µl, 0,061 mmol, 4N trong dioxan) được gia nhiệt trong 18 giờ tại 80°C, sau đó được nâng lên 95°C trong 36 giờ. Cặn được tinh chế qua sắc ký silica gel Isco Combiflash Rf (25% đến 100% trong EtOAc trong heptan; cột REDI Sep 24 g trong 15 phút). Sản phẩm còn được tinh chế thêm qua MDAP (cột XSELECT CSH C18 (150x 30) mm 5µm, 50% đến 90% trong dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của TFA trong nước đến dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của TFA trong axetonitril tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong gradien 15 phút). Các phần tinh khiết được thu gom, được chiết vào trong EtOAc, được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và được cô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (8,3 mg, 0,019 mmol, hiệu suất 95%). MS (m/z) 431,3 $(M+H)^+$,1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,41 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,52 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,10 (dd, J=9,05, 2,69 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 6,57 (br d, J=7,83 Hz, 2H), 6,43 - 6. 30 (m, 1H), 5,46 (br d, J=9,78 Hz, 1H), 5,14 - 4,99 (m, 1 H), 4,69 (br d, J=9,78 Hz, 1 H), 2,30 (br s, 3 H), 2,20 - 2,26 (m, 3 H).

Ví dụ 267

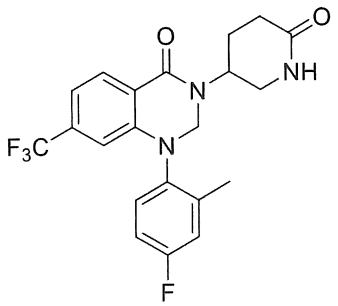
1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Dung dịch của 3-(4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylphenyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (42 mg, 0,077 mmol) và TBAF (231 µl, 0,231 mmol) trong diclometan (771 µl) được khuấy trong 2 giờ tại 25°C. Nguyên liệu được làm bay hơi đến khô kiệt và được tinh chế qua sắc ký cột (Isco Combiflash Rf, cột REDI Sep 40 g, 25% đến 100% EtOAc trong heptan trong gradien 15 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (25 mg, 0,058 mmol, hiệu suất 75%). MS (m/z) 431,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,50 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,41 (br d, J=3,42 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=9,54, 2,69 Hz, 1H), 7,25 (d,J=7,34 Hz, 1H), 7,19 (br s, 1H), 7,08 (d, J=8,31 Hz, 1H), 6,69 (br s, 1H), 6,64 (dd, J=8,31, 2,93 Hz, 1H), 6,46 – 6,30 (m, 1H), 5,59 (br s, 0,5 H), 5,20 – 5,00 (m, 1H), 4,67 (br s, 0,5H), 2,24 (br s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ví dụ 268

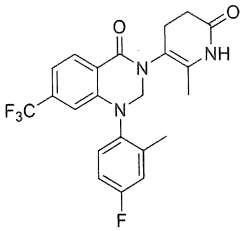
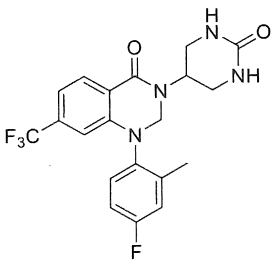
1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

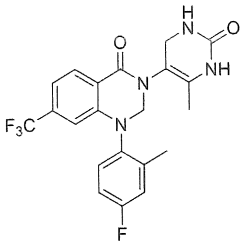


Dung dịch của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (20 mg, 0,048 mmol) trong etanol (10 mL) được bổ sung vào Pt/C (5%, 26 mg) và hỗn hợp thu được được hydro hóa tại nhiệt độ phòng và áp suất khí quyển qua đêm. Chất xúc tác được lọc ra và dung môi được

loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DMSO (0,9 mL) và được tinh chế bằng cacsh sử dụng hệ thống tinh chế MDAP pH cao để thu được hợp chất tiêu đề (10,6 mg, 0,025 mmol, hiệu suất 52,5%). MS (m/z) 422,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,20 – 4,77 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 3,22 – 3,09 (m, 2H), 2,25 (br s, 2H), 2,23 – 2,17 (m, 4H), 1,78 (br d, J = 2,6 Hz, 1H).

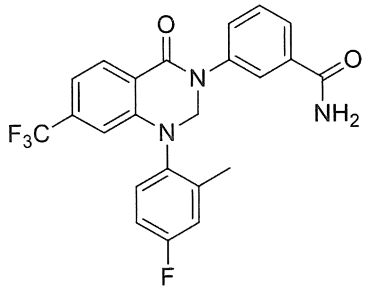
Ví dụ 269-271 được điều chế từ chất trung gian được chỉ ra bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 268.

Ví dụ	Tên	Công thức cấu tạo	Đặc tính	Chất trung gian
269	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (br dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (td, J = 8,4, 2,9 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,51 – 4,65 (m, 2H), 2,71 – 2,43 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,83 (br s, 3H). MS (m/z) 434,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on
270	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (600 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,11 – 4,98 (m, 4H), 4,98 – 4,87 (m, 1H), 3,83 – 3,58 (m, 2H), 3,52 (br d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 2,26 (s, 3H). MS (m/z) 423,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

271	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on		^{1}H NMR (700 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (br dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 2H), 7,03 (td, J = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 6,69 (br s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 5,17 – 4,98 (m, 1H), 4,81 – 4,62 (m, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,87 (br d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,27 (br s, 3H), 1,83 (br s, 3H). MS (m/z) 435,0 $(M+H)^+$	1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Ví dụ 272

3-(1-(4-Flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzamit

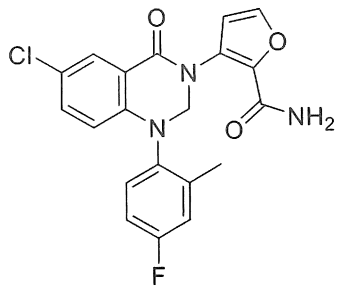


Dung dịch đang khuấy của axit 3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoic (350 mg, 0,788 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung DIPEA (0,481 mL, 2,76 mmol), HATU (359 mg, 0,945 mmol) và amoni axetat (304 mg, 3,94 mmol) tại 30°C trong điều kiện nitơ và phản ứng được khuấy tại 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước đá (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước lạnh đá (15 mL), nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, cột 25 g, 50% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề

ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn thu được được tinh chế lại bằng prep-HPLC (cột X- Bridge C18,19X150 mM, 5 micromet, MeCN/ (axit formic 0,1% trong nước) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (133 mg, 0,297 mmol, hiệu suất 38%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ: = 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 3H), 7,37 - 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 2,24 (s, 3H). MS (m/z) 444,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 273

3-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxamit

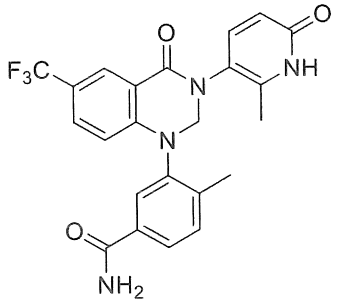


Ống bịt kín được nạp metyl 3-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxylat (450 mg, 1,085 mmol) trong DMF (10 mL) và được khuấy trong điều kiện nitơ tại 0°C. Amoniac nước (4,5 mL, 25,3 mmol) được bổ sung trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 20 giờ. Sau 20 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được dừng bằng nước lạnh đá (200 ml) và sau đó EtOAc (200 mL) được bổ sung. Hai lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulphat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng prep-HPLC (Grace reveleris X2, 12 g Grace C18, gradien 20-85%, axetonitril với axit formic 0,1%/nước withvới axit formic 0,1%, tốc độ dòng 20 ml/phút, tổng thời gian chạy 50 phút) để thu được chất rắn màu trắng, mà không tinh khiết. Chất rắn được tinh chế thêm bằng sắc ký cột (Grace, cột SNAP 25 g, 100% EtOAc trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (96 mg, 0,235 mmol, hiệu suất 21,69%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ: 7,82-7,76 (m, 2H), 7,754 (s, 1H), 7,500 (s, 1H), 7,40-

7,32 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 2,80, 9,80 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 2,80, 12,27 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,45-4,35 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS (m/z) 400,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 274

4-Metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzamit



Bước 1: 4-Metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril

Hợp chất này được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 35 sử dụng 3-(3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-4-metylbenzonitril thay vì 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on. MS (m/z) 439,2 $(M+H)^+$.

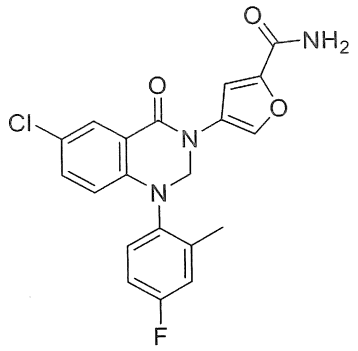
Bước 2: 4-Metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzamit

Dung dịch của 4-metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril (100 mg, 0,228 mmol) trong etanol (20 mL) và nước (7 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung KOH (38,4 mg, 0,684 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tách phần giữa EtOAc (50 mL) và nước (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat (50 mL), được làm khô qua natri sulphat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng prep-HPLC (X-Bridge C18(10X150 mm) 5μm, 20% axetonitril với axit

formic 0,1%/ 80% nước với axit formic 0,1% , tốc độ dòng 8 ml/phút, tổng thời gian chạy 17 phút) để thu được chất rắn màu trắng (20 mg, 0,044 mmol, hiệu suất 19,15%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (s, 1H), 8,10 (d, J = 1,60 Hz, 1H),7,98 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,66 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 6,43-6,31 (m, 1H), 6,20 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 5,60-4,82 (m, 2H), 2,25-2,27 (m, 3H), 2,11 (s, 3H). MS (m/z) 457,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ 275

4-(6-Clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxamit



Bước 1: 4-(6-Clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxylic acid

Hợp chất này được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 216 sử dụng metyl 4-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxylat thay vì etyl 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoat. MS (m/z) 401,0 $(M+H)^+$.

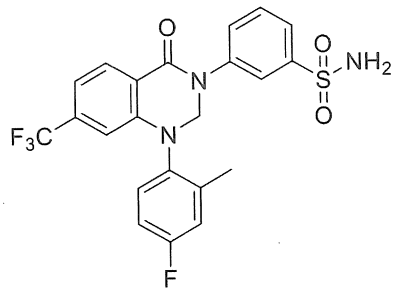
Bước 2: 4-(6-Clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxamit

Hợp chất này được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả cho Chất trung gian 359 sử dụng axit 4-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxylic thay vì axit 2-((4-flo-2-metylphenyl)amino)-4-(triflometyl)benzoic. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8,26 (s, 1H), 7,88-7,75 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 2,80, 10,00 Hz, 1H), 7,20 (dt, J = 2,80, 12,27 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 5,32 (br s,

2H), 2,20 (s, 3H). MS (m/z) 400,0 $(M+H)^+$.

Ví dụ 276

3-(1-(4-Flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzensulfonamit



Bước 1: Metyl 3-((3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)phenyl)sulfonyl)propanoat

Dung dịch của 3-(3-bromophenyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (900 mg, 1,878 mmol) trong DMSO (1 mL) và được khuấy trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung natri 3-metoxy-3-oxopropan-1-sulfinat (981 mg, 5,63 mmol) trong một lần nạp sau đó là đồng(I) iodua (1073 mg, 5,63 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 120 °C trong 12 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua Celite. Chất lọc được hòa tan trong etyl axetat (50 ml), được rửa bằng nước lạnh (100 mL), được làm khô qua natri sulphat và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (Biotage, 40 g cột SNAP, 6-8% EtOAc/ete dầu mỏ trong 40 phút) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (390 mg, 0,588 mmol, hiệu suất 31%). MS (m/z) 551 $(M+H)^+$.

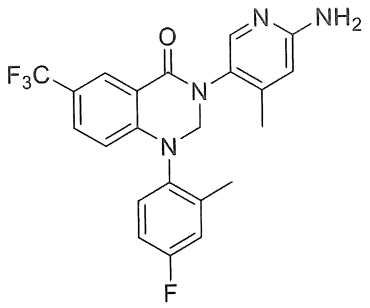
Bước 2: 3-(1-(4-Flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzensulfonamit

Dung dịch của metyl 3-((3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)phenyl)sulfonyl)propanoat (340 mg, 0,618 mmol) trong DMSO (3 mL) và được khuấy trong điều kiện nitơ được bổ sung natri methoxit (133 mg, 0,618 mmol) tại nhiệt độ phòng trong điều kiện nitơ. Sau 15 phút, axit (aminooxy)sulfonic (349 mg, 3,09 mmol) và dung dịch của natri axetat (177 mg, 2,162 mmol) trong 3 ml nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng tại nhiệt độ phòng. Hỗn

hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Phản ứng được lọc qua tấm Celite và chất lọc được hòa tan trong etyl axetat (50 ml), được rửa bằng nước lạnh (100 mL), được làm khô qua natri sulphat và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC (Grace C18, 0,1% amoni bicacbonat trong nước/axetonitril) để thu được hợp chất tiêu đề (10 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 3,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ: = 7,72 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,65-7,64 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,43-7,42 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,58-5,24 (m, 2H), 2,23 (s, 3H). MS (m/z) 478 $(M-H)^-$

Ví dụ 277

3-(6-Amino-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Bước 1: tert-Butyl (5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-4-metylpyridin-2-yl)cacbamat

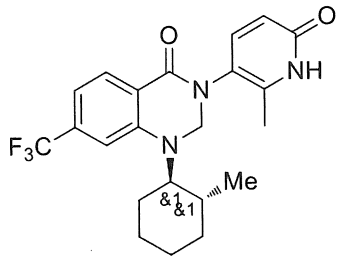
Dung dịch được khuấy của 3-(6-clo-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (350 mg, 0,778 mmol) và tert-butyl cacbamat (911 mg, 7,78 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung xesi cacbonat (1268 mg, 3,89 mmol). Sau khi hỗn hợp phản ứng này được thổi sạch bằng nitơ trong 10 phút, XPhos (74,2 mg, 0,156 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (71,3 mg, 0,078 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với nước (30 mL). Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulphat khan (2,8 g) và được lọc. Chất lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu nâu (410 mg, 0,606 mmol, hiệu suất 78%). MS (m/z) 531,2 $(M+H)^+$.

Bước 2: 3-(6-Amino-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Dung dịch được khuấy của tert-butyl (5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-4-metylpyridin-2-yl)cacbamat (410 mg, 0,773 mmol) trong Dietyl ete (10 mL) được bổ sung axit hydrocloric (1,932 mL, 3,86 mmol) tại 0°C và hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng prep-HPLC (cột X-BRIDGE C18 (19x150 mm) 5µm, CH_3CN/H_2O). Dung môi được cô một phần và chất kết tủa màu trắng được tạo thành mà được lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất tiêu đề (32 mg, 0,074 mmol, hiệu suất 9,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,08 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 2,00, 8,80 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 2,80, 9,60 Hz, 1H), 7,23-7,15(m, 1H), 6,40-6,28 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 4,72-5,59 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). MS (m/z) 431 $(M+H)^+$.

Ví dụ 278

Hỗn hợp của 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Bước 1: 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

Hợp chất này được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 26 sử dụng 3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on. MS (m/z) 420,4

$(M+H)^+$.

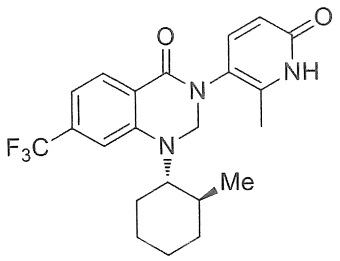
Bước 2: Hỗn hợp của 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on

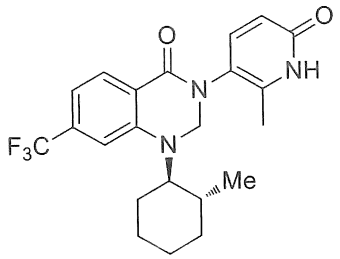
3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on được áp dụng cho HPLC không đối xứng (Agilent Semi-Prep 1200, cột AD-H (250*20) mm 5µ, pha động: 40:60:0,1 heptan: etanol: isopropylamin, tốc độ dòng 45 ml/phút, phát hiện tại 235 nm). Sản phẩm này được tinh chế thêm bằng MDAP (cột XSELECT CSH C18 (150 x 30) mm 5µm, dung môi A = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong nước, B = dung dịch 0,1% thể tích/thể tích của axit formic trong axetonitril, 30-99% B/A) để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng (70 mg, 0,159 mmol, hiệu suất 16,76%). MS (m/z) 420,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ: 8,16 (d, J = 7.Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 6,52 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,88 - 4,54 (m, 2H), 3,38 - 3,22 (m, 1H), 2,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,00 - 1,84 (m, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,52 - 1,13 (m, 5H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H). HPLC bất đối xứng phân tích, thời gian lưu =3,90 phút, 100% trên cột AD-H 5µ (150×4,6 mm) rửa giải bằng 40:60:0,1 heptan: etanol: isopropylamin, tốc độ dòng 1,0 ml/phút, phát hiện tại 254 nm.

Được thử nghiệm trong phần phân tích ở dạng hỗn hợp 50/50 của hai hợp chất

Ví dụ 279 và 280

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on





Hỗn hợp của 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on được tách bằng HPLC bất đối xứng (Agilent Semi-Prep 1200, cột CC4 (250*20) mm 5µ, pha động: 80:20 MeCN, tốc độ dòng 1,0 ml/phút, phát hiện tại 235 nm) để thu được

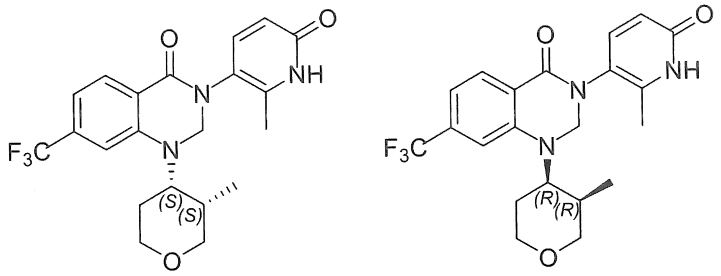
3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on ở dạng chất rắn màu trắng (40 mg, 0,094 mmol, hiệu suất 9,98%). MS (m/z) 420,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 8,14 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,36 (d, J=9,54 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,54 (d, J=9,54 Hz, 1H), 4,84 - 4,54 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 1H), 2,35 (d, J=5,87 Hz, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 3H), 1,80 - 1,59 (m, 2H), 1,50 - 1,16 (m, 4H), 1,01 (d, J=6,36 Hz, 3H). HPLC bất đối xứng phân tích, thời gian lưu =3,79 phút, 100% trên cột CC4 5µ (150×4,6)mm rửa giải với 80:20:0,1 axetonitril: metanol: isopropylamin, tốc độ dòng 1,0 ml/phút, phát hiện tại 235 nm.

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (38 mg, 0,090 mmol, hiệu suất 9,48%). MS (m/z) 420,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ: 8,14 (d, *J*=8,07 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,53 (d, *J*=9,54 Hz, 1H), 4,84 - 4,56 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 1H), 2,34 (d, *J*=6,11 Hz, 3H), 1,98 - 1,85 (m, 3H), 1,82-1,60 (m, 2 H), 1,47 - 1,16 (m, 4H), 1,01 (d, *J*=6,60 Hz, 3H). HPLC bất đối xứng phân tích, thời gian lưu =4,71 phút, 98%.

Ví dụ 281 và 282

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3S,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-

dihydropyridin-3-yl)-1-((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on.



Dung dịch của cis-rac-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,283 g, 0,650 mmol) và natri iodua (0,195 g, 1,300 mmol) trong axetonitril (6,50 ml) được bổ sung TMS-Cl (0,166 ml, 1,300 mmol) và được gia nhiệt đến 60°C trong 5 giờ. Phản ứng được làm nguội và được hòa tan với DCM và nước. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước. Các lớp nước kết hợp được chiết bằng DCM. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô bằng $MgSO_4$. Cặn được tinh chế qua cột pha đảo Isco Combiflash EZ Prep C18, tải trong DMSO, 0-100% ACN (axit formic 0,1%) / nước (axit formic 0,1%) để thu được hợp chất triệt quang tiêu đề (0,208 g, 0,494 mmol, hiệu suất 76%), MS (m/z) 422 $(M+H)^+$. Hai đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC bất đối xứng trên cột Chiralcel IG (250 mm × 20 mm) rửa giải với 70% CO_2 30% EtOH, tốc độ dòng 50 g/phút phát hiện tại 220 nm để thu được:

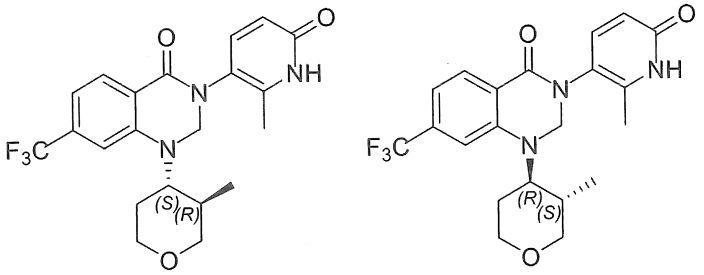
đồng phân đối ảnh (3*S,4S*) (95 mg, 0,225 mmol, 34%). MS (m/z) 422 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d, 400 MHz) δ 13,05 (br d, 1H, *J*=2,0 Hz), 8,20 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,36 (d, 1H, *J*=9,8 Hz), 7,3-7,3 (m, 1H), 7,2-7,2 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,51 (t, 1H, *J*=9,5 Hz), 4,7-5,0 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 1H), 3,98 (tt, 1H, *J*=4,0, 11,6 Hz), 3,86 (d, 1H, *J*=11,7 Hz), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,56 (br t, 1H, *J*=11,7 Hz), 2,35 (d, 3H, *J*=19,1 Hz), 2,2-2,3 (m, 2H), 1,16 (d, 3H, *J*=6,8 Hz). SFC phân tích, thời gian lưu =4,07 phút, 100% trên cột Chiralcel IG (150 mm×4,6 mm) rửa giải với 70% CO_2/ 30% EtOH, tại 30°C, tốc độ dòng 3 ml/phút, phát hiện tại 220 nm.

Đồng phân đối ảnh (3*R, 4R*) (95,7 mg, 0,227 mmol, 35%) MS (m/z) 422 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (CLOROFORM-d, 400 MHz) δ 12,90 (br t, 1H, *J*=13,0 Hz), 8,20 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,36 (d, 1H, *J*=9,3 Hz), 7,3-7,3 (m, 1H), 7,2-7,2 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,51 (t, 1H,

J=9,5 Hz), 4,7-5,0 (m, 2H), 4,15 (br d, 1H, *J*=11,2 Hz), 3,9-4,0 (m, 1H), 3,86 (d, 1H, *J*=11,7 Hz), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,56 (br t, 1H, *J*=11,7 Hz), 2,34 (d, 3H, *J*=19,6 Hz), 2,2-2,3 (m, 2H), 1,16 (d, 3H, *J*=6,8 Hz). SFC phân tích, thời gian lưu =5,64 phút, 100%.

Ví dụ 283 và 284

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3S,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on.



Dung dịch của trans-rac-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,063 g, 0,145 mmol)and natri iodua (0,043 g, 0,289 mmol) trong axetonitril (1,447 ml) được bổ sung TMS-Cl (0,037 ml, 0,289 mmol) và được gia nhiệt đến 60°C trong 4 giờ. Phản ứng được làm nguội và được hòa tan với DCM và nước. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước. Các lớp nước kết hợp được chiết bằng DCM. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô bằng $MgSO_4$. Cặn được tinh chế qua sắc ký cột (Isco, cột 24 g, 0-80% (3:1 EtOAc:EtOH) / heptan) để thu được hợp chất triệt quang tiêu đề (40 mg, 0,090 mmol, hiệu suất 62%). MS (m/z) 422 $(M+H)^+$. Hai đồng phân đối ảnh được tách bằng SFC bất đối xứng trên cột CC4 bất đối xứng (250 mm × 20 mm) rửa giải bằng 80% CO_2 20% EtOH, tốc độ dòng 50 g/phút phát hiện tại 220 nm, 30°C để thu được:

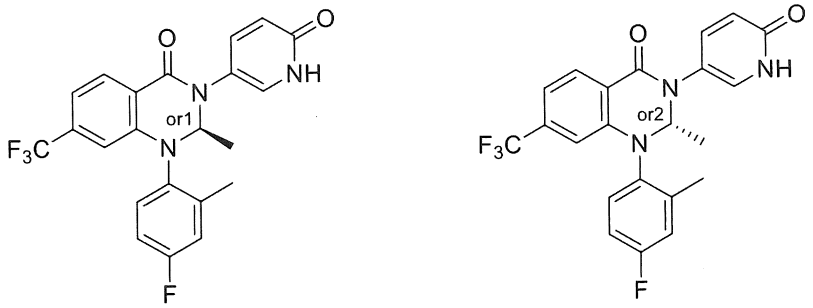
đồng phân đối ảnh (3*R,4S*) (11,6 mg, 0,028 mmol, 19%). MS (m/z) 422 $(M+H)^+$. ^1H NMR (CLOROFORM-d, 400 MHz) δ: 13,05 (br d, 1H, *J*=2,0 Hz), 8,20 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,36 (d, 1H, *J*=9,8 Hz), 7,3-7,3 (m, 1H), 7,2-7,2 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,51 (t, 1H, *J*=9,5 Hz), 4,7-5,0 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 1H), 3,98 (tt, 1H, *J*=4,0, 11,6 Hz), 3,86 (d, 1H,

J=11,7 Hz), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,56 (br t, 1H, *J*=11,7 Hz), 2,35 (d, 3H, *J*=19,1 Hz), 2,2-2,3 (m, 2H), 1,16 (d, 3H, *J*=6,8 Hz). SFC phân tích, thời gian lưu =5,37 phút, 100% trên cột CC4 bất đối xứng (150 mm×4,6 mm) rửa giải với 75% CO_2/ 25% EtOH, tại 30°C, tốc độ dòng 3 ml/phút, phát hiện tại 220 nm.

Đồng phân đối ảnh (3*S, 4R*) (11,6 mg, 0,027 mmol, 19%) MS (m/z) 422 $(M+H)^+$. ^1H NMR (CLOROFORM-d, 400 MHz) δ 13,40 (br s, 1H), 8,18 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,34 (dd, 1H, *J*=5,9, 9,3 Hz), 7,18 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,14 (d, 1H, *J*=6,4 Hz), 6,51 (d, 1H, *J*=9,8 Hz), 4,6-4,9 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H, *J*=4,4, 11,7 Hz), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,20 (t, 1H, *J*=11,0 Hz), 2,35 (d, 3H, *J*=7,8 Hz), 1,99 (ddd, 1H, *J*=4,4, 6,2, 10,4 Hz), 1,8-1,9 (m, 1H), 1,7-1,8 (m, 1H), 0,96 (d, 3H, *J*=6,4 Hz). SFC phân tích, thời gian lưu =6,72 phút, 100%.

Ví dụ 285 và 286

rel-(R)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



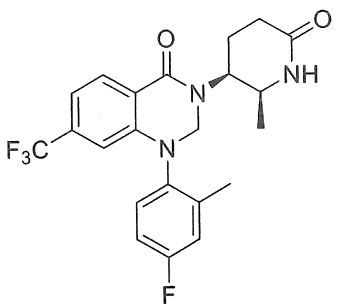
Hợp chất triệt quang 1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (34 mg, 0,079 mmol) được tách bất đối xứng trên HPLC với cột Chiralpak AS-H sử dụng đẳng dòng 95:5 axetonitril: metanol để thu được:

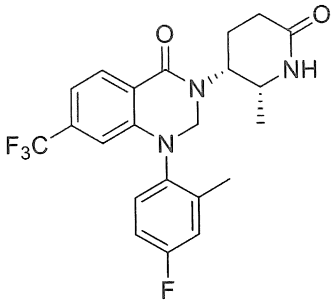
Đồng phân đối ảnh 1 (10,0 mg, 0,022 mmol, 28%). MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,75 (br. s., 1 H) 8,10-8,04 (m, 1 H) 7,51-7,12 (m, 6 H) 6,60-6,37 (m, 2 H) 5,28-5,21 (m, 1 H) 2,34 (br. s., 1 H) 2,23 (s, 2 H) 1,51 (d, *J*=5,38 Hz, 2 H) 1,40 (br. s., 1 H). HPLC phân tích, thời gian lưu =5,68 phút, 100% trên cột Chiralpak AS-H rửa giải bằng axetonitril/metanol 95:5.

Đồng phân đối ảnh 2 (10,0 mg, 0,022 mmol, 28%). MS (m/z) 432,3 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11,75 (br. s., 1 H) 8,10-8,04 (m, 1 H) 7,51-7,12 (m, 6 H) 6,60-6,37 (m, 2 H) 5,28-5,21 (m, 1 H) 2,34 (br. s., 1 H) 2,23 (s, 2 H) 1,51 (d, *J*=5,38 Hz, 2 H) 1,40 (br. s., 1 H). HPLC phân tích, thời gian lưu =9,67 phút, 100%.

Ví dụ 287 và 288

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2S,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2R,3R)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on





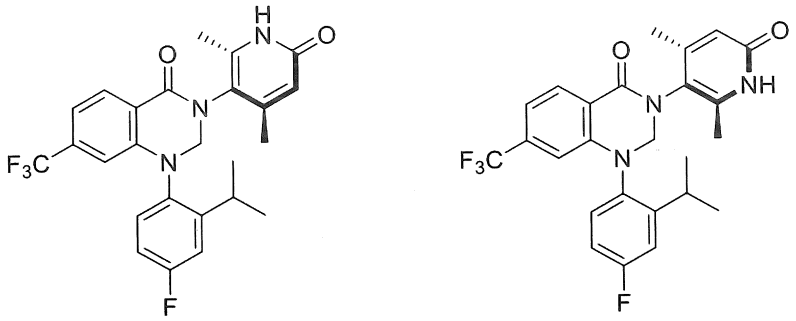
Hợp chất triệt quang tiêu đề được điều chế từ 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả cho Ví dụ 268. Hai đồng phân đối ảnh được tách bằng phương pháp HPLC bất đối xứng sử dụng cột Chiralpak IF (250x4,6) mm 5 micromet, rửa giải bằng heptan:EtOH:isopropylamin 60:40:0,2, tốc độ dòng: 1 ml/phút, phát hiện tại 250 nm, 25°C để thu được:

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2S,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on. (5,5 mg, 0,012 mmol). MS (m/z) 436,4 $(M+H)^+$,1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (td, *J* = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,12 (td, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,43 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,29 – 5,02 (m, 1H), 4,95 – 4,84 (m, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 2,58 – 2,38 (m, 2H), 2,28 – 2,15 (m, 4H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,24 (dd, *J* = 16,3, 6,7 Hz, 3H). HPLC phân tích, thời gian lưu =7,51 phút, 100% trên cột Chiralpak IF (4,6 mmx25cm) rửa giải với 40% heptan / 60% EtOH(+0,2%isopropylamin), tốc độ dòng 1 ml/phút, nhiệt độ môi trường xung quanh.

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2R,3R)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on. (7 mg, 0,015 mmol). MS (m/z) 436,4 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ: 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,12 (td, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,43 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,24 – 5,06 (m, 1H), 4,95 – 4,83 (m, 2H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 2,59 – 2,38 (m, 2H), 2,31 – 2,15 (m, 4H), 2,01 (br s, 1H), 1,24 (dd, J = 16,3, 6,7 Hz, 3H). HPLC phân tích, thời gian lưu =9,56 phút, 99%.

Ví dụ 289 và 290

3-(2,4-Dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (Đồng phân atropi 1) và 3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (Đồng phân atropi 2)



3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on triệt quan được tách bằng SFC bất đối xứng trên YMC CELLULOSE-SC (250*30) mm 5μ rửa giải bằng 60% CO_2 40% IPA, tốc độ dòng 3 mL / phút, phát hiện tại 220 nm để thu được:

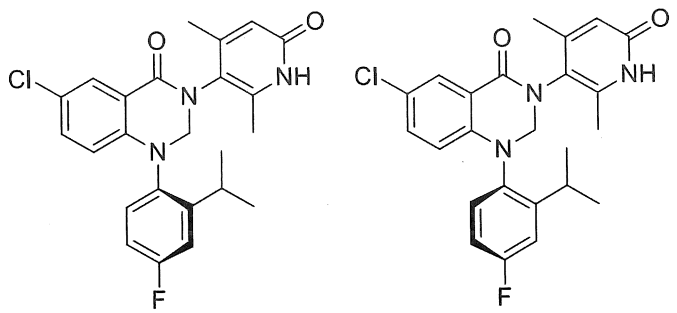
Đồng phân atropi 1 (58 mg, 0,121 mmol, 14%). MS (m/z) 474,0 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,64 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 1,6, 10,0, Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 10,0, 12,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,14 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,06 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 1,17 (dd, J = 2,8, 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H). SFC phân tích, thời gian lưu = 3,46 phút, 99,7% trên YMC CELLULOSE-SC rửa giải với 60%

CO_2 40% IPA, tốc độ dòng 3 mL / phút, phát hiện tại 220 nm.

Đồng phân atropi 2 (61 mg, 0,128 mmol, 15%). MS (m/z) 474,2 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,64 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,10 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,52 (dd, J = 2,0, 10,0, Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 9,6, 12,4 Hz, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,14 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,06 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 1,17 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H). SFC phân tích, thời gian lưu = 5,37 phút, 99,7% trên YMC CELLULOSE-SC rửa giải với 60% CO_2 40% IPA, tốc độ dòng 3 mL / phút phát hiện tại 220 nm.

Ví dụ 291 và 292

6-Clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 6-clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



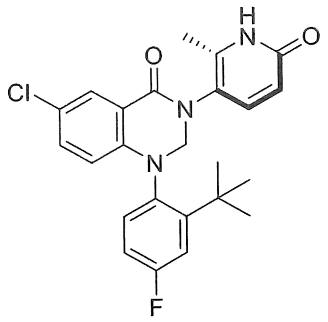
6-Clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on triệt quang (125 mg) # được tách bằng SFC bất đối xứng trên CELLULOSE-SC (250*30) mm 5μ rửa giải với 60% CO_2 40% MeOH, tổng dòng 70 g/ phút phát hiện tại 220 nm để thu được:

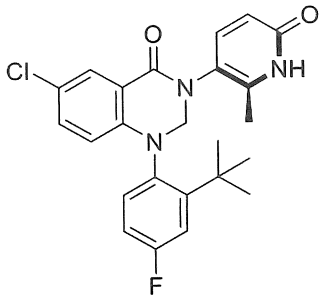
Đồng phân atropi 1 (26 mg, 0,059 mmol, 20,8%). MS (m/z) 440,2 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,63 (br s, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,19 (td, J = 3,2, 8,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 2,12 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 2,04 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,21-1,08 (m, 6H). SFC phân tích, thời gian lưu = 3,33 phút, >99% trên YMC CELLULOSE-SC rửa giải với 60% CO_2 40% MeOH, tốc độ dòng 3 mL/phút, phát hiện tại 220 nm.

Đồng phân atropi 2 (23 mg, 0,052 mmol, 18,4%). MS (m/z) 440,2 $(M+H)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,63 (brs, 1H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,18 (td, J = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 9,6, 12,0 Hz, 1H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,12 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,04 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,21-1,08 (m, 6H). SFC phân tích, thời gian lưu = 4,52 phút, >99% trên YMC CELLULOSE-SC, rửa giải với 60% CO_2 40% MeOH, tốc độ dòng 3 mL/phút, phát hiện tại 220 nm.

Ví dụ 293 và 294

1-(2-(tert-Butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on và 1-(2-(tert-Butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on





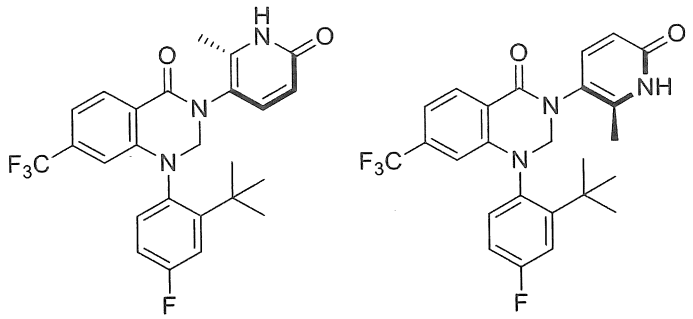
1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on triệt quang (450 mg) được tách bằng SFC bất đối xứng trên CELLULOSE-SC (250*30) mm 5μ, rửa giải với 60% CO_2 40% MeOH, tổng dòng 70 g/phút, phát hiện tại 220 nm. Mỗi đồng phân atropi được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo (cột RediSep Gold C-18 15 g, Pha động: A :0,01% HCOOH trong H_2O, B: ACN, 0-100%B trong 40 phút) để thu được :

Đồng phân atropi 1: (95 mg, 0,214 mmol, 13,87%). MS (m/z) 440,2 $(M+H)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,82 (br s, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 6,06 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 9,2 Hz, 0,6H), 5,49 (d, J = 9,6 Hz, 0,4H), 4,47 (d, J = 9,6 Hz, 0,4H), 4,43 (d, J = 8,8 Hz, 0,6 H), 2,15 – 2,05 (m, 3H), 1,38 – 1,32 (m, 9H). SFC phân tích, thời gian lưu = 4,30 phút, 97,8% trên cột Lux A1, rửa giải với 60% CO_2 40% IPA, tốc độ dòng 4 mL/phút, phát hiện tại 220 nm.

Đồng phân atropi 2: (100 mg, 0,226 mmol, 14,67%). MS (m/z) 440,0 $(M+H)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,80 (brs, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,45 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,6H), 5,49 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,4H), 4,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,4H), 4,43 (d, J = 9,2 Hz, 0,6 H), 2,15 - 2,05 (m, 3H), 1,38 – 1,32 (m, 9H). SFC phân tích, thời gian lưu = 3,17 phút, 98,3%

Ví dụ 295 và 296

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on và 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on



1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on triệt quang (75 mg) được tách bởi SFC bất đối xứng (PIC 100, cột Chiracel OXH (250*30) mm 5μ, rửa giải với 60% CO_2 40% MeOH, tổng dòng 70 g/phút, phát hiện tại 220 nm) để thu được:

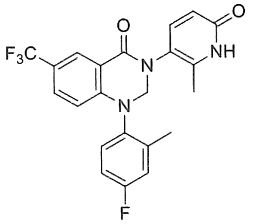
Đồng phân atropi 1 (30 mg). MS (m/z) 474,0 $(M+H)^+$,1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,82 (br s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,15 (m, 5H), 6,21 (dd, *J* = 9,2, 5,6 Hz, 1H), 6,17 – 6,15 (m, 1H), 5,71 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,6H), 5,60 (d, *J* = 9,6 Hz, 0,4H), 4,52 (dd, *J* = 12, 10 Hz, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 3H), 1,38 – 1,33 (m, 9H). SFC phân tích, thời gian lưu = 5,03 phút, 99,1% trên Chiralpak OX-H, rửa giải với 60% CO_2 40% MeOH, tốc độ dòng 3 mL/phút, phát hiện tại 220 nm.

Đồng phân atropi 2 (23 mg). MS (m/z) 474,2 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11,82 (br s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,15 (m, 5H), 6,21 (dd, *J* = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 6,17 – 6,15 (m, 1H), 5,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,6H), 5,60 (d, *J* = 9,6 Hz,

0,4H), 4,52 (dd, J = 12, 9,6 Hz, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 3H), 1,38 –1,33 (m, 9H). SFC phân tích, thời gian lưu = 3,05 phút, 96,9% trên Chiralpak OX-H, rửa giải với 60% CO_2 40% MeOH, tốc độ dòng 3 mL/phút, phát hiện tại 220 nm.

Ví dụ 297

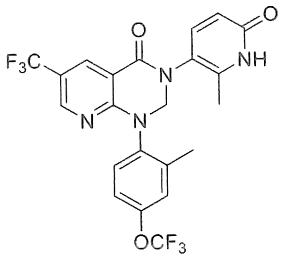
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on



Dung dịch của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (0,6 g, 1,4 mmol) trong axetonitril (10 mL) trong điều kiện nitơ tại nhiệt độ phòng được bổ sung iodotrimetylsilan (0,54 g, 2,7 mmol) theo giọt trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô trong chân không. Cặn thô được hòa tan trong DCM (100 mL) và được rửa bằng natri thiosulphat bão hòa (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulphat và được cô bên trên celite. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo trên C18 (40 g) với gradien 0 → 100% với axit formic 0,1% trong axetonitril trong axit formic 0,1% trong nước làm chất rửa giải thu được các phần sạch mà được cô và chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng dầu không màu (0,21 g, 0,5 mmol, hiệu suất 36%). MS (m/z) 432,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 3H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,38-6,15 (m, 2H), 5,51 (d, J = 9,20 Hz, 0,6H), 5,07 (d, J = 9,20 Hz, 0,4H), 4,94 (d, J = 10,40 Hz, 0,4H), 4,78 (d, J = 9,20 Hz, 0,6H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ví dụ 298

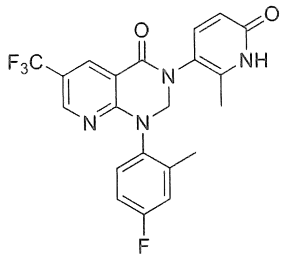
1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on



Dung dịch chứa 3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on (90,24 g, 176 mmol) và natri iodua (174 g, 1162 mmol) trong axetonitril (766 mL) được bổ sung trimetylclosilan (149 mL, 1162 mmol). Phản ứng được khuấy tại 80°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm nguội, được dừng bằng nước và được khuấy trong khi bổ sung natri metabisulfit rắn - tới khi không còn quan sát thấy sự thay đổi màu sắc sau khi bổ sung. Được chiết bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch natri metabisulfit bão hòa, được rửa với nước muối và được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (1,5kg) với 0→30% 25% etanol trong etyl axetat trong etyl axetat trong gradien bước với sự tăng bước 10% và 3 thể tích cột trên mỗi bước ở dạng chất rửa giải thu được sản phẩm. Các phần không tinh khiết được kết hợp và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (330 g) với 0→4% metanol trong diclometan làm chất rửa giải sử dụng gradien bước 2% mỗi bước, 4 thể tích cột thu được sản phẩm. Các mẻ sản phẩm được kết hợp, được làm khô trong lò chân không trong 18 giờ tại 50°C để thu được hợp chất tiêu đề ở dạng bọt màu vàng nhạt. (63,41 g, 127 mmol, hiệu suất 72%). MS (m/z) 499,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,82 (br s, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,32 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,63 (br d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 5,38 (br d, J = 9,8 Hz, 0,4H), 5,23 – 5,15 (m, 0,4H), 4,96 (br d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (br s, 3H).

Ví dụ 299

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on



Dung dịch chứa 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on (370 mg, 0,83 mmol) và trimetylclosilan (699 µl, 5,5 mmol) trong axetonitril (3,6 mL) được bổ sung natri iodua (820 mg, 5,5 mmol). Phản ứng được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Các phản ứng được làm nguội, được dừng bằng nước và nước muối. Được chiết bằng etyl axetat, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc và được cô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SiO_2 (120g) với 0→10% metanol trong diclometan làm chất rửa giải thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn không màu (251 mg, 0,58 mmol, hiệu suất 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,82 (br s, 1H), 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 6,26 – 6,17 (m, 1H), 5,60 (br d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 5,32 (br d, J = 9,8 Hz, 0,4H), 5,17 (br d, J = 10,3 Hz, 0,4H), 4,92 (d, J = 9,8 Hz, 0,6H), 2,21 (s, 3H), 2,18 – 2,11 (m, 3H). MS (m/z) 433,2 $(M+H)^+$.

Ví dụ chế phẩm phối chế 1 - Chế phẩm viên nang

Dạng liều dùng qua đường miệng để sử dụng sáng chế được sản xuất bằng cách nhồi viên nang gelatin cứng hai mẩu tiêu chuẩn với các thành phần được thế thiện trong Bảng chế phẩm phối chế 1', dưới đây.

Bảng chế phẩm phối chế 1'

Các thành phần	Lượng
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (Hợp chất của Ví dụ 1)	

Lactoza

Bột talc

Magie Stearat

Ví dụ chế phẩm phối chế 2 - Chế phẩm ngoài đường tiêu hóa tiêm được

Dạng tiêm được để sử dụng sáng chế được sản xuất bằng cách khuấy 1,7% theo khối lượng của 1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (Hợp chất của Ví dụ 2) trong 10% theo thể tích propylen glycol trong nước.

Ví dụ chế phẩm phối chế 3 Chế phẩm viên nén

Sucroza, canxi sulfat dihydrat và chất ức chế Nav1.8 như được thể hiện trong Bảng chế phẩm phối chế 2' dưới đây, được trộn và được tạo hạt với dung dịch gelatin 10%. Các hạt ẩm được sàng lọc, được làm khô, được trộn với tinh bột, bột talc và axit stearic, được sàng lọc và được nén thành viên nén.

Bảng chế phẩm phối chế 2'

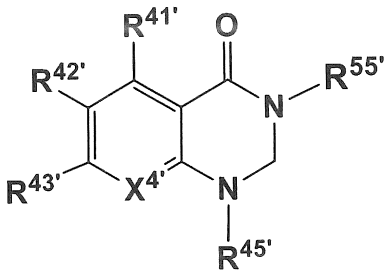
Các thành phần	Lượng
1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on (Hợp chất của Ví dụ 3)	
canxi sulfat dihydrat	
Sucroza	
Tinh bột	
Bột talc	

axit stearic

Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án được minh họa trên đây và quyền được dành cho các phương án được minh họa và tất cả các cải biến nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện Công thức (XIV) sau đây:



(XIV)

trong đó:

$X^{4'}$ là N hoặc C-$R^{44'}$;

trong đó:

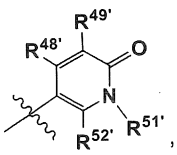
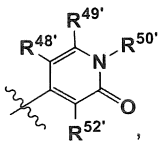
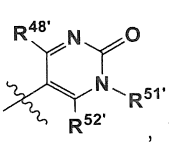
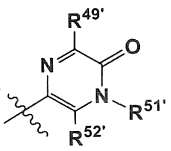
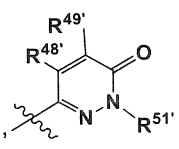
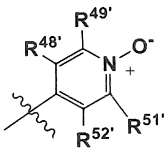
$R^{44'}$ được chọn từ: hydro, flo, clo, brom, và $-CH_3$;

$R^{41'}$, $R^{42'}$ và $R^{43'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, $-S(O)_2CH_3$, xyclopropyl, và oxetanyl;

$R^{45'}$ được chọn từ: phenyl, xyclopentyl, xyclohexyl,  , thiophenyl, thiazolyl, pyridyl, tetrahydropyranyl, và $-CH_2$-phenyl,

trong đó, $R^{45'}$ được thế tùy ý bằng từ một đến bốn nhóm thế được chọn độc lập từ: flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, -C≡N, -OH, và xyclopropyl; và

$R^{55'}$ được chọn từ:

 ,  ,  ,  ,  và 

hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng,

trong đó, $R^{48'}$, $R^{49'}$, $R^{50'}$, $R^{51'}$ và $R^{52'}$ được chọn độc lập từ: hydro, flo, clo, brom, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CF_3$, $-CF_2CH_2OH$, $-C(O)NH_2$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_3$, $-C\equiv N$, -OH, -C(O)OH, $-C(O)CH_3$, $-OCH_2C(O)OH$, $-NC(O)CH_3$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, và xyclopropyl;

hoặc chất hỗ biến của nó,

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $X^{4'}$ là N.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $X^{4'}$ là C-H.

4. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)phenyl)axetamit;

N-(4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)phenyl)axetamit;

5-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)picolinamit;

4-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)picolinamit;

1-(2-bromo-4-flophenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(6-clo-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metylpyridazin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1-acetylpiperidin-4-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metylpyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2R,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)piperidin-2,6-dion;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-xyclohexyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2,6-dimetylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-clo-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-(2-hydroxyetoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2,4-diflophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-metylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(6-metoxy-2,4-dimetylpyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(dimetylamino)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(metylamino)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etoxy-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometyl)-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6,7-diclo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril;

6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-3-hydroxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(metylsulfonyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-phenyl-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(o-tolyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-xyclopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-hydroxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

6-clo-3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometoxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril;

1-(4,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-(tert-butyl)-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-6-flo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

4-(6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-3-metylbenzonitril;

1-(5-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(3-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2,4-diflo-6-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometoxy)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril;

8-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-8-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-metoxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)-2-metylbenzonitril;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(5-flo-2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6,7-diflo-1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-hydroxy-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-metoxy-4-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-flo-6-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-2-metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril;

6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(2-bromo-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-bromo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

1-(2,4-diflophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-etoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6,7-diflo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

N-(3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)axetamit;

3-(2-bromo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril;

6-clo-7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(4-amino-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril;

6-clo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(3-clo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(3,4-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-xyclopropyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dion;

7-xyclopropyl-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-(diflometoxy)-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-etyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

6-clo-5,7-diflo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(2-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-clo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

7-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-((2-hydroxyetyl)amino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-(dimetylamino)-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-(metylamino)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-(1,1-diflo-2-hydroxyetyl)-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2,4-dimetylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7-carbonitril;

1-((1S,3S)-3-floxyclopentyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-((1R,3R)-3-floxyclopentyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1,2-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-bromo-4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-clo-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-thioxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(5-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flobenzyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-metylthiazol-5-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2,4-dimetoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(3-metylthiophen-2-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metoxyphenyl)-4-oxo-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(2,2,2-trifloetoxy)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(4-clo-2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-carbonitril;

6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-5-metyl-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(3,5-diflo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-5-metoxy-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(3-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(2-(2,2,2-trifloetyl)phenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

7-(diflometoxy)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

6-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-3-(3-metylpyridin-4-yl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-7-carbonitril;

4-(6-clo-7-(diflometyl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

4-(6-clo-1-(2-etyl-4-flophenyl)-7-flo-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

4-(6-clo-7-flo-1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

4-(6-clo-7-xyano-1-(2-etyl-4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

2-carbamoyl-5-(6-clo-5-flo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-4-metylpyridin 1-oxit;

5-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridazine 1-oxit;

4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridazine 1-oxit;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-2-metylpyridin 1-oxit;

4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-3-metylpyridin 1-oxit;

3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-5-metylpyridin 1-oxit;

3-metyl-4-(1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-4-oxo-6-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)pyridin 1-oxit;

3-(2-Amino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(6-Amino-2-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

Axit 2-((5-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)-6-metylpyridin-2-yl)oxy)axetic;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-metoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(6-Aminopyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

Axit 4-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoic;

axit 3-(1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzoic;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(oxetan-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-Flo-2-metylphenyl)-3-(4-hydroxy-2-metylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-oxohexahydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(1-(4-Flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzamit;

3-(6-clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxamit;

4-Metyl-3-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-6-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzamit;

4-(6-Clo-1-(4-flo-2-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)furan-2-carboxamit;

3-(1-(4-Flo-2-metylphenyl)-4-oxo-7-(triflometyl)-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)benzensulfonamit;

3-(6-Amino-4-metylpyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1S,2S)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((1R,2R)-2-metylxyclohexyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3S,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3R,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3R,4S)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2-Metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-((3S,4R)-3-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

rel-(R)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

rel-(R)-1-(4-flo-2-metylphenyl)-2-metyl-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2S,3S)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-((2R,3R)-2-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2,4-Dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

6-clo-3-(2,4-dimetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-1-(4-flo-2-isopropylphenyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-(tert-Butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-(tert-Butyl)-4-flophenyl)-6-clo-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydro quinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on; và

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

hoặc chất hỗ biến của nó,

hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này được chọn từ:

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on;

1-(4-bromo-2-metylphenyl)-3-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

1-(4-flophenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-7-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on;

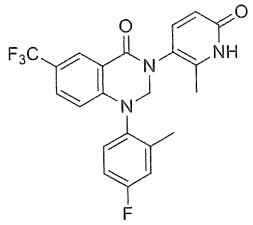
1-(4-flo-2-metylphenyl)-3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-(triflometyl)-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-on; và

3-metyl-4-(3-(2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-4-oxo-7-(triflometyl)-3,4-dihydroquinazolin-1(2H)-yl)benzonitril;

hoặc chất hỗ biến của nó,

hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất mà là:



hoặc chất hỗ biến của nó,

hoặc muối dược dụng của nó.

7. Dược phẩm chứa:

- hợp chất có Công thức (X) hoặc muối dược dụng và/hoặc dạng hỗ biến tương ứng của chúng theo điểm 1; và
- một hoặc nhiều tá dược dược dụng.