(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) **1-0023810**
(51)[7] **A61K 31/50**; C07D 401/00; A61K 31/501
(13) **B**

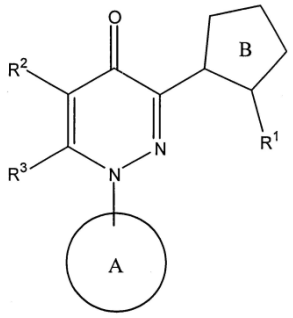
(21) 1-2011-02312
(22) 04/02/2010
(86) PCT/US2010/000307 04/02/2010
(87) WO 2010/090737 A1 12/08/2010
(30) 61/202,207 05/02/2009 US; 61/213,927 30/07/2009 US
(45) 25/05/2020 386
(43) 30/01/2012 286A
(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan
(72) TANIGUCHI, Takahiko (JP); KAWADA, Akira (JP); KONDO, Mitsuyo (JP); QUINN, John, F. (US); KUNITOMO, Jun (JP); YOSHIKAWA, Masato (JP); FUSHIMI, Makoto (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRIDAZINON, TIỀN DƯỢC CHẤT CỦA CHÚNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hiệu quả ức chế PDE, và hợp chất này hữu ích làm thuốc phòng hoặc điều trị bệnh bệnh tâm thần phân liệt hoặc v.v..

Hợp chất có công thức (I):

trong đó:



R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế,

và vòng B là vòng dị thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất pyridazinon.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phosphodiesteraza (các PDE) là siêu họ của các enzym được mã hóa bằng 21 gen và được chia nhỏ thành 11 họ phân biệt theo các tính chất kết cấu và chức năng. Các enzym này khử hoạt hóa trao đổi chất thông tin thứ cấp nội bào phân bố rộng, monophosphat adenosin vòng (cAMP) và monophosphat guanosin vòng (cGMP); các PDE xúc tác một cách có chọn lọc sự thủy phân liên kết 3′-este, tạo ra 5′-monophosphat không hoạt hóa. Đặc biệt trên cơ sở lớp nền, các họ PDE có thể được phân loại tiếp thành ba nhóm: i) các cAMP-PDE (PDE4, PDE7, PDE8), ii) các cGMP-PDE (PDE5, PDE6 và PDE9), và iii) nền kép PDE (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 và PDE11).

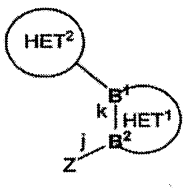
cAMP và cGMP được coi là sự điều chỉnh gần như mọi quy trình sinh lý như việc tạo ra chất trung gian và hoạt động lây nhiễm, chức năng kênh ion, nới lỏng cơ, tạo nhận thức và trí nhớ, phân biệt, cơ chế gây chết tế bào theo chương trình, sự tạo lipit, phân hủy glicogen và hình thành glucoza trong cơ thể động vật. Đặc biệt, ở các nơron tế bào thần kinh, các thông tin thứ cấp này có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự truyền tiếp hợp cũng như sự phân biệt nơron và sự sống sót (Nat. Rev. Drug Discov. 2006, vol. 5: 660-670). Việc điều chỉnh của các quy trình này bởi cAMP và cGMP được kèm theo bằng cách kích hoạt protein kinaza A (PKA) và protein kinaza G (PKG), từ đó phosphorylat hóa các loại chất nền, bao gồm các yếu tố sao chép, các kênh ion và các thụ thể mà điều chỉnh các loại quy trình sinh lý. Nồng độ của cAMP và cGMP nội bào được phân chia theo thời

gian, không gian, và chức năng bằng cách điều chỉnh các nhóm phụ adenyl và guanyl đáp lại sự phát tín hiệu nội bào và sự phân hủy của chúng bằng PDE (Circ. Res. 2007, vol. 100(7): 950-966). Các PDE tạo ra chỉ có nghĩa là sự phân hủy các nucleotit vòng của cAMP và cGMP trong các tế bào, do vậy các PDE đóng vai trò chủ yếu trong việc phát tín hiệu nucleotit vòng. Do vậy, các PDE có thể là các đích có triển vọng đối với các thuốc điều trị khác nhau.

Phosphodiesteraza 10A (PDE10A) được phát hiện vào năm 1999 bởi ba nhóm độc lập (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, vol. 96: 8991-8996, J. Biol. Chem. 1999, vol. 274: 18438-18445, Gene 1999, vol. 234: 109-117). Các nghiên cứu kỹ đã thể hiện là PDE10A có sự phân bố nghiêm ngặt nhất bên trong tất cả các họ PDE đã biết; PDE10A mRNA được biểu hiện cao chỉ ở trong não và các thử nghiệm (Eur. J. Biochem. 1999, vol. 266: 1118-1127, J. Biol. Chem. 1999, vol. 274: 18438-18445). Trong não, mRNA và protein của PDE10A được làm giàu cao trong các dây thần kinh tủy sống trung gian (MSN) thể vân (Eur. J. Biochem. 1999, vol. 266: 1118-1127, Brain Res. 2003, vol. 985: 113-126). Các MSN được phân loại thành hai nhóm: MSN mà biểu hiện thụ thể D_1 dopamin đáp lại đường (đen sọc) và MSN biểu hiện các thụ thể D_2 dopamin đáp lại đường gián tiếp (xanh sọc). Chức năng của đường trực tiếp là lên kế hoạch và thực hiện, trong khi đường gián tiếp tác động làm mất hoạt động hành vi. Như các biểu hiện PDE10A trong cả hai MSN, các chất ức chế PDE10A sẽ kích hoạt cả hai đường này. Hiệu quả chống loạn tâm thần của các thuốc hiện hành, các chất đối kháng D_2 hoặc D_2/5-HT_{2A}, chủ yếu có nguồn gốc từ sự kích hoạt đường không trực tiếp trong thể vân. Như các chất ức chế PDE10A có thể kích hoạt đường này, các chất ức chế PDE10A được gợi ý là các thuốc trị chứng bệnh loạn thần kinh. Chất đối kháng thụ thể D_2 dưới não bởi các chất đối kháng D_2 làm nảy sinh vấn đề về các hiệu quả phụ ngoài bó tháp và bệnh tăng prolin huyết. Tuy nhiên sự biểu hiện

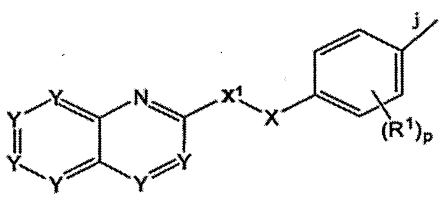
PDE10A được giới hạn ở các đường thể vân trong não, do đó các hiệu quả phụ bởi các chất ức chế PDE10A được mong chờ là yếu hơn so với các chất đối kháng D2 hiện hành. Liên quan đến bệnh tăng prolin huyết, các chất ức chế PDE10A sẽ không tạo ra sự gia tăng hocmon tiết sữa so việc mất cơ chủ vận thụ thể D_2 trong tuyến yên. Ngoài ra, sự có mặt của PDE10A ở đường trực tiếp tương tự làm cho sự ức chế PDE10A sẽ có một số lợi ích so với các chất chủ vận D_2 hiện hành; đường trực tiếp dẫu vậy kích thích hoạt động mong muốn, và sự kích hoạt đường này bởi các chất ức chế PDE10A có thể tác động ngược đến các triệu chứng ngoài bó tháp do cơ chủ vận thụ thể D_2 dư gây ra. Ngoài ra, sự kích hoạt đường này có thể tạo điều kiện cho dòng ra gò thị thể vân, thúc đẩy thực hiện các quy trình. Ngoài ra, việc tăng cường các mức độ truyền tin mà không làm tắc nghẽn dopamin và/hoặc các thụ thể chất dẫn truyền thần kinh cũng có thể mang lại lợi ích điều trị với các hiệu quả ngược so với các chất chống loạn thần kinh (cụ thể là bệnh tăng prolin huyết và trọng lượng hạt). Sự phân bố đồng nhất và chức năng trong não chỉ ra rằng PDE10A là đích mới quan trọng để điều trị các rối loạn thần kinh và tâm thần, cụ thể rối loạn thần kinh như bệnh tâm thần phân liệt.

Để làm chất ức chế phosphodiesteraza (PDE)10, hợp chất được biểu thị bởi công thức:



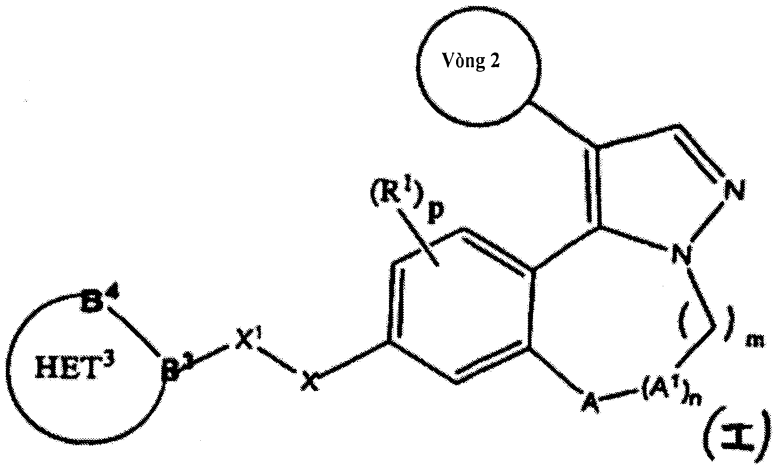
I

trong đó, z là



được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2006/072828.

Ngoài ra, như chất ức chế phosphodiesteraza (PDE)10, hợp chất được biểu thị bởi công thức chung:



cũng được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO2008/001182.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2006072828

Tài liệu sáng chế 2: WO2008001182

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Tuy nhiên, sự phát triển của các chất ức chế phosphodiesteraza (PDE)10A mới được yêu cầu thêm.

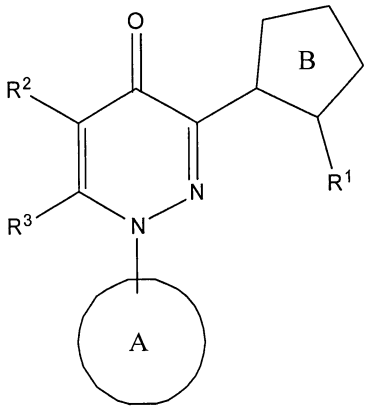
Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hợp chất được biểu thị bằng công thức (I_o) hoặc muối của nó (gọi là hợp chất (I_o) trong bản mô tả này) có hoạt tính ức chế PDE 10A và sau khi nghiên cứu kỹ, đã hoàn thành sáng chế.

Trong số các hợp chất (I_o), hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó (gọi là hợp chất (I) trong bản mô tả này) là hợp chất mới.

Trong bản mô tả này, hợp chất (I_o) bao gồm hợp chất (I) hoặc tiền dược chất của chúng cũng được gọi là hợp chất theo sáng chế.

Tức là, sáng chế đề xuất các dấu hiệu sau đây.

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

vòng B là dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế;

với điều kiện là các hợp chất sau đây:

1-(2-clophenyl)-6-metyl-3-{5-thioxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-[4-(2-flophenyl)-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-6-metylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-6-metyl-3-{5-thioxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-[4-(2-flophenyl)-5-(metylsulfanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-

6-metylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-6-metyl-3-{5-(metylsulfanyl)-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(2-clophenyl)-6-metyl-3-{5-(metylsulfanyl)-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-{1-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(1,1-dioxydotetrahydrothiophen-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

3-(4-etyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-metylphenyl)-pyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-{1-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-3-

yl}pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

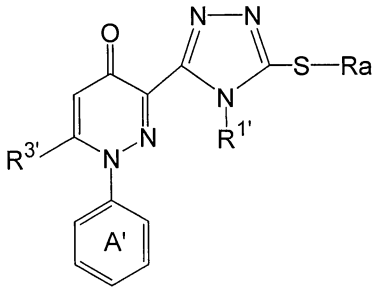
3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A' là vòng benzen có thể được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm alkyl,

$R^{1'}$ là:

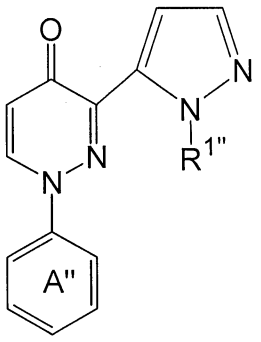
(1) nhóm etyl, hoặc

(2) nhóm phenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo, và nhóm triflometyl,

$R^{3'}$ là nguyên tử hydro, hoặc nhóm metyl, và

Ra là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-4} hydrocacbon axyclic có thể được thế,

hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A'' là vòng benzen có thể được thế bằng halogen, và

$R^{1''}$ là nhóm axyl

được loại trừ;

hoặc muối của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1 nêu trên, trong đó R^2 là nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 nêu trên, trong đó R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkoxy, và nhóm C_{3-7} xycloalkyl.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 nêu trên, trong đó R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 nêu trên, trong đó R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 nêu trên, trong đó R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl, và nhóm C_{1-10} alkoxy.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 nêu trên, trong đó R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 nêu trên, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 nêu trên, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 nêu trên, trong đó R^3 là nguyên tử hydro.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 nêu trên, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl có thể được thế,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(7) nhóm xyano,

(8) nhóm carbamoyl có thể được thế,

(9) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế,

(10) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế,

(11) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế,

(12) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl có thể được thế,

(15) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl có thể được thế, và

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl có thể được thế.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 nêu trên, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 nêu trên, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 nêu trên, trong đó vòng A là vòng benzen mà được thế bằng:

(1) (i) 1 hoặc 2 nguyên tử halogen, hoặc (ii) một nhóm C_{1-10} alkoxy, và

(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

15. Hợp chất theo điểm 14 nêu trên, trong đó nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 nêu trên, trong đó

vòng B là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol hoặc vòng tetrazol, mỗi vòng này có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16 nêu trên, trong đó vòng B là vòng pyrazol có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 nêu trên, trong đó vòng B là vòng pyrazol.

19. Hợp chất theo điểm 2 nêu trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl có thể được thế,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(7) nhóm xyano,

(8) nhóm carbamoyl có thể được thế,

(9) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế,

(10) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế,

(11) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế,

(12) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl có thể được thế,

(15) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl có thể được thế, và

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl có thể được thế, và

vòng B là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol hoặc vòng tetrazol, mỗi vòng này có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

20. Hợp chất theo điểm 19 nêu trên, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng một hoặc nhiều

phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế.

21. Hợp chất theo điểm 2 nêu trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl, và nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkoxy, và nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy,

vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen,

vòng B là vòng pyrazol có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

22. Hợp chất theo điểm 2 nêu trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^3 là nguyên tử hydro,

vòng A là vòng benzen mà được thế bằng:

(1) (i) 1 hoặc 2 nguyên tử halogen, hoặc (ii) một nhóm C_{1-10} alkoxy, và

(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen,

vòng B là vòng pyrazol.

23. Hợp chất theo điểm 22 nêu trên, trong đó nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

24. Hợp chất theo điểm 1 nêu trên, trong đó:

R^1 là nhóm thơm có thể được thế,

vòng A là vòng thơm mà được thế bằng:

(a) một phần tử thế được chọn từ:

(1) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế, và

(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy có thể được thế,

và

(b) một hoặc nhiều phần tử thế.

25. Hợp chất theo điểm 24 nêu trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế,

R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

vòng A là vòng benzen được thế bằng một phần tử thế được chọn từ

(1) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(2) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(3) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế, và

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

và còn có thể được thế bằng các phần tử thế, và

vòng B là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol, vòng tetrazol, vòng isoxazol, vòng 1,3-oxazol, vòng furan, hoặc vòng thiophen, mỗi vòng này có thể được thế.

26. Hợp chất theo điểm 25 nêu trên, trong đó nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl, nhóm imidazolidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyridyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm thiazolyl.

27. Hợp chất theo điểm 24 nêu trên, trong đó các phần tử thế khác là từ 1 đến 4

phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm oxo,

(3) nhóm hydro,

(4) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(6) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl,

(7) nhóm morpholin-4-yl sulfonyl,

(8) nhóm xyano,

(9) nhóm carbamoyl,

(10) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(11) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl,

(12) nhóm di-C_{1-10} alkyl-amino,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl) -amino,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl,

(15) nhóm phenoxy,

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl,

(17) nhóm benzimidazol-2-yloxy, và

(18) nhóm benzimidazol-2-yl sulfonyl.

28. Hợp chất theo điểm 24 nêu trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^3 là nguyên tử hydro,

vòng A là vòng benzen, được thế bằng nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm halogeno C_{1-10} alkoxy, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen, và có thể còn được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-10} alkoxy, và

vòng B là vòng pyrazol.

29. Hợp chất theo điểm 28 nêu trên, trong đó nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

30. 1-[2-flo-4-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

31. 1-[2-flo-4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

32. 1-[4-(3,4-diflo-1H-pyrol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

33. 1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

34. 1-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

35. 1-[2-flo-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

36. 3-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

37. 3-[1-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

38. 1-[4-(4,4-dimetyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

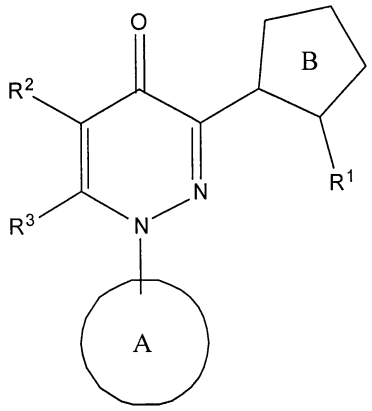
39. 1-[4-(5,5-dimetyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

40. 5-metoxy-1-[2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

41. Tiền dược chất của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40 nêu trên.

42. Thuốc bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40 nêu trên hoặc tiền dược chất của chúng.

43. Thuốc bao gồm hợp chất có công thức (I_0):



(I_0)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

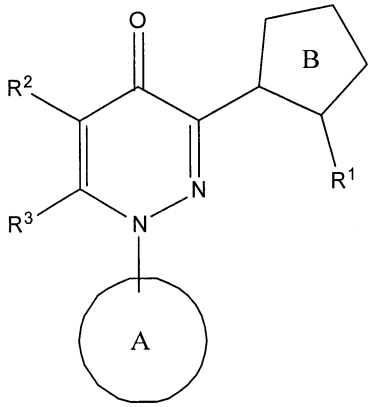
vòng B là dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng, hoặc tiền dược chất của chúng.

44. Thuốc theo điểm 43 nêu trên, trong đó thuốc là để ức chế phosphodiesteraza 10A.

45. Thuốc theo điểm 43 nêu trên, trong đó thuốc là để phòng hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

46. Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt bao gồm bước cho người bệnh sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I_0):



(I_0)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

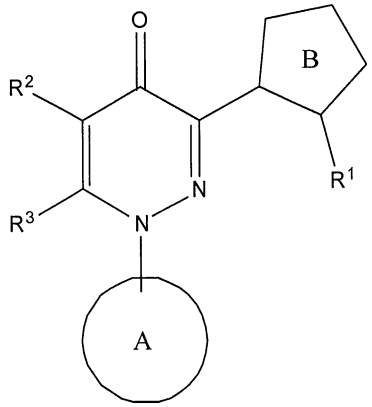
R^3 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

vòng B là dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng, hoặc tiền dược chất của chúng

47. Sử dụng hợp chất có công thức (I_0):



(I_0)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

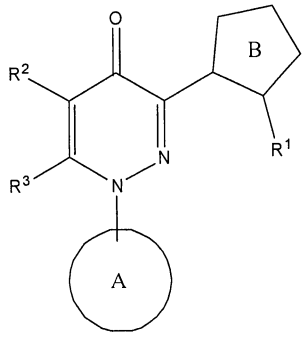
vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

vòng B là dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng, hoặc tiền dược chất của chúng

làm thuốc chữa bệnh.

48. Sử dụng hợp chất có công thức (I_0):



(I_0)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

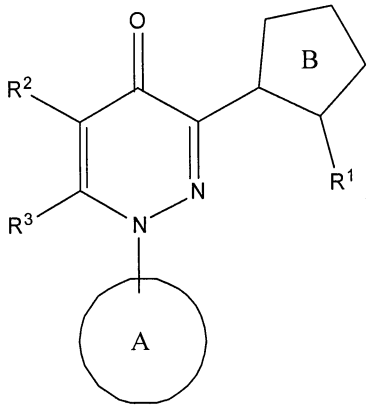
vòng B là dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng, hoặc tiền dược chất của chúng

trong việc bào chế thuốc phòng hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất các dấu hiệu sau đây.

1'. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

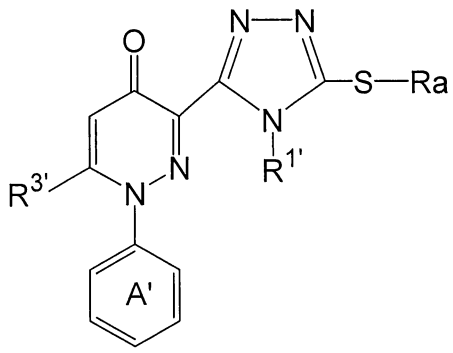
R^3 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

vòng B là vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế;

với điều kiện là các hợp chất sau đây được loại trừ:

hợp chất được biểu thị bởi công thức:



trong đó:

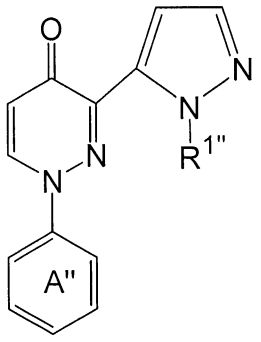
vòng A' là vòng benzen có thể được thế bằng một phần tử thế được chọn từ halogen và alkyl,

$R^{1'}$ là (1) etyl hoặc (2) phenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo và triflometyl,

$R^{3'}$ là hydro hoặc metyl, và

Ra là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-4} hydrocacbon axyclic có thể được thế; và

hợp chất được biểu thị bởi công thức:



trong đó:

vòng A" là vòng benzen có thể được thế bằng halogen, và

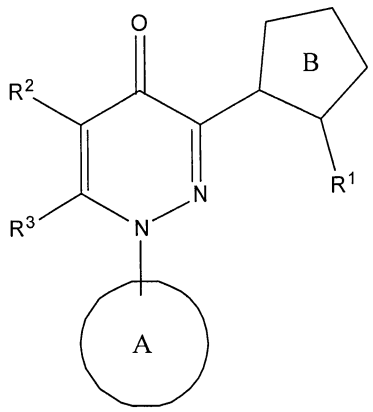
$R^{1"}$ là nhóm axyl;

hoặc muối của chúng.

2'. Tiền dược chất của hợp chất theo điểm 1' nêu trên.

3'. Thuốc bao gồm hợp chất theo điểm 1' nêu trên hoặc tiền chất của nó.

4'. Thuốc bao gồm hợp chất có công thức (I_o):



(I_0)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

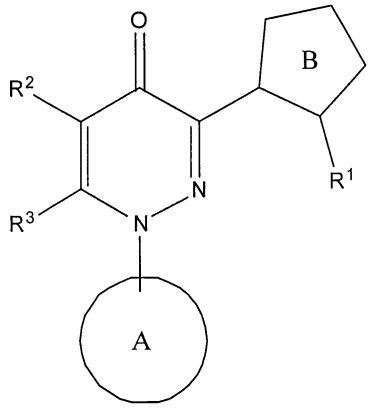
vòng B là vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng.

5'. Thuốc theo điểm nêu trên 4', trong đó thuốc là để ức chế phosphodiesteraza 10A.

6'. Thuốc theo điểm nêu trên 4', trong đó thuốc là để phòng hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

7'. Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, phương pháp này bao gồm việc cho sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I_o):



(I_0)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

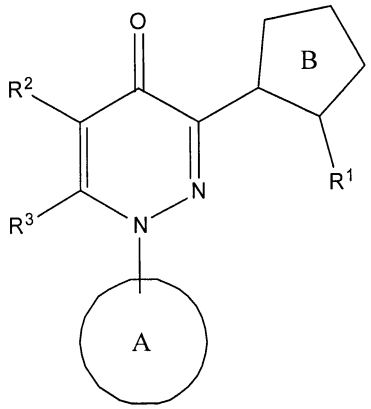
R^3 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

vòng B là vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng.

8'. Sử dụng hợp chất có công thức (I_o):



(I_0)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

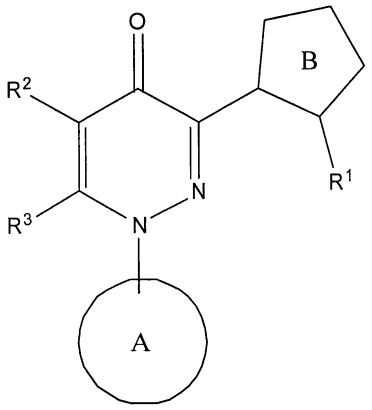
vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

vòng B là vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng

làm thuốc chữa bệnh.

9'. Sử dụng hợp chất có công thức (I_o):



(I_0)

trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

vòng B là vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế,

hoặc muối của chúng

trong việc bào chế thuốc phòng hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế PDE và hữu ích làm tiền chất phòng hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt, v.v..

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là các đồ thị thể hiện sự tăng liều lượng tùy thuộc vào hàm lượng của cAMP (Fig.1A) và cGMP (Fig.1B) trong thể vân chuột bởi hợp chất A.

Fig.2 là các đồ thị thể hiện sự ức chế tùy thuộc vào liều lượng metamphetamin (MAP)- hoặc MK-801 gây ra sự tăng vận động bởi hợp chất A. Hợp chất A giảm sự vận động tự phát (-30-0 phút).

Fig.3 là đồ thị thể hiện sự đảo ngược của sự thiếu hụt PPI do MK-801 gây ra ở xung 82 dB bởi hợp chất A.

Fig.4 là đồ thị thể hiện sự ức chế sự siêu vận động do MK-801 gây ra bởi các hợp chất trong chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được giải thích chi tiết sau đây.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm halogen" bao gồm flo, clo, brom và iot.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, thuật ngữ "có thể được halogen hóa" hoặc thuật ngữ "halogeno" có nghĩa là một hoặc nhiều (cụ thể là 1 đến 3) các nguyên tử halogen có thể có mặt là các phần tử thay thế.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkyl" bao gồm nhóm C_{1-10} alkyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkyl" bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, và hexyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhóm C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa" có nghĩa là nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen, và các ví dụ về chúng bao gồm triflometyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkenyl" bao gồm nhóm C_{2-6} alkenyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{2-6} alkenyl" bao gồm vinyl, 1-propen-1-yl, 2-propen-1-yl, isopropenyl, 2-buten-1-yl, 4-penten-1-yl, và 5-hexen-1-yl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkynyl" bao gồm nhóm C_{2-6} alkynyl.

Các ví dụ về "nhóm C_{2-6} alkynyl" bao gồm etynyl, 1-propyn-1-yl, 2-propyn-1-yl, 4-pentyn-1-yl, và 5-hexyn-1-yl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkyl-C_{2-6} alkynyl" bao gồm xyclopropyletynyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkyl" bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryl" bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 2-biphenylyl, 3-biphenylyl, 4-biphenylyl, và 2-anthryl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{7-16} aralkyl" bao gồm benzyl, phenetyl, diphenylmetyl, 1-naphtylmetyl, 2-naphtylmetyl, 2,2-diphenyletyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 5-phenylpentyl, 2-biphenylmetyl, 3-biphenylmetyl, và 4-biphenylmetyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryl- C_{2-6} alkenyl" bao gồm styryl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, "nhóm dị vòng" (và gốc dị vòng trong một phần tử thế) là dị vòng không thơm, hoặc nhóm heteroaryl (cụ thể là, nhóm dị vòng thơm), và các ví dụ về chúng bao gồm nhóm dị vòng có 3 đến

14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. "Nhóm dị vòng" này có thể là một vòng, hai vòng hoặc ba vòng.

Các ví dụ về "nhóm dị vòng có 3 đến 14 cạnh" bao gồm nhóm dị vòng thơm có 3 đến 14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy như pyrolyl (cụ thể là 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl), furyl (cụ thể là 2-furyl, 3-furyl), thienyl (cụ thể là 2-thienyl, 3-thienyl), pyrazolyl (cụ thể là 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl), imidazolyl (cụ thể là 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl), isoxazolyl (cụ thể là 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl), oxazolyl (cụ thể là 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl), isothiazolyl (cụ thể là 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-isothiazolyl), thiazolyl (cụ thể là 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl), triazolyl (cụ thể là 1, 2, 3-triazol-4-yl,1, 2, 4-triazol-3-yl), oxadiazolyl (cụ thể là 1, 2, 4-oxadiazol-3-yl, 1, 2, 4-oxadiazol-5-yl), thiadiazolyl (cụ thể là 1, 2, 4-thiadiazol-3-yl, 1, 2, 4-thiadiazol-5-yl), tetrazolyl, pyridyl (cụ thể là 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), pyridazinyl (cụ thể là 3-pyridazinyl, 4-pyridazinyl), pyrimidinyl (cụ thể là 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl), pyrazinyl, indolyl, isoindolyl (cụ thể là 1-isoindolyl, 2-isoindolyl, 3-isoindolyl, 4-isoindolyl, 5-isoindolyl, 6-isoindolyl, 7-isoindolyl), indolyl (cụ thể là 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, 7-indolyl), benzo[b]furanyl (cụ thể là 2-benzo[b]furanyl, 3-benzo[b]furanyl, 4-benzo[b]furanyl, 5-benzo[b]furanyl, 6-benzo[b]furanyl, 7-benzo[b]furanyl), benzo[c]furanyl (cụ thể là 1-benzo[c]-furanyl, 4-benzo[c]furanyl, 5-benzo[c]furanyl), benzo[b]thienyl (cụ thể là 2-benzo[b]thienyl, 3-benzo[b]thienyl, 4-benzo[b]thienyl, 5-benzo[b]thienyl, 6-benzo[b]thienyl, 7-benzo[b]thienyl), benzo[c]thienyl (cụ thể là 1-benzo[c]thienyl, 4-benzo[c]thienyl, 5-benzo[c]thienyl), indazolyl (cụ thể là 1-indazolyl, 2-indazolyl, 3-indazolyl, 4-indazolyl, 5-indazolyl, 6-indazolyl, 7-indazolyl), benzimidazolyl (cụ thể là 1-

benzimidazolyl, 2-benzimidazolyl, 4-benzimidazolyl, 5-benzimidazolyl), 1, 2-benzoisoxazolyl (cụ thể là 1, 2-benzisoxazol-3-yl, 1, 2-benzisoxazol-4-yl, 1, 2-benzisoxazol-5-yl, 1, 2-benzisoxazol-6-yl, 1, 2-benzisoxazol-7-yl), benzoxazolyl (cụ thể là 2-benzoxazolyl, 4-benzoxazolyl, 5-benzoxazolyl, 6-benzoxazolyl, 7-benzoxazolyl), 1, 2-benzoisothiazolyl (cụ thể là 1, 2-benzisothiazol-3-yl, 1, 2-benzisothiazol-4-yl, 1, 2-benzisothiazol-5-yl, 1, 2-benzisothiazol-6-yl, 1, 2-benzisothiazol-7-yl), benzothiazolyl (cụ thể là 2-benzothiazolyl, 4-benzothiazolyl, 5-benzothiazolyl, 6-benzothiazolyl, 7-benzothiazolyl), isoquinolyl (cụ thể là 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, 5-isoquinolyl), quinolyl (cụ thể là 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 8-quinolyl), xinnolinyl (cụ thể là 3-xinnolinyl, 4-xinnolinyl, 5-xinnolinyl, 6-xinnolinyl, 7-xinnolinyl, 8-xinnolinyl), phtalazinyl (cụ thể là 1-phtalazinyl, 4-phtalazinyl, 5-phtalazinyl, 6-phtalazinyl, 7-phtalazinyl, 8-phtalazinyl), quinazolinyl (cụ thể là 2-quinazolinyl, 4-quinazolinyl, 5-quinazolinyl, 6-quinazolinyl, 7-quinazolinyl, 8-quinazolinyl), quinoxalinyl (cụ thể là 2-quinoxalinyl, 3-quinoxalinyl, 5-quinoxalinyl, 6-quinoxalinyl, 7-quinoxalinyl, 8-quinoxalinyl), pyrazolo[1,5-a]pyridyl (cụ thể là pyrazolo[1,5-1]pyridin-2-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl), imidazo[1,2-a]pyridyl (cụ thể là imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl, imidazo [1,2-a]pyridin-8-yl); và nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh no hoặc không no có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy như tetrahydrofuryl, oxazolidinyl, imidazolinyl (cụ thể là 1-imidazolinyl, 2-imidazolinyl, 4-imidazolinyl), aziridinyl (cụ thể là 1-aziridinyl, 2-aziridinyl), azetidinyl (cụ thể là 1-azetidinyl, 2-azetidinyl), pyrolidinyl (cụ thể là 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl, 3-pyrolidinyl), piperidinyl (cụ thể là 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl),

azepanyl (cụ thể là 1-azepanyl, 2-azepanyl, 3-azepanyl, 4-azepanyl), azocanyl (cụ thể là 1-azocanyl, 2-azocanyl, 3-azocanyl, 4-azocanyl), piperazinyl (cụ thể là 1,4-piperazin-1-yl, 1,4-piperazin-2-yl), diazepinyl (cụ thể là 1,4-diazepin-1-yl, 1,4-diazepin-2-yl, 1,4-diazepin-5-yl, 1,4-diazepin-6-yl), diazocanyl (cụ thể là 1,4-diazocan-1-yl, 1,4-diazocan-2-yl, 1,4-diazocan-5-yl, 1,4-diazocan-6-yl, 1,5-diazocan-1-yl, 1,5-diazocan-2-yl, 1,5-diazocan-3-yl), tetrahydropyranyl (cụ thể là tetrahydropyran-4-yl), morpholinyl (cụ thể là 4-morpholinyl), thiomorpholinyl (cụ thể là 4-thiomorpholinyl), 2-oxazolidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, và dihydroquinolyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "các nhóm dị vòng thơm có 5 đến 10 cạnh" bao gồm các nhóm dị vòng thơm có 5 đến 10 cạnh trong số "các nhóm dị vòng có 3 đến 14 cạnh".

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm dị vòng thơm" (và gốc dị vòng thơm trong một phần tử thế) bao gồm "nhóm dị vòng thơm có 3 đến 14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy" được lấy ví dụ ở trên là "nhóm dị vòng" đã nêu.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm không thơm dị vòng" (và gốc dị vòng thơm trong một phần tử thế) bao gồm "nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh no hoặc không no có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy" được lấy ví dụ ở trên là "nhóm dị vòng" đã nêu.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm dị vòng no" (và gốc dị vòng no ở một phần tử thế) bao gồm các nhóm dị vòng no trong số "nhóm không thơm dị vòng" nói trên. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm tetrahydrofuryl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, pyrolidinyl, và piperazinyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm dị vòng no có có 5 đến 6 cạnh" (và gốc dị vòng no ở một phần tử thế) bao gồm các gốc có 5 đến 6 cạnh trong số các "nhóm dị vòng no" đã nêu.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkoxy" bao gồm nhóm C_{1-10} alkoxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkoxy" bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy" bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclo-hexyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryloxy" bao gồm phenyloxy, 1-naphtyloxy và 2-naphtyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{7-16} aralkyloxy" bao gồm benzyloxy và phenetyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkyl-carbonyloxy" bao gồm nhóm C_{1-10} alkyl-carbonyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkyl-carbonyloxy" bao gồm axetoxy và propionyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkoxy-carbonyloxy" bao gồm nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyloxy" bao gồm metoxycarbonyloxy, etoxycarbonyloxy, propoxy-carbonyloxy và butoxycarbonyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm mono-

alkyl-carbamoyloxy" bao gồm nhóm mono-C_{1-10} alkyl-carbamoyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm mono-C_{1-10} alkyl-carbamoyloxy" bao gồm metylcarbamoyloxy và etylcarbamoyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm di-alkyl-carbamoyloxy" bao gồm nhóm di-C_{1-10} alkyl-carbamoyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm di-C_{1-10} alkyl-carbamoyloxy" bao gồm dimetylcarbamoyloxy và dietylcarbamoyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy" bao gồm benzoyloxy và naphtylcarbonyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm mono- hoặc nhóm di-C_{6-14} aryl-carbamoyloxy" bao gồm phenylcarbamoyloxy và naphtylcarbamoyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về gốc dị vòng của "nhóm oxy dị vòng" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Cụ thể, các ví dụ về "nhóm oxy dị vòng" bao gồm nhóm oxy dị vòng có 5 đến 14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về thơm gốc dị vòng của "nhóm oxy dị vòng" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng thơm" là các ví dụ về "nhóm dị vòng" đã nêu. Cụ thể, các ví dụ về "nhóm oxy dị vòng thơm" bao gồm nhóm oxy dị vòng thơm có 3 đến 14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy" bao gồm metylsulfonyloxy và etylsulfonyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy" bao gồm halogeno metylsulfonyloxy và

halogeno etyl-sulfonyloxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkylsulfanyl" bao gồm nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl" bao gồm metylsulfanyl, etylsulfanyl, propylsulfanyl, isopropyl-sulfanyl, butylsulfanyl, *sec*-butylsulfanyl, và *tert*-butylsulfanyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfanyl" bao gồm xyclopropylsulfanyl, xyclobutylsulfanyl, xyclopentyl-sulfanyl và xyclohexylsulfanyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} arylsulfanyl" bao gồm phenylsulfanyl, 1-naphtylsulfanyl và 2-naphtylsulfanyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{7-16} aralkylsulfanyl" bao gồm benzylsufanyl và phenetylsulfanyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về gốc dị vòng của "nhóm dị vòng - sulfanyl" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Cụ thể, các ví dụ về "nhóm dị vòng - sulfanyl" bao gồm nhóm từ 5 đến 14 cạnh dị vòng - sulfanyl có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkyl-carbonyl" bao gồm nhóm C_{1-10} alkyl-carbonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkyl-carbonyl" bao gồm axetyl, propionyl và pivaloyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl" bao gồm nhóm xyclopropylcarbonyl, xyclopentylcarbonyl và xyclohexylcarbonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl" bao gồm nhóm benzoyl, 1-naphtoyl và 2-naphtoyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl" bao gồm nhóm phenylaxetyl và 3-phenylpropionyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về gốc dị vòng của "nhóm carbonyl dị vòng" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Cụ thể, các ví dụ về chúng bao gồm nhóm carbonyl dị vòng có 3 đến 14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Ngoài ra, các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm picolinoyl, nicotinoyl, isonicotinoyl, 2-thenoyl, 3-thenoyl, 2-furoyl, 3-furoyl, 1-morpholinylcarbonyl, 4-thiomorpholinylcarbonyl, aziridin-1-ylcarbonyl, aziridin-2-ylcarbonyl, azetidin-1-ylcarbonyl, azetidin-2-ylcarbonyl, pyrolidin-1-ylcarbonyl, pyrolidin-2-ylcarbonyl, pyrolidin-3-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, piperidin-2-ylcarbonyl, piperidin-3-ylcarbonyl, azepan-1-ylcarbonyl, azepan-2-ylcarbonyl, azepan-3-ylcarbonyl, azepan-4-ylcarbonyl, azocan-1-ylcarbonyl, azocan-2-ylcarbonyl, azocan-3-ylcarbonyl, azocan-4-ylcarbonyl, 1,4-piperazin-1-ylcarbonyl, 1,4-piperazin-2-ylcarbonyl, 1,4-diazepan-1-ylcarbonyl, 1,4-diazepan-2-ylcarbonyl, 1,4-diazepan-5-ylcarbonyl, 1,4-diazepan-6-ylcarbonyl, 1,4-diazocan-1-ylcarbonyl, 1,4-diazocan-2-ylcarbonyl, 1,4-diazocan-5-ylcarbonyl, 1,4-diazocan-6-ylcarbonyl, 1,5-diazocan-1-ylcarbonyl, 1,5-diazocan-2-ylcarbonyl và 1,5-diazocan-3-ylcarbonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm carboxy có thể được este hóa" bao gồm nhóm carboxy, alkoxy-carbonyl có thể được thế, C_{6-14}aryloxy-carbonyl có thể được thế, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl có thể được thế, silyloxy-carbonyl có thể được thế (cụ thể là TMS-O-CO-, TES-O-CO-, TBS-O-CO-, TIPS-O-CO-, TBDPS-O-CO-, v.v.)

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkoxy-carbonyl" bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, và *tert*-butoxycarbonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryloxy-carbonyl" bao gồm phenoxycarbonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl" bao gồm benzyloxycarbonyl và phenetyloxycarbonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkylsulfonyl" bao gồm nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl" bao gồm metylsulfonyl và etylsulfonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfonyl" bao gồm xyclopropylsulfonyl, xyclobutylsulfonyl, xyclopentyl-sulfonyl và xyclohexylsulfonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} arylsulfonyl" bao gồm phenylsulfonyl, 1-naphtylsulfonyl và 2-naphtylsulfonyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về gốc dị vòng của "nhóm sulfonyl dị vòng" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Cụ thể, các ví dụ về "nhóm sulfonyl dị vòng" bao gồm nhóm sulfonyl dị vòng có 5 đến 14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về gốc dị vòng no của "nhóm sulfonyl dị vòng no" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Cụ thể, các ví dụ về "nhóm sulfonyl dị vòng" bao gồm nhóm sulfonyl dị vòng có 5 đến 14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu

huỳnh và oxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkylsulfinyl" bao gồm nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl" bao gồm metylsulfinyl và etylsulfinyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfinyl" bao gồm xyclopropylsulfinyl, xyclobutylsulfinyl, xyclopentyl-sufinyl, và xyclohexysulfinyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} arylsulfinyl" bao gồm phenylsulfinyl, 1-naphtylsulfinyl và 2-naphtylsulfinyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về gốc dị vòng của "nhóm sulfinyl dị vòng" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Cụ thể, các ví dụ về "nhóm sulfinyl dị vòng" bao gồm nhóm sulfinyl dị vòng có 5 đến 14 cạnh có 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkyl-carbamoyl" bao gồm nhóm C_{1-10} alkyl-carbamoyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkyl-carbamoyl" bao gồm metylcarbamoyl, etylcarbamoyl và propylcarbamoyl.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm mono- hoặc nhóm di-alkylamino" bao gồm nhóm mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino" bao gồm metylamino, etylamino, propylamino, dimetylamino và dietylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkyl-carbonylamino" bao gồm nhóm C_{1-10} alkyl-carbonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về C_{1-10} alkyl-carbonylamino" bao gồm axetylamino, propionylamino và pivaloylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về gốc dị vòng của "nhóm amino dị vòng", các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Các ví dụ về "nhóm amino dị vòng" bao gồm 2-pyridyl-amino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm carbonyl dị vòng" của "nhóm carbonylamino dị vòng" các nhóm tương tự với "carbonyl dị vòng" đã nêu. Các ví dụ về "nhóm carbonylamino dị vòng" bao gồm pyridyl-carbonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm dị vòng" của "nhóm oxycarbonylamino dị vòng" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Các ví dụ về "nhóm oxycarbonylamino dị vòng" bao gồm 2-pyridyl-oxycarbonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm dị vòng" của "nhóm sulfonylamino dị vòng" bao gồm các nhóm tương tự với "nhóm dị vòng" đã nêu. Các ví dụ về "nhóm sulfonylamino dị vòng" bao gồm 2-pyridyl-sulfonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkoxy-carbonylamino" bao gồm nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, C_{1-10} alkoxy-carbonylamino" bao gồm metoxycarbonylamino, etoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino và butoxycarbonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm alkyl-

sulfonylamino" bao gồm nhóm C_{1-10} alkyl-sulfonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{1-10} alkyl-sulfonylamino" bao gồm metylsulfonylamino và etylsulfonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm mono- hoặc nhóm di-C_{3-7} xycloalkylamino" bao gồm xyclopropylamino, xyclopentylamino và xyclohexylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonylamino" bao gồm xyclopropylcarbonylamino, xyclopentyl-carbonylamino và xyclohexylcarbonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy-carbonylamino" bao gồm xyclopropoxycarbonylamino, xyclopentyl-oxycarbonylamino và xyclohexyloxycarbonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{3-7} xycloalkyl-sulfonylamino" bao gồm xyclopropylsulfonylamino, xyclopentyl-sulfonylamino và xyclohexylsulfonylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino" bao gồm phenylamino và diphenylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm mono- hoặc nhóm di-C_{7-16} aralkylamino" bao gồm benzylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryl-carbonylamino" bao gồm benzoylamino và naphtoylamino.

Trừ khi được quy định khác, trong bản mô tả này, các ví dụ về "nhóm C_{6-14} aryl-sulfonylamino" bao gồm phenylsulfonylamino, 2-naphtylsulfonylamino và 1-naphtylsulfonylamino.

Các ký hiệu trong các công thức nêu trên (Công thức (I_o) và Công thức (I)) sẽ

được giải thích sau đây.

Trong công thức nêu trên, R^1 là phần tử thế.

Các ví dụ về phần tử thế R^1 bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A mô tả dưới đây.

[Nhóm phần tử thế A]

(1) các nguyên tử halogen;

(2) nhóm nitro;

(3) nhóm xyano;

(4) nhóm carboxy có thể được este hóa;

(5) nhóm alkyl có thể được thế;

(6) nhóm alkenyl có thể được thế;

(7) nhóm alkynyl có thể được thế (cụ thể là nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế);

(8) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế;

(9) nhóm C_{6-14} aryl có thể được thế;

(10) nhóm C_{7-16} aralkyl có thể được thế;

(11) nhóm C_{6-14} aryl - C_{2-6} alkenyl có thể được thế;

(12) nhóm dị vòng có thể được thế;

(13) nhóm hydro;

(14) nhóm alkoxy có thể được thế;

(15) nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy có thể được thế;

(16) nhóm C_{6-14} aryloxy có thể được thế;

(17) nhóm C_{7-16} aralkyloxy có thể được thế;

(18) nhóm alkyl-carbonyloxy có thể được thế;

(19) nhóm alkoxy-carbonyloxy có thể được thế;

(20) nhóm mono-alkyl-carbamoyloxy có thể được thế;

(21) nhóm di-alkyl-carbamoyloxy có thể được thế;

(22) nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy có thể được thế;

(23) nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyloxy có thể được thế;

(24) nhóm oxy dị vòng có thể được thế (cụ thể là nhóm oxy dị vòng thơm có thể được thế);

(25) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy" có thể được thế (cụ thể là nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế);

(26) nhóm mercapto;

(27) nhóm alkylsulfanyl có thể được thế;

(28) nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfanyl có thể được thế;

(29) nhóm C_{6-14} arylsulfanyl có thể được thế;

(30) nhóm C_{7-16} aralkylsulfanyl có thể được thế;

(31) nhóm sulfanyl dị vòng có thể được thế;

(32) nhóm formyl ;

(33) nhóm alkyl-carbonyl có thể được thế;

(34) nhóm C_{3-7} xycloalkylcarbonyl có thể được thế;

(35) nhóm C_{6-14} arylcarbonyl có thể được thế;

(36) nhóm C_{7-16} aralkylcarbonyl có thể được thế;

(37) nhóm carbonyl dị vòng có thể được thế;

(38) nhóm alkylsulfonyl có thể được thế;

(39) nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfonyl có thể được thế;

(40) nhóm C_{6-14} arylsulfonyl có thể được thế;

(41) nhóm sulfonyl dị vòng có thể được thế;

(42) nhóm alkylsulfinyl có thể được thế;

(43) nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfinyl có thể được thế;

(44) nhóm C_{6-14} arylsulfinyl có thể được thế;

(45) nhóm sulfinyl dị vòng có thể được thế;

(46) nhóm sulfo;

(47) nhóm sulfamoyl;

(48) nhóm sulfinamoyl;

(49) nhóm sulfenamoyl;

(50) nhóm thiocarbamoyl;

(51) nhóm carbamoyl có thể được thế [cụ thể là nhóm alkyl-carbamoyl có thể được thế];

(52) nhóm amino có thể được thế [cụ thể là nhóm amino,

nhóm mono- hoặc di-alkylamino có thể được thế,

nhóm mono- hoặc di-C_{3-7} xycloalkylamino có thể được thế,

nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino có thể được thế,

nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino có thể được thế,

nhóm dị vòng amino có thể được thế,

nhóm C_{6-14} aryl-carbonylamino có thể được thế,

nhóm formylamino,

nhóm alkyl-carbonylamino có thể được thế (cụ thể là mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế),

nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonylamino có thể được thế,

carbonyl amino dị vòng có thể được thế,

nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy-carbonylamino có thể được thế,

nhóm oxycarbonylamino dị vòng có thể được thế,

nhóm carbamoylamino có thể được thế,

nhóm alkylsulfonylamino có thể được thế,

nhóm C_{3-7} xycloalkyl-sulfonylamino có thể được thế,

nhóm dị vòng sulfonylamino có thể được thế,

nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino có thể được thế]

Trong số các nhóm phần tử thế A nêu trên, cụ thể là,

“ nhóm alkoxy-carbonyl có thể được thế",

“ nhóm alkyl có thể được thế",

“ nhóm alkenyl có thể được thế",

“ nhóm alkynyl có thể được thế",

“ nhóm alkoxy có thể được thế",

“ nhóm alkyl-carbonyloxy có thể được thế",

“ nhóm alkoxy-carbonyloxy có thể được thế",

“ nhóm mono-alkyl-carbamoyloxy có thể được thế",

" nhóm dialkyl-carbamoyloxy có thể được thế",

" nhóm alkylsulfanyl có thể được thế",

" nhóm alkylcarbonyl có thể được thế",

" nhóm alkylsulfonyl có thể được thế",

" nhóm alkylsulfinyl có thể được thế",

" nhóm alkyl-carbamoyl có thể được thế",

"nhóm mono- hoặc di-alkylamino có thể được thế",

"nhóm alkyl-carbonylamino có thể được thế",

"nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế"

"nhóm alkoxy-carbonylamino có thể được thế", và

"nhóm alkylsulfonylamino có thể được thế",

các phần tử thế của chúng có thể được chọn từ, ví dụ, nhóm phần tử thế B sau đây. Số phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến số tối đa có thể được thế, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 và còn tốt hơn nữa là 1.

Nhóm phần tử thế B

Nhóm phần tử thế B gồm:

(a) nguyên tử halogen;

(b) nhóm hydro;

(c) nhóm nitro;

(d) nhóm xyano;

(e) nhóm C_{6-14} aryl có thể được thế ("nhóm C_{6-14} aryl" có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc

di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl và v.v.);

(f) nhóm C_{6-14} aryloxy có thể được thế ("nhóm C_{6-14} aryloxy" có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl và v.v.);

(g) nhóm C_{7-16} aralkyloxy có thể được thế ("nhóm C_{7-16} aralkyloxy" có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl và v.v.);

(h) nhóm mono- hoặc di-dị vòng có 5 đến 10 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy (cụ thể là furyl, pyridyl, thienyl,

pyrolidino, 1-piperidinyl, 4-piperidyl, piperazinyl, 1-morpholinyl, 4-thiomorpholinyl, azepan-1-yl, azocan-1-yl, azonan-1-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2-yl và tương tự) có thể được thế ("nhóm mono- hoặc di-có 5 đến 10 cạnh dị vòng có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy" có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa, mono- hoặc di-C_{1-10} alkyl-amino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl và v.v.);

(i) nhóm amino có thể được thế [cụ thể là nhóm Amino có thể được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_{1-10} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-14} aryl, C_{7-16} aralkyl, nhóm dị vòng và nhóm alkyl dị vòng (Nhóm C_{1-10} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-14} aryl, C_{7-16} aralkyl, nhóm dị vòng và nhóm alkyl dị vòng có thể được thế bằng các nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa (không là các phần tử thế alkyl và alkenyl), mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyloxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{3-7} xycloalkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{3-7} xycloalkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, C_{3-7} xycloalkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl). "Dị vòng" và "dị vòng" trong "dị vòng-alkyl" là giống như "dị vòng" nêu trên];

(j) nhóm C_{3-7} xycloalkyl;

(k) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế ("nhóm C_{1-10} alkoxy" có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, amino, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl, và v.v.);

(l) nhóm formyl;

(m) nhóm C_{1-10} alkyl-carbonyl (cụ thể là axetyl);

(n) nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl;

(o) nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl;

(p) nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl;

(q) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl;

(r) nhóm C_{6-14} aryloxy-carbonyl;

(s) nhóm C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl;

(t) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl;

(u) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl;

(v) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl;

(w) nhóm carbamoyl;

(x) nhóm thiocarbamoyl;

(y) nhóm mono- C_{1-10} alkylcarbamoyl (cụ thể là metylcarbamoyl,

etylcarbamoyl, v.v.);

(z) nhóm di-C_{1-10} alkylcarbamoyl (cụ thể là dimetylcarbamoyl, dietylcarbamoyl, etylmetylcarbamoyl, v.v.);

(aa) nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl (cụ thể là phenylcarbamoyl, 1-naphtylcarbamoyl, 2-naphtylcarbamoyl, v.v.); và

(bb) nhóm dị vòng carbamoyl một hoặc hai vòng có 5 đến 7 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy (cụ thể là 2-pyridylcarbamoyl, 3-pyridylcarbamoyl, 4-pyridylcarbamoyl, 2-thienylcarbamoyl, 3-thienylcarbamoyl, v.v.).

Trong số nhóm phần tử thế A nêu trên, cụ thể là,

"nhóm C_{6-14} aryloxy-carbonyl có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryl có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryl-C_{2-6} alkenyl có thể được thế",

"nhóm dị vòng có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryloxy có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkyloxy có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy có thể được thế",

"nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyloxy có thể được thế",

"nhóm oxy dị vòng có thể được thế",

"nhóm oxy dị vòng thơm có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfanyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} arylsulfanyl có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkylsulfanyl có thể được thế",

"nhóm dị vòng - sulfanyl có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl có thể được thế",

"nhóm carbonyl dị vòng có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfonyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} arylsulfonyl có thể được thế",

"nhóm sulfonyl dị vòng có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfinyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} arylsulfinyl có thể được thế",

"nhóm sulfinyl dị vòng có thể được thế",

"nhóm carbamoyl có thể được thế",

"nhóm amino có thể được thế",

"nhóm mono-or di-C_{3-7} xycloalkylamino có thể được thế,

"nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino có thể được thế,

"nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino có thể được thế,

"nhóm dị vòng amino có thể được thế,

"nhóm C_{6-14} aryl-carbonylamino có thể được thế,

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonylamino có thể được thế,

"nhóm carbonylamino dị vòng có thể được thế,

"nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy-carbonylamino có thể được thế,

"nhóm oxycarbonylamino dị vòng có thể được thế,

"nhóm carbamoylamino có thể được thế,

"nhóm alkylsulfonylamino có thể được thế,

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl-sulfonylamino có thể được thế,

"nhóm dị vòng sulfonylamino có thể được thế, và

"nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino có thể được thế,

Các phần tử thế của chúng có thể được chọn từ, ví dụ, nhóm phần tử thế B nêu trên và nhóm phần tử thế B sau đây'. Số các phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến số tối đa có thể được thế, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 phần tử thế và còn tốt hơn nữa là 1 phần tử thế.

Nhóm phần tử thế B'

Nhóm phần tử thế B' gồm:

(a) nhóm C_{1-10} alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, amino, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl, và v.v.;

(b) C_{2-6} alkenyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, amino, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl, và v.v.; và

(c) nhóm C_{2-6} alkynyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, amino, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl, và v.v..

Trong số các nhóm này, R^1 ví dụ tốt hơn là:

nhóm alkyl có thể được thế,

nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

nhóm C_{6-14} aryl có thể được thế,

nhóm dị vòng không thơm có thể được thế, hoặc

nhóm dị vòng có thể được thế.

Trong số các nhóm này, cụ thể, R^1 tốt hơn ví dụ là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, tốt hơn nữa là nhóm phenyl

có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl, và nhóm C_{1-10} alkoxy, và còn tốt hơn nữa là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, như R^1 đặc biệt ví dụ là nhóm thơm có 5 hoặc 6 cạnh (tốt hơn là nhóm phenyl, nhóm pyridyl) có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

nguyên tử halogen (tốt hơn là nguyên tử clo, nguyên tử flo),

nhóm xyano,

nhóm hydro,

nhóm alkyl (tốt hơn là nhóm metyl, nhóm isobutyl) có thể được thế,

nhóm alkoxy (tốt hơn là nhóm metoxy) có thể được thế,

nhóm alkylsulfanyl có thể được thế,

nhóm alkylsulfinyl có thể được thế,

nhóm alkylsulfonyl có thể được thế, và

nhóm amino có thể được thế

là được ưu tiên.

Số các phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến số tối đa có thể được thế, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 phần tử thế và còn tốt hơn nữa là 1 phần tử thế.

Cụ thể, ví dụ, nhóm thơm có thể được thế được mong muốn là R^1. "Nhóm thơm có thể được thế" bao gồm "C_{6-14} aryl có thể được thế" và "heteroaryl có thể được thế" trong số các phần tử thế nêu trên.

R^1 ví dụ tốt hơn là nhóm phenyl mà được thế bằng một hoặc nhiều (tốt hơn là 1 đến 5) các phần tử thế được chọn từ:

(a) nhóm C_{1-10} alkyl (cụ thể là isopropyl, isobutyl), và

(b) các nguyên tử halogen (cụ thể là clo, flo), nhóm C_{1-10} alkyl (cụ thể là metyl), nhóm C_{1-10} alkoxy (cụ thể là metoxy).

Trong công thức nêu trên, R^2 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế.

Các ví dụ về phần tử thế R^2 bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trêm.

Trong số các nhóm này, R^2 ví dụ tốt hơn là:

nguyên tử halogen,

nhóm hydro,

nhóm alkyl có thể được thế, hoặc

nhóm alkoxy có thể được thế.

Trong số các nhóm này, cụ thể, R^2 tốt hơn ví dụ là nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, tốt hơn nữa là nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkoxy, và nhóm C_{3-7} xycloalkyl, và còn tốt hơn nữa là nhóm C_{1-10} alkoxy.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, như R^2, cụ thể, ví dụ,

(i) nguyên tử hydro,

(ii) nguyên tử halogen,

(iii) nhóm hydro,

(iv) nhóm alkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, và nhóm alkoxy,

(v) nhóm amino mà có thể là mono- hoặc di-được thế bằng nhóm alkyl, hoặc

(vi) nhóm alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm xyano, nhóm amino, alkoxy, nhóm hydroxy, các nguyên tử halogen và nhóm C_{3-7} xycloalkyl

được ưu tiên, và, ví dụ,

(i) nguyên tử hydro,

(ii) nhóm hydro,

(iii) nhóm C_{1-10} alkyl (cụ thể là metyl), hoặc

(iv) nhóm C_{1-10} alkoxy (cụ thể là metoxy, etoxy, isopropoxy, xyclopropyl-metoxy, diflometoxy) có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen và nhóm C_{3-7} xycloalkyl

được ưu tiên hơn.

Trong công thức nêu trên, R^3 là nguyên tử hydro hoặc phần tử thế.

Các ví dụ về các phần tử thế được biểu thị bởi R^3 bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên.

Trong số các nhóm này, R^3 ví dụ tốt hơn là:

nguyên tử halogen,

nhóm hydro,

nhóm alkyl có thể được thế, hoặc

nhóm alkoxy có thể được thế.

Trong số các nhóm này, cụ thể, R^3 tốt hơn ví dụ là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy, và còn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, như R^3, cụ thể, ví dụ,

(i) nguyên tử hydro,

(ii) các nguyên tử halogen,

(iii) nhóm alkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, và nhóm alkoxy,

(iv) nhóm amino that can be mono- hoặc di-được thế bằng nhóm alkyl, hoặc

(vi) nhóm alkoxy, và ví dụ,

được ưu tiên, và, ví dụ,

nguyên tử hydro và nhóm C_{1-10} alkyl (cụ thể là metyl) được ưu tiên hơn.

Trong công thức nêu trên, vòng A là vòng thơm có thể được thế.

"Vòng thơm" của "vòng thơm có thể được thế" tốt hơn là vòng thơm có 5 đến 16 cạnh, tốt hơn nữa là vòng thơm có 5 đến 6 cạnh, và còn tốt hơn nữa là vòng thơm có 6 cạnh.

"Vòng thơm" của "vòng thơm có thể được thế" được biểu thị bởi vòng A, ví dụ, bao gồm (i) hydrocacbon vòng thơm, (ii) vòng dị vòng thơm chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

"(i) hydrocacbon vòng thơm đã nêu, ví dụ, bao gồm các C_{6-14} hydrocacbon vòng thoms như benzen, naphtalen, anthracen, phenanthren, acenaphtylen (tốt hơn là các nhóm C_{6-12} hydrocacbon vòng thơm, đặc biệt benzen được ưu tiên).

"(ii) Vòng dị vòng thơm chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, ví dụ, bao gồm các vòng dị vòng loại một vòng có 5 hoặc 6 cạnh thơm như furan, thiophen, pyrol, 1, 3-oxazol, isoxazol, 1, 3-thiazol, isothiazol, imidazol, pyrazol, 1, 2, 3-oxadiazol, 1, 2, 4-oxadiazol, 1, 3, 4-oxadiazol, furazan, 1, 2, 3-thiadiazol, 1, 2, 4-thiadiazol, 1, 3, 4-thiadiazol, 1, 2, 3-triazol, 1, 2, 4-triazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, 1, 2, 3-

triazin, 1, 3, 5-triazin, 1, 2, 4-triazin, 1, 2, 3, 4-tetrazin, 1, 2, 3, 5-tetrazin, 1, 2, 4, 5-tetrazin và tương tự; và

vòng dị vòng ngưng tụ thơm có 8 đến 16 cạnh (tốt hơn là nhóm 8 đến 12 cạnh) (tốt hơn là các vòng dị vòng được tạo ra bằng cách ngưng tụ 1 đến 2 vòng dị vòng đơn vòng thơm có 5 đến 6 cạnh đã nêu (tốt hơn là nhóm 1 vòng) với từ 1 đến 2 vòng benzen (tốt hơn là 1 vòng), hoặc các vòng dị vòng được tạo ra bằng cách ngưng tụ 2 đến 3 các vòng dị vòng một vòng có 5 đến 6 cạnh thơm giống nhau đã nêu hoặc các vòng dị vòng khác nhau) như benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, indol, isoindol, 1H-indazol, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzothiazol, benzisothiazol, 1H-benzotriazol, quinolin, isoquinolin, xinnolin, quinazolin, quinoxalin, phtalazin, naphtyridin, purin, pteridin, carbazol, α-carbolin, β-carbolin, γ-carbolin, acridin, phenoxazin, phenothiazin, phenazin, phenoxathiin, thianthren, phenanthridin, phenanthrolin, indolizin, pyrolopyridin, pyrolo[1,2-b]pyridazin, 1H-pyrolo[2, 3-b]pyrazin, pyrazolo[1,5-a] pyridin, imidazo[1,2-a]pyridin, imidazo[1,2-b]pyridazin, imidazo[1,2-a]pyrimidin, 1, 2, 4-triazolo[4,3-a]pyridin, 1, 2, 4-triazolo[4,3-b]pyridazin và tương tự).

Khi "nhóm (ii) vòng dị vòng thơm chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh chứa nitơ, vòng dị vòng thơm có thể tạo ra oxyt N.

Trong số các nhóm này, ưu tiên là benzen, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, pyridin N-oxyt, 1, 2, 3-triazin, 1, 3, 5-triazin, 1, 2, 4-triazin, 1, 2, 3, 4-tetrazin, 1, 2, 3, 5-tetrazin, 1, 2, 4, 5-tetrazin, pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, isoxazol, isothiazol, 1, 3-oxazol, 1, 3-thiazol, 1, 2, 3-triazol, 1, 2, 4-triazol, tetrazol, 1, 2, 3-oxadiazol, 1, 2, 3-thiadiazol, naphtalen, quinolin, quinazolin, quinoxalin, benzofuran, benzothiophen, benzoxazol, benzothiazol,

benzimidazol, indol, 1H-indazol, 1H-pyrolo[2,3-b]pyrazin, 1H-pyrolopyridin, 1H-imidazopyridin, 1H-imidazopyrazin, triazin, isoquinolin, benzothiadiazol, benzisoxazol, benzisothiazol, indazol, purin, isoquinolin, phtalazin, naphtyridin, xinnolin, pteridin hoặc tương tự, được ưu tiên đặc biệt ví dụ là benzen hoặc pyridin, và ưu tiên nhất là benzen.

Các phần tử thế của "vòng thơm có thể được thế" như được biểu thị bởi vòng A, ví dụ, bao gồm các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên.

Cụ thể, các ví dụ ưu tiên về các phần tử thế của "vòng thơm có thể được thế" bao gồm:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl có thể được thế,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(7) nhóm xyano,

(8) nhóm carbamoyl có thể được thế,

(9) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế,

(10) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế,

(11) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế,

(12) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl có thể được thế,

(15) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl có thể được thế,

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl có thể được thế, và v.v...

Như rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, "nhóm có 4 đến 6 cạnh nhóm dị vòng chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại" của "nhóm có 4 đến 6 cạnh nhóm dị vòng chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế" là có trong "nhóm dị vòng" của "nhóm dị vòng có thể được thế".

Số phần tử thế tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5.

Số phần tử thế của "nhóm dị vòng có thể được thế" là một hoặc nhiều, tốt hơn nằm trong khoảng từ 1 đến 5, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 3, còn tốt hơn nữa là một hoặc hai.

Khi số phần tử thế là hai hoặc nhiều hơn, các phần tử thế trên vòng A có thể được kết hợp để tạo ra vòng có thể được thế. "Vòng" của "vòng có thể được thế" bao gồm vòng dị vòng có 5 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử nitơ hoặc hai nguyên tử oxy làm các nguyên tử khác loại.

"Vòng" có thể được thế bằng một hoặc nhiều (tốt hơn là từ 1 đến 5) phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các ví dụ ưu tiên về các phần tử thế của "vòng thơm có thể được thế" được biểu thị bởi vòng A bao gồm:

các nguyên tử halogen (tốt hơn là nguyên tử halogen)

nhóm xyano,

nhóm hydro,

nhóm alkyl có thể được thế (tốt hơn là nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng

từ 1 đến 3 nguyên tử halogen [cụ thể là nhóm triflometyl]),

nhóm alkoxy có thể được thế (tốt hơn là nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen [cụ thể là nhóm metoxy, nhóm diflometoxy]),

nhóm carbamoyl

nhóm oxy dị vòng (tốt hơn là nhóm có 5 đến 10 cạnh oxy dị vòng chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh [cụ thể là nhóm benzimidazolyloxy]),

nhóm alkylsulfanyl có thể được thế,

nhóm alkylsulfinyl có thể được thế,

nhóm alkylsulfonyl có thể được thế (tốt hơn là nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl [cụ thể là nhóm metylsulfonyl]),

nhóm sulfonyl nhóm dị vòng (tốt hơn là nhóm sulfonyl dị vòng no có có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh [cụ thể là nhóm morpholinylsulfonyl]),

nhóm amino có thể được thế,

nhóm xycloalkyl (tốt hơn là nhóm C_{3-7} xycloalkyl [cụ thể là nhóm xyclohexyl]) và nhóm dị vòng no (tốt hơn là nhóm dị vòng no có 5 đến 6 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh [cụ thể là nhóm morpholinyl và nhóm piperidyl]).

Vòng A ví dụ tốt hơn là:

vòng benzen có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế.

Vòng A ví dụ là, tốt hơn nữa là vòng benzen có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

Vòng A ví dụ là, còn tốt hơn là vòng benzen mà được thế bằng:

(1) (i) 1 hoặc 2 nguyên tử halogen, hoặc (ii) một nhóm C_{1-10} alkoxy, và

(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3

nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

Ở đây, như "nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại", ví dụ, ưu tiên là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, như vòng A, cụ thể, ví dụ ưu tiên là nhóm có 5 đến 6 cạnh thơm có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy, alkyl có thể được thế, alkoxy có thể được thế, nhóm carbamoyl, alkylsulfanyl có thể được thế, alkylsulfinyl có thể được thế, alkylsulfonyl có thể được thế, nhóm sulfonyl dị vòng, nhóm amino có thể được thế, nhóm xycloalkyl, và nhóm dị vòng no, và cụ thể, ưu tiên nữa là nhóm thơm có 5 đến 6 cạnh (cụ thể là phenyl, pyridyl) có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (cụ thể là clo, flo),

(b) nhóm xyano,

(c) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (cụ thể là metyl, triflometyl),

(d) nhóm C_{3-7} nhóm xycloalkyl (cụ thể là metyl, triflometyl),

(e) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (cụ thể là diflometoxy, metoxy),

(f) nhóm dị vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được

chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (cụ thể là morpholinyl, benzimidazolyl, piperidinyl),

(g) nhóm C_{1-10} alkyl-sulfonyl (cụ thể là metylsulfonyl),

(h) nhóm sulfonyl dị vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (cụ thể là morpholinylsulfonyl), và

(i) nhóm carbamoyl.

Trong công thức nêu trên, vòng B là "5 cạnh vòng dị vòng thơm có thể được thế".

Các ví dụ về "nhóm 5 cạnh vòng dị vòng thơm có thể được thế" được biểu thị bởi vòng B bao gồm 5 cạnh dị vòng thơm rings chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại (tốt hơn là 1 đến 2 nguyên tử) được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh như pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, isoxazol, isothiazol, 1,3-oxazol, 1,3-thiazol, triazol (cụ thể là 1,2 3-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, oxadiazol (cụ thể là 1,2 3-oxadiazol), và thiadiazol (cụ thể là 1,2,3-thiadiazol). Trong số các nhóm này, pyrazol, triazol, và tetrazol là được ưu tiên, và pyrazol được ưu tiên nhất.

Như các phần tử thế của "nhóm 5 cạnh dị vòng thơm được biểu thị bởi vòng B, ví dụ, có thể có các phần tử thế được chọn từ nhóm phần tử thế A nêu trên.

Các ví dụ ưu tiên về các phần tử thế bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl có thể được thế và nhóm C_{6-14} aryl có thể được thế, các ví dụ ưu tiên hơn về chúng bao gồm nguyên tử halogen, nhóm alkyl, và nhóm C_{6-14} aryl, các ví dụ ưu tiên hơn về chúng bao gồm nhóm alkyl (cụ thể là metyl).

Cũng tốt hơn, vòng B không có phần tử thế. Nói cách khác, vòng B chỉ có các phần tử thế được thể hiện trong công thức chung (I_0).

Vòng B tốt hơn làvòng dị vòng thơm chứa nitơ 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, có thể được thế bằng nhóm C_{1-10}

alkyl (cụ thể là metyl) (cụ thể là pyrazol, triazol, tetrazol).

Như vòng B, ưu tiên là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol hoặc vòng tetrazol, mỗi vòng này có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen, ưu tiên hơn là vòng pyrazol có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen, đặc biệt được ưu tiên là vòng pyrazol.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, vòng B tốt hơn làvòng dị vòng thơm chứa nitơ 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử nitơ (cụ thể là pyrazol, triazol, tetrazol)., có thể được thế bằng nhóm C_{1-10} alkyl (cụ thể là metyl)

Tốt hơn nữa, các ví dụ về các phần tử thế, các gốc và các vòng như được giải thích trong bản mô tả này được sử dụng kết hợp.

Ví dụ, các hợp chất sau đây, cụ thể là các hợp chất (I_0-A), (I_0-B), (I_0-C), (I_0-D), (I_0-E), (I_0-F), và (I_0-G) tốt hơn là hợp chất (I_o).

Hợp chất (I_0-A)

Hợp chất (I_0) mô tả ở trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

Vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl có thể được thế,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(7) nhóm xyano,

(8) nhóm carbamoyl có thể được thế,

(9) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế,

(10) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế,

(11) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế,

(12) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl có thể được thế,

(15) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl có thể được thế, và

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl có thể được thế, và

Vòng B là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol hoặc vòng tetrazol, mỗi vòng này có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

Hợp chất (I_0-B)

Hợp chất (I_0-A) mô tả ở trên, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm C_{3-7} nhóm xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế.

Hợp chất (I_0-C)

Hợp chất mô tả (I_0) ở trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl, và nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkoxy, và nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy,

Vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(4) nhóm C_{3-7} nhóm xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen,

Vòng B là vòng pyrazol có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

Hợp chất (I_0-D)

Hợp chất (I_0) mô tả ở trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^3 là nguyên tử hydro,

Vòng A là vòng benzen mà được thế bằng:

(1) (i) 1 hoặc 2 nguyên tử halogen, hoặc (ii) một nhóm C_{1-10} alkoxy, và

(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen,

Vòng B là vòng pyrazol.

Ở đây, như "nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và

1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại", ví dụ, ưu tiên là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

Hợp chất (I_0-E)

Hợp chất (I_0) mô tả ở trên, trong đó:

R^1 là vòng thơm có thể được thế,

Vòng A là vòng thơm mà được thế bằng:

(a) một phần tử thế được chọn từ

(1) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế, và

(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy có thể được thế, và

(b) một hoặc nhiều phần tử thế.

Ở đây, đặc biệt tốt là các phần tử thế khác là từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm oxo,

(3) nhóm hydro,

(4) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(6) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl,

(7) nhóm morpholin-4-yl sulfonyl,

(8) nhóm xyano,

(9) nhóm carbamoyl,

(10) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(11) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl,

(12) nhóm di-C_{1-10} alkyl-amino,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl) -amino,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl,

(15) nhóm phenoxy,

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl,

(17) nhóm benzimidazol-2-yloxy, và

(18) nhóm benzimidazol-2-yl sulfonyl.

Hợp chất (I_0-F)

Hợp chất (I_0-E) mô tả ở trên, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế,

R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

Vòng A là vòng benzen được thế bằng một phần tử thế được chọn từ

(1) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(2) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(3) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế, và

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

và còn có thể được thế bằng các phần tử thế, và

Vòng B là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol, vòng tetrazol, vòng isoxazol, vòng 1,3-oxazol, vòng furan, hoặc vòng thiophen, mỗi vòng này có thể được thế.

Ở đây, như "nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại", ví dụ, ưu tiên là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl, nhóm imidazolidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyridyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm thiazolyl.

Hợp chất (I_0-G)

Hợp chất (I_0-E), hoặc hợp chất (I_0-F), trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^3 là nguyên tử hydro,

vòng A là vòng benzen, được thế bằng nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydro, nhóm oxo, nhóm halogeno C_{1-10} alkoxy, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen, và có thể còn được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-10} alkoxy, và

vòng B là vòng pyrazol.

Ở đây, như "nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại", ví dụ, ưu tiên là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất sau đây, cụ thể là các hợp chất (I_0-H) và (I_0-I) tốt hơn là hợp chất (I_o).

Hợp chất (I_0-H)

Hợp chất (I_0), trong đó:

trong đó

R^1 là alkyl có thể được thế, alkoxy có thể được thế, xycloalkyl có thể được thế, hoặc thơm có thể được thế,

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm hydro, alkyl có thể được thế, hoặc alkoxy có thể được thế,

R^3 là nguyên tử hydro hoặc alkyl có thể được thế,

vòng A là vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxy, alkyl có thể được thế, alkoxy có thể được thế, nhóm carbamoyl, alkylsulfanyl có thể được thế, alkylsulfinyl có thể được thế, nhóm sulfonyl dị vòng, nhóm amino có thể được thế, nhóm xycloalkyl, và nhóm dị vòng no, và

vòng B là vòng dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế.

Hợp chất (I_0-I)

Hợp chất (I_0), trong đó:

vòng A là vòng thơm có 5 đến 6 cạnh (cụ thể là phenyl pyridyl) có thể được

thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ

(a) các nguyên tử halogen (cụ thể là clo, flo, iot)

(b) nhóm xyano

(c) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (cụ thể là metyl, triflometyl),

(d) nhóm C_{3-7} xycloalkyl (cụ thể là metyl, triflometyl),

(e) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen (cụ thể là diflometoxy, metoxy),

(f) nhóm dị vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (cụ thể là morpholinyl, benzimidazolyl, piperidinyl),

(g) nhóm C_{1-10} alkyl-sulfonyl (cụ thể là nhóm metylsulfonyl)

(h) nhóm sulfonyl dị vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (cụ thể là morpholinylsulfonyl),

(i) nhóm carbamoyl,

R^1 là:

(a) nhóm C_{1-10} alkyl (cụ thể là isopropyl, isobutyl), hoặc

(b) các nguyên tử halogen (cụ thể là clo, flo), nhóm C_{1-10} alkyl (cụ thể là metyl) nhóm C_{1-10} alkoxy (cụ thể là metoxy),

R^2 là:

(a) hydrogen

(b) nhóm hydroxy

(c) nhóm C_{1-10} alkyl group (cụ thể là metyl), hoặc

(d) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen và C_{3-7} nhóm xycloalkyl (cụ thể là metoxy, etoxy, isopropoxy, xyclopropylmetoxy, diflometoxy),

R^3 là hydrogen, hoặc C_{1-10} alkyl group (cụ thể là metyl),

vòng B tốt hơn làvòng dị vòng thơm chứa nitơ 5 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử nitơ (cụ thể là pyrazol, triazol, tetrazol)., có thể được thế bằng nhóm C_{1-10} alkyl (cụ thể là nhóm metyl).

Tốt hơn, hợp chất (I_o) không bao gồm các hợp chất sau đây hoặc các muối của chúng:

1-(2-clophenyl)-6-metyl-3-{5-thioxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-[4-(2-flophenyl)-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-6-metylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-6-metyl-3-{5-thioxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-[4-(2-flophenyl)-5-(metylsulfanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-6-metylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-6-metyl-3-{5-(metylsulfanyl)-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(2-clophenyl)-6-metyl-3-{5-(metylsulfanyl)-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-{1-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(1,1-dioxydotetrahydrothiophen-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

3-(4-etyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-metylphenyl)-pyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-{1-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

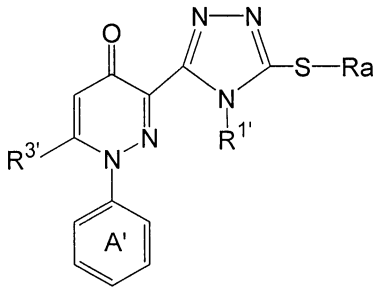
3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-metylphenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A' là vòng benzen có thể được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm alkyl,

$R^{1'}$ là:

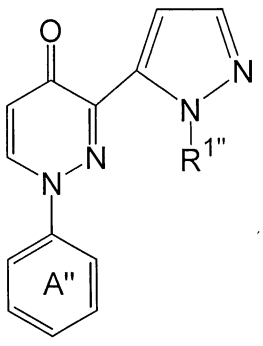
(1) nhóm etyl, hoặc

(2) nhóm phenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo, và nhóm triflometyl,

$R^{3'}$ là nguyên tử hydro, hoặc nhóm metyl, và

Ra là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-4} hydrocacbon axyclic có thể được thế,

Hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A'' là vòng benzen có thể được thế bằng halogen, và

$R^{1''}$ là nhóm axyl.

Cụ thể, các ví dụ ưu tiên đặc biệt về hợp chất (I_0) bao gồm các hợp chất sau đây.

1-[2-flo-4-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

1-[2-flo-4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

1-[4-(3,4-diflo-1H-pyrol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

1-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

1-[2-flo-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

3-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

3-[1-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

1-[4-(4,4-dimetyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

1-[4-(5,5-dimetyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-

phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

5-metoxy-1-[2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

Khi hợp chất (I_o) là một muối, ví dụ, có thể có các muối kim loại, các muối amoni, các muối với các bazơ hữu cơ, các muối với các axit vô cơ, các muối với các axit hữu cơ, các muối với các axit amin bazơ hoặc axit. Các ví dụ ưu tiên về các muối kim loại, ví dụ, bao gồm các muối kim loại kiềm như các muối natri, các muối kali và tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi, các muối magie, các muối bari và tương tự; và các muối nhôm. Các ví dụ ưu tiên về các muối với các bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexyl-amin, N, N'-dibenzyletylendiamin và tương tự. Các ví dụ ưu tiên về các muối với các axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự. Các ví dụ ưu tiên về các muối với các axit hữu cơ bao gồm các muối với formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit *p*-toluensulfonic và tương tự. Các ví dụ ưu tiên về các muối với axit amin bazơ bao gồm các muối với arginin, lysin, ornithin và tương tự. Các ví dụ ưu tiên về các muối với các axit amin axit bao gồm các muối với aspartic, axit glutamic và tương tự. Trong số các nhóm này, các muối dược dụng là được ưu tiên. Ví dụ, trong trường hợp khi nhóm chức axit có mặt trong hợp chất, ví dụ, các muối vô cơ bao gồm các muối kim loại kiềm (cụ thể là các muối natri, v.v.) và các muối kim loại kiềm thổ (cụ thể là các muối canxi, các muối magie, các muối bari, v.v.) và các muối amoni là được ưu tiên. Ngược lại, trong trường hợp khi nhóm chức bazơ có trong hợp chất, ví dụ, các muối với các axit vô cơ như

clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, v.v.. hoặc các muối với axit hữu cơ như axit axetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, v.v. là được ưu tiên.

Nếu hợp chất (I_o) bao gồm các chất đồng phân như các tautome, các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân steric, các chất đồng phân đảo ngược và các chất đồng phân quay, một trong số các chất đồng phân khác hoặc hỗn hợp cũng có trong hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, nếu hợp chất (I_o) có chất đồng phân quang học, chất đồng phân quang học tách ra khỏi raxemat có trong hợp chất (I_o).

Hợp chất (I_o) có thể thu được có dạng tinh thể. Hoặc dạng tinh thể đơn hoặc hỗn hợp tinh thể có thể có trong hợp chất (I_o).

Hợp chất có công thức (I_0) có thể là chất đồng xúc tác dược dụng hoặc muối của chất đồng xúc tác. Thuật ngữ "chất đồng chất xúc tác" hoặc “muối của chất đồng chất xúc tác” được sử dụng ở đây có nghĩa là vật liệu tinh thể gồm hai hoặc nhiều chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, mỗi một trong số chúng có các đặc tính vật lý riêng biệt như cấu trúc, điểm nóng chảy, và nhiệt nóng chảy, hygroscopicity, độ tan, và độ ổn định. Chất đồng chất xúc tác hoặc muối của chất đồng chất xúc tác có thể thu được theo phương pháp đồng xúc tác về thực chất đã biết.

Hợp chất (I_o) có thể được tạo ra dưới dạng solvat (ví dụ, hydrat) hoặc dưới dạng không solvat và cả hai có trong hợp chất (I_o).

Các hợp chất gắn với các đồng vị (cụ thể là ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I, v.v.) cũng có trong hợp chất (I_o).

Các phương pháp sản xuất

Hợp chất theo sáng chế và hợp chất dưới dạng các nguyên liệu thô có thể

được sản xuất nhờ các phương tiện đã biết, ví dụ, bằng các phương pháp được thể hiện trong các sơ đồ sau đây. Dưới đây, "nhiệt độ trong phòng" chỉ nhiệt độ nói chung nằm trong khoảng từ 0 đến 35°C và "nhiệt độ thấp" chỉ nhiệt độ nói chung nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C.

Hợp chất (I_o) có thể thu được, ví dụ, bằng phương pháp được giải thích dưới đây hoặc phương pháp có thể so sánh với các phương pháp này. Các phương pháp sản xuất hợp chất (I_o) được giải thích dưới đây bằng cách giải thích các phương pháp sản xuất các hợp chất (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-j) có trong hợp chất (I_o).

Các ký hiệu được sử dụng đối với các hợp chất trong các sơ đồ phản ứng chỉ cùng ý nghĩa như nêu trên. Trong bản mô tả này, nhóm metyl (CH_3) đôi khi được viết tắt là Me. Các hợp chất trong các sơ đồ có thể bao gồm các muối của chúng trong các trường hợp khi các muối có thể được tạo ra và các muối này là tương tự với các muối của hợp chất (I_o). Ngoài ra, hợp chất thu được trong mỗi quy trình có thể được sử dụng trực tiếp có dạng hỗn hợp phản ứng hoặc dưới dạng sản phẩm thô trong các phản ứng sau đây. Tuy nhiên, sản phẩm cũng có thể được co từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp thông thường. Bản thân sản phẩm có thể được tinh chế dễ dàng bằng phương pháp cô đã biết như tách, cô, trung hòa, lọc, chưng cất, tái kết tinh và sắc ký. Theo cách khác, nếu hợp chất trong các sơ đồ có bán trên thị trường, sản phẩm thương mại có thể được sử dụng trực tiếp và ngời ra, sản phẩm mà được sản xuất bằng các phương pháp đã biết hoặc phương pháp có thể so sánh có thể được sử dụng. Nếu hợp chất dưới dạng nguyên liệu thô chứa amino, nhóm carboxy, hydroxyl hoặc dị vòng, nhóm có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ nói chung có thể được sử dụng trong hóa học peptit. Trong trường hợp này, nếu muốn, hợp chất đích có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ. Nhóm bảo vệ có thể được đưa vào hoặc loại bỏ bằng các phương pháp đã

biết, ví dụ, dựa vào các phương pháp được mô tả trong "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition" (bởi Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts, published in 1999 by Wiley-Interscience Corporation).

Các ví dụ về "X^-" bao gồm các anion halogen (cụ thể là anion clo, anion brom, anion iot, v.v.), ion nitrat, và ion phosphat.

Trong các phương pháp sản xuất này, sự chuyển hóa thế của mỗi một trong số chúng các phần tử thế của R^1 đến R^9 và mỗi phần tử thế trên các vòng A và B bt được thực hiện phương pháp về thực chất đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong "Comprehensive Organic Transformations" (by Richard C. Larock, published in 1999 by Wiley-VCH).

Quy trình tương ứng sau đây có thể được thực hiện mà không có dung môi hoặc các nguyên liệu thô có thể được hòa tan hoặc treo trong dung môi phù hợp trước khi phản ứng. Trong trường hợp này, một loại dung môi có thể được sử dụng độc lập hoặc hai hoặc nhiều dung môi có thể được phối hợp ở tỷ lệ phù hợp. Các ví dụ cụ thể về các dung môi sử dụng trong các phương pháp sản xuất hợp chất này quy định như sau:

Các rượu: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, *tert*-butyl alcohol, 2-metoxyetanol, v.v..

Các ete: dietyl ete, diisopropyl ete, diphenyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v..

Các hydrocacbon thơm: benzen, clobenzen, toluen, xylen, v.v..

Các hydrocacbon bão hòa: xyclohexan, hexan, v.v..

Các amit: N, N-dimetylformamit, N, N-dimetylaxetamit, hexametylphosphoric triamit, v.v..

Các hydrocacbon halogen hóa: diclometan, cloroform, carbon tetraclorua,

1,2-dicloetan, v.v..

Các nitril: axetonitril, propionitril, v.v..

Các sulfoxyt: dimetylsulfoxyt, v.v..

Các bazơ hữu cơ thơm: pyridin, lutidin, v.v..

Các anhydrit axit: axetic anhydrit, v.v..

Các axit hữu cơ: axit formic, axit axetic, axit propionic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, v.v..

Các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, v.v..

Các este: metyl axetat, etyl axetat, butyl axetat, v.v..

Các keton: axeton, metyl etyl keton, v.v..

Các ví dụ cụ thể về các bazơ hoặc các chất chống oxy hóa được sử dụng trong các phương pháp sản xuất đối với hợp chất theo sáng chế là như sau:

Các bazơ vô cơ: natri hydroxyt, kali hydroxyt, magie hydroxyt, v.v..

Các muối kiềm: natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, canxi cacbonat, natri hydrocacbonat, v.v..

Các bazơ hữu cơ: trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, xyclohexyl-dimetylamin, pyridin, lutidin, 4-dimetylaminopyridin, N, N-dimetylanilin, N-metyl-piperidin, N-metylpyrolidin, N-metylmorpholin, 1,5-diazabixyclo[4,3,0]-5-nonen, 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undecen, imidazol, v.v..

Các alkoxyt kim loại: natri metoxyt, natri etoxyt, kali tert-butoxyt, v.v..

Các hydrit kim loại kiềm: natri hydrit, kali hydrit, v.v..

Các amit kim loại: natri amit, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit,

v.v..

Các chất phản ứng lithi hữu cơ: metyl lithi, n-butyl lithi, sec-butyl lithi, tert-butyl lithi, v.v..

Các ví dụ cụ thể về các axit hoặc các chất xúc tác axit được sử dụng trong các phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế là như sau:

Các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit bromhydric, axit phosphoric, v.v..

Các axit hữu cơ: axit axetic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit phtalic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit 10-camphorsulfonic, v.v..

Các axit Lewis: phức triflobo ete, kẽm iodua, khan nhôm clorua, kẽm clorua khan, sắt clorua khan, v.v..

Khi liên kết "các hợp chất dị vòng", "các hợp chất carbamat", "các chất dẫn xuất axetylen", "các chất dẫn xuất axit boronic", hoặc "các hợp chất organotin" với vòng A có nhóm rời chuyển, sản phẩm có thể được sản xuất bằng phương pháp ghép nối có mặt bazơ sử dụng cả chất xúc tác paladi và chất xúc tác đồng hoặc một trong hai chất xúc tác. "Các hợp chất dị vòng" bao gồm hợp chất vòng imidazol, hợp chất vòng pyrazol, hợp chất vòng pyrolidin, hợp chất vòng azetidin, hợp chất vòng pyrolidon, hợp chất vòng piperidon, v.v.., "các hợp chất carbamat" bao gồm hợp chất vòng oxazolidon, v.v.., "các chất dẫn xuất axetylen" bao gồm xyclopropyl-axetylen, v.v.. "các chất dẫn xuất axit boronic" bao gồm các pinacol este của axit (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic, v.v.., "các hợp chất organotin" bao gồm 2-(tributyl-stannyl)-1,3-oxazol, v.v..

Như "chất xúc tác paladi", ví dụ, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), tetrakistri-phenylphosphinpaladi(0) và tương tự có thể được sử dụng. Chất xúc

tác paladi có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1mol và tốt hơn là từ 0,05 đến 0,2mol tương ứng với 1mol chất nền phản ứng. "Chất xúc tác paladi" có thể được sử dụng kết hợp với các phối tử phosphin. Khi phối tử phosphin được sử dụng, phối tử phối tử phosphin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 4mol và tốt hơn là từ 0,05 đến 1mol tương ứng với 1mol chất nền phản ứng. Như "phối tử phosphin", ví dụ, phối tử phosphin như triphenylphosphin, và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten được lấy ví dụ. Như "các chất xúc tác đồng", ví dụ, đồng iodua (CuI), và đồng oxyt (Cu_2O) có thể được sử dụng. "Chất xúc tác đồng" có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1mol và tốt hơn là từ 0,1 đến 0,5mol tương ứng với 1mol chất nền phản ứng. Ngoài ra, "chất xúc tác đồng" có thể được sử dụng cùng với một phối tử như N, N'-dimetyletan-1,2-diamin, trans-1,2-diaminoxyclohexan và salixylaldoxym. Phối tử này được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 4mol và tốt hơn là từ 0,1 đến 2mol tương ứng với 1mol chất nền phản ứng. Như "nhóm bazơ", natri *tert*-butoxyt hoặc kali phosphat có thể được sử dụng và với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol chất nền phản ứng. Có lợi là tiến hành phản ứng này không có mặt dung môi hoặc có mặt dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không bị giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, mà không giới hạn ví dụ ở các ete, các nitril và tương tự là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 48 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 24 giờ.

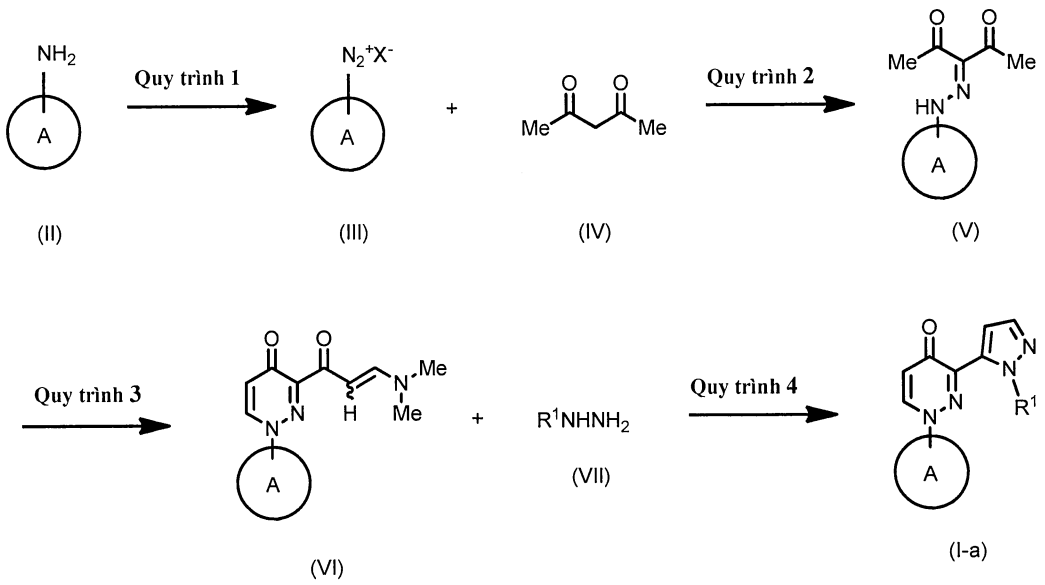
Phản ứng ghép nối có thể được tiến hành bằng các phương pháp được mô tả trong "Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide (Topics in Curent

Chemistry)" (Springer) "Experimental Organic Metallic Chemistry for Synthesizing Chemists" (Kodansha) và "Organic Synthesis sử dụng Transition Metals" (Kagaku Dojin) hoặc phương pháp có thể so sánh.

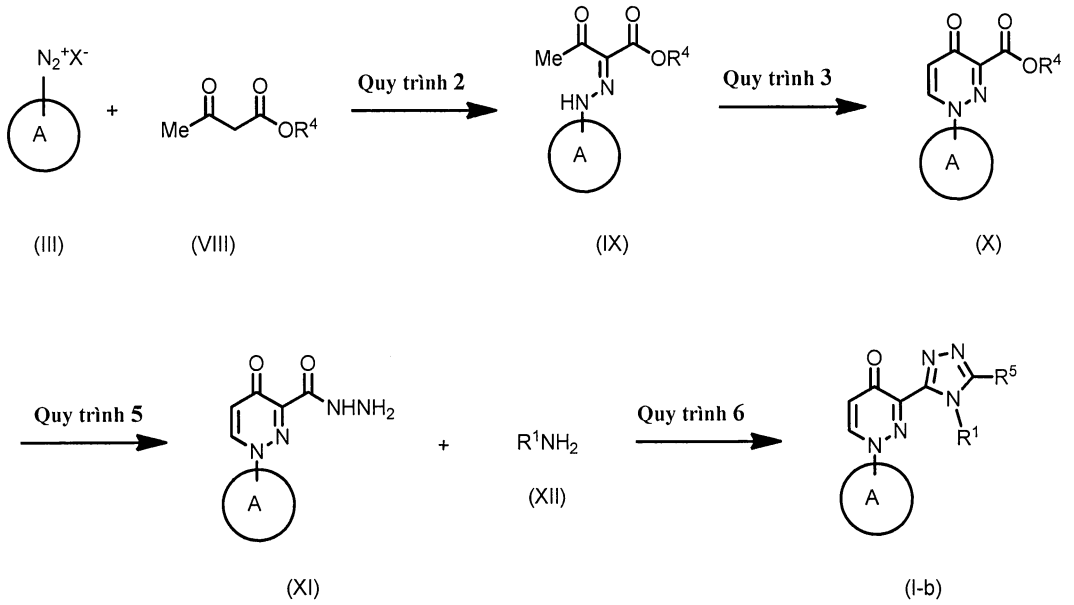
Các hợp chất (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-j), mỗi một trong số chúng các hợp chất này có trong hợp chất (I_0) có thể được điều chế bằng phương pháp sản xuất A, phương pháp sản xuất B, phương pháp sản xuất C, phương pháp sản xuất D, phương pháp sản xuất E, phương pháp sản xuất F,phương pháp sản xuất G, phương pháp sản xuất H, phương pháp sản xuất I hoặc phương pháp sản xuất J như được giải thích dưới đây.

Các ký hiệu trong mỗi công thức chung trong các sơ đồ phản ứng thể hiện cùng ý nghĩa nêu trên trừ khi được quy định khác.

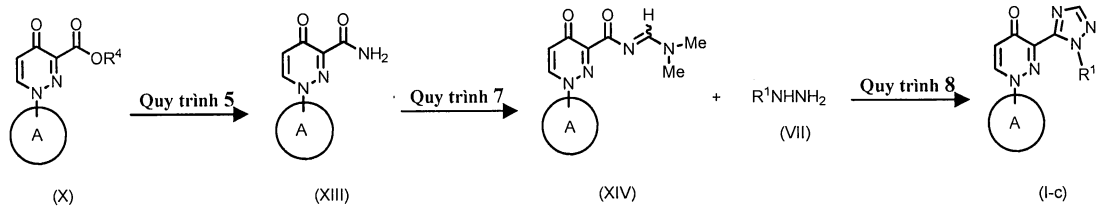
Phương pháp sản xuất A



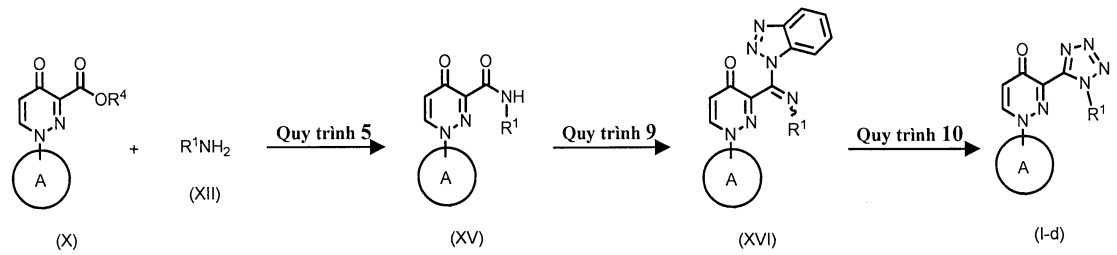
Phương pháp sản xuất B



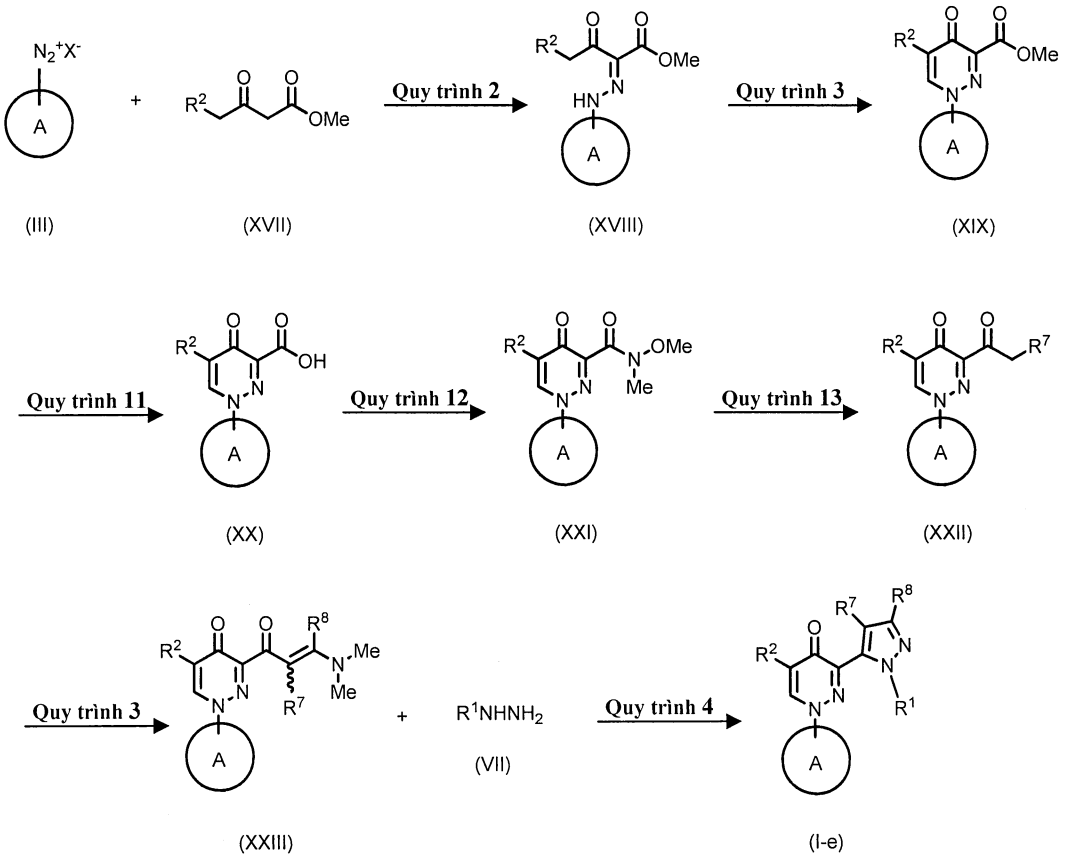
Phương pháp sản xuất C



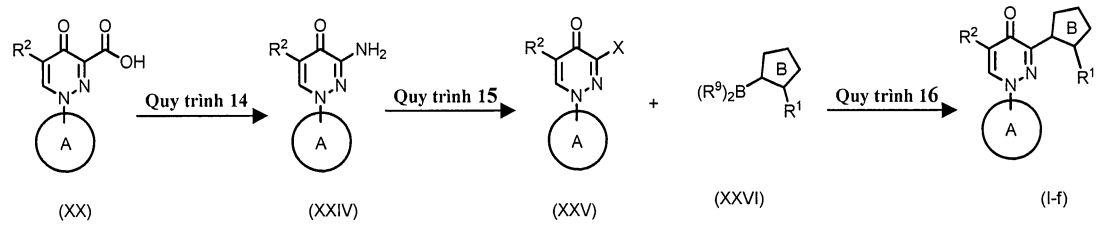
Phương pháp sản xuất D



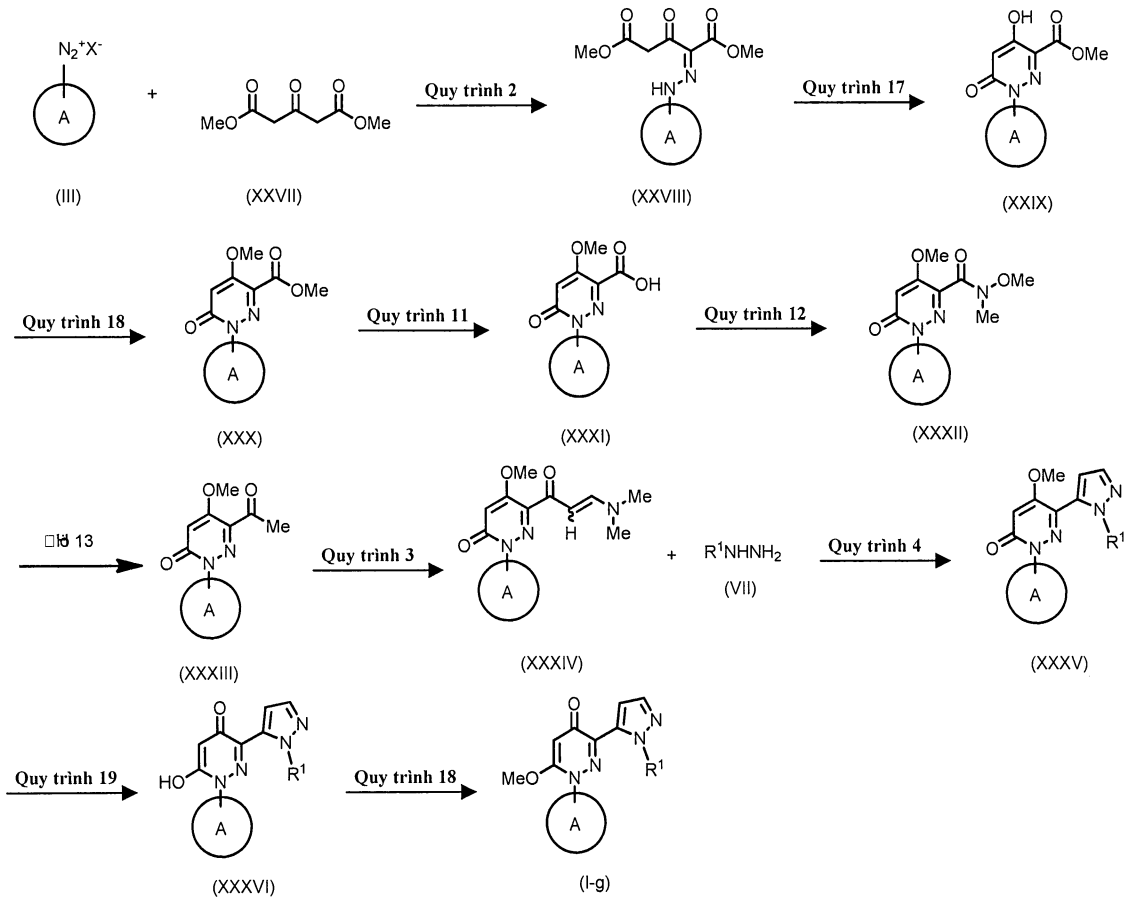
Phương pháp sản xuất E



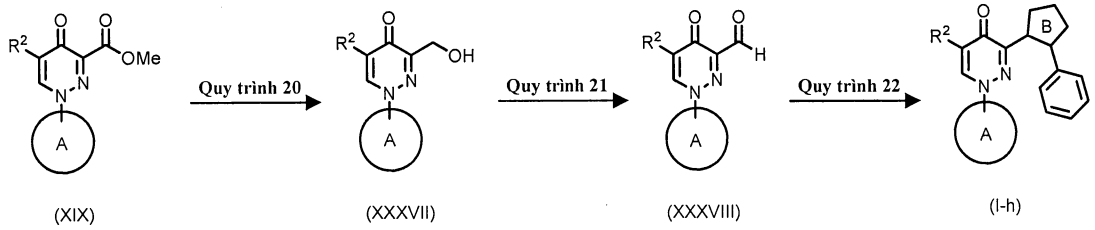
Phương pháp sản xuất F



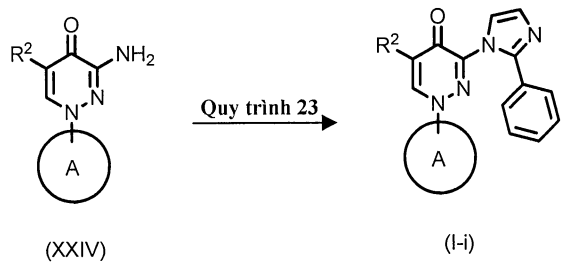
Phương pháp sản xuất G



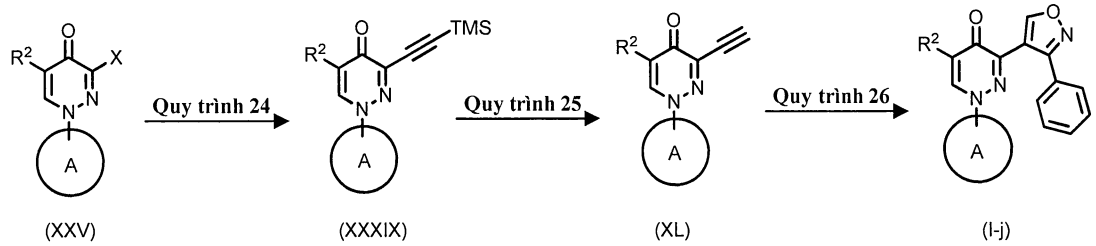
Phương pháp sản xuất H



Phương pháp sản xuất I



Phương pháp sản xuất J



(XXV) (XXXIX) (XL) (I-j)

Quy trình 1 là phương pháp điều chế hợp chất (III) bằng cách cho hợp chất (II) phản ứng với chất diazo hóa. Nếu muốn, phản ứng có thể được tiến hành có mặt một axit.

Các ví dụ về chất diazo hóa là như sau: các nitrit kim loại kiềm như natri nitrit và kali nitrit; các alkyl este C_{2-6} nitrous như *t*-butyl nitrit và isoamyl nitrit; nitrosyl clorua, nitrosyl sulfat, và nitơ monoxyt. Trong số các nhóm này, natri nitrit là được mong muốn từ quan điểm mà nó có thể thu được một cách dễ dàng với chi phí thấp. Ngoài ra, các alkyl este của axit nitrous là được mong muốn từ quan điểm mà khả năng phản ứng được gia tăng. Trong trường hợp này, do nitrit kim loại kiềm là một chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, chất rắn này trước tiên được hòa tan trong nước trước khi sử dụng nó.

Như "axit", ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric và axit axetic là có thể sử dụng và các axit này cũng có thể được sử dụng dưới dạng hỗn hợp.

Từ quan điểm gia tăng khả năng phản ứng và hiệu quả kinh tế, lượng chất diazo hóa nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 2mol tương ứng với 1mol hợp chất (II). Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ thấp và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến 0°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 phút đến 3 giờ và tốt hơn là từ 1 phút đến 1 giờ.

Có lợi là tiến hành phản ứng này không có mặt dung môi hoặc có mặt dung

môi trơ trong phản ứng. Các dung môi này không bị giới hạn tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng nước được ưu tiên.

Quy trình 2 là phương pháp điều chế hợp chất (V), hợp chất (IX), hợp chất (XVIII) hoặc hợp chất (XXVIII) bằng cách đặt hợp chất (III) cùng với hợp chất (IV), hợp chất (VIII), hợp chất (XVII) hoặc hợp chất (XXVII).

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Tetrahedron Lett., 2008, 49(14), 2262-2264 hoặc phương pháp có thể so sánh. Nếu muốn, phản ứng có thể được tiến hành có mặt bazơ.

Lượng các hợp chất (IV), (VIII), (XVII) hoặc (XXVII) cần được sử dụng nằm trong khoảng từ xấp xỉ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 2mol tương ứng với 1mol hợp chất (III).

Như "bazơ", ví dụ, natri axetat có thể được sử dụng.

Lượng "bazơ" cần sử dụng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng và tốt hơn là từ 2 đến 6 đương lượng tương ứng với hợp chất (III).

Có lợi là tiến hành phản ứng này không có mặt dung môi hoặc có mặt dung môi trơ trong phản ứng. Các dung môi này không được giới hạn tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng dung môi của các rượu và nước là được mong muốn.

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ thấp trong khi được làm lạnh trong bể nước đá.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 5 giây đến 24 giờ và tốt hơn nằm trong khoảng từ 5 giây đến 1 giờ.

R^4 là nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, và tốt hơn là nhóm metyl, hoặc nhóm etyl. Theo quy trình này, R^2 là nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế.

Quy trình 3 là phương pháp điều chế hợp chất (VI), hợp chất (X), hợp chất (XIX), hợp chất (XXIII) hoặc hợp chất (XXXIV) từ hợp chất (V), hợp chất (IX), hợp chất (XVIII), hợp chất (XXII) hoặc hợp chất (XXXIII). Phản ứng có thể được tiến hành có mặt N, N-dimetylformamit dimetylaxetal và tương tự làm dung môi.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 5 giờ.

Quy trình 4 là phương pháp điều chế hợp chất (I-a), hợp chất (I-e) hoặc hợp chất (XXXV) bằng cách đặt hợp chất (VII) cùng với hợp chất (VI), hợp chất (XXIII) hoặc hợp chất (XXXIV).

Lượng hợp chất (VII) cần được sử dụng nằm trong khoảng từ xấp xỉ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ xấp xỉ 2 đến 5mol tương ứng với 1mol hợp chất (VI), hợp chất (XXIII) hoặc hợp chất (XXXIV).

Có lợi là tiến hành phản ứng không có mặt dung môi hoặc có mặt dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần sử dụng không được giới hạn tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng các rượu, các axit hữu cơ hoặc dung môi hỗn hợp của chúng là được mong muốn.

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung trong bể đá, ở nhiệt độ trong phòng, hoặc dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 giờ và tốt hơn

là từ 0,5 đến 5 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Theo quy trình này, R^1 là nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế, hoặc nhóm thơm có thể được thế.

Quy trình 5 là phương pháp điều chế hợp chất (XI) bằng cách cho hợp chất (X) phản ứng với hydrazin, phương pháp điều chế hợp chất (XIII) bằng cách cho hợp chất (X) phản ứng với amoniac, hoặc phương pháp điều chế hợp chất (XV) bằng cách cho hợp chất (X) phản ứng với hợp chất amin (XII).

Lượng hydrazin, amoniac và hợp chất amin (XII) cần được sử dụng nằm trong khoảng từ xấp xỉ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ xấp xỉ 2 đến 5mol tương ứng với 1mol hợp chất (X).

Có lợi là nếu phản ứng được tiến hành không có mặt dung môi hoặc có mặt dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi không được giới hạn tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các rượu hoặc các ete là được mong muốn.

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 100°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 5 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Ngoài ra, phương pháp đun dưới các điều kiện vi sóng hoặc phương pháp đun có mặt trimetyl nhôm dưới dạng chất kích hoạt có thể áp dụng.

Nhiệt độ phản ứng trong trường hợp khi đun dưới các điều kiện vi sóng nói

chung nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C và tốt hơn là từ 100°C đến 130°C. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 10 đến 60 phút và tốt hơn là từ 10 đến 20 phút Có lợi là tiến hành phản ứng không có mặt dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi không được giới hạn tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ các rượu hoặc các ete là được mong muốn.

Nếu phản ứng được tiến hành có mặt trimetyl nhôm làm chất kích hoạt, trimetyl nhôm được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ xấp xỉ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ khoảng 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (X). Có lợi là tiến hành phản ứng không có mặt dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi không được giới hạn tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng metylen clorua là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 100°C. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 15 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 10 giờ.

Quy trình 6 là phương pháp điều chế hợp chất (I-b) bằng cách đặt hợp chất (XI) cùng với hợp chất amin (XII).

Trong trường hợp khi R^5 là hydro, hợp chất (XI) được phản ứng với N, N-dimetylformamit dimetylaxetal hoặc tương tự, và sau đó phản ứng với hợp chất amin (XII) dưới điều kiện axit mà không cô để tạo ra hợp chất (I-b). Ngược lại, nếu R^5 là nhóm metyl, hợp chất (XI) được phản ứng với N, N-dimetylaxetamit dimetylaxetal và phản ứng được tiến hành với hợp chất amin (XII) dưới điều kiện axit như nêu trên để tạo ra hợp chất (I-b).

Lượng N, N-dimetylformamit dimetylaxetal hoặc N, N-dimetylaxetamit dimetylaxetal cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ khoảng 1 đến 2mol tương ứng với 1mol hợp chất (XI).

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện đun nóng và

tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 100°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 giờ và tốt hơn là từ 0,5 đến 1 giờ.

Có lợi là tiến hành phản ứng không có mặt dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi không được giới hạn tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các nitril là được mong muốn.

Lượng hợp chất amin (XII) cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 2mol tương ứng với 1mol hợp chất (XI).

Như "axit", ví dụ, axit axetic có thể được sử dụng.

Như lượng axit cần sử dụng, mong muốn là sử dụng với lượng giống như axetonitril được sử dụng làm dung môi trong phản ứng nói trên.

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 130°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 giờ và tốt hơn là từ 0,5 đến 1 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Org. Lett., 2004, 6 (17), 2969-2971 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 7 là phương pháp điều chế hợp chất (XIV) từ hợp chất (XIII). Sản phẩm có thể được sản xuất có mặt N, N-dimetylformamit dimetylaxetal làm dung môi.

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 150°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5 giờ và tốt hơn là từ 0,1 đến 1 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 2007, 340, 17-25 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 8 là phương pháp điều chế hợp chất (I-c) bằng cách đặt hợp chất (XIV) cùng với hợp chất hydrazin (VII). Phản ứng có thể được tiến hành có mặt một axit hữu cơ.

Lượng hợp chất hydrazin (VII) cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 2mol tương ứng với 1mol hợp chất (XIV).

Như "axit hữu cơ", ví dụ, axit axetic có thể được sử dụng.

Lượng axit hữu cơ cần sử dụng tương tự với lượng khi axit hữu cơ được sử dụng làm dung môi.

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 130°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 giờ và tốt hơn là từ 0,5 đến 1 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 2007, 340, 17-25 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 9 là phương pháp điều chế hợp chất (XVI) từ hợp chất (XV). Phản ứng có thể được tiến hành có mặt 1H-benzo[d][1,2,3]triazol và halogenua của axit.

Có lợi là tiến hành phản ứng không có mặt dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ các hydrocacbon được halogen hóa là được mong muốn.

Lượng 1H-benzo[d][1,2,3]triazol cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1

đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 5mol tương ứng với 1mol hợp chất (XV).

Như "halogenua của axit", ví dụ, thionyl clorua có thể được sử dụng.

Lượng "halogenua của axit" cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng và tốt hơn là từ 1 đến 2 đương lượng tương ứng với hợp chất (XV).

Mong muốn là tiến hành phản ứng dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và có thể tiến hành phản ứng trong thời gian ngắn dưới các điều kiện vi sóng. Nếu phản ứng được tiến hành dưới các điều kiện vi sóng, thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 giờ có công suất 80W và tốt hơn là từ 0,1 đến 0,3 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Synthesis, 2007, 1204-1208 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 10 là phương pháp điều chế hợp chất (I-d) từ hợp chất (XVI). Sản phẩm có thể được sản xuất bằng cách cho phản ứng axit cũng như natri azit có mặt chất xúc tác chuyển pha.

Có lợi là tiến hành phản ứng sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ mong muốn là sử dụng hydrocacbon halogen hóa, dung môi trộn với nước và tương tự.

Như "chất xúc tác chuyển pha, ví dụ, tetrabutyl amoni bromua có thể được sử dụng.

Lượng "chất xúc tác chuyển pha" cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 đương lượng và tốt hơn là từ 0,1 đến 0,3 đương lượng tương ứng với hợp chất (XVI).

Lượng natri azit cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XVI).

Như "axit", ví dụ, các axit hữu cơ có thể được sử dụng.

Lượng "axit" cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng và tốt hơn là từ 1 đến 2 đương lượng tương ứng với hợp chất (XVI).

Nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C và tốt hơn ở nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ và tốt hơn là từ 10 đến 24 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Synthesis, 2007, 1204-1208 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 11 là phương pháp điều chế hợp chất (XX) hoặc hợp chất (XXXI) từ hợp chất (XIX) hoặc hợp chất (XXX). Phản ứng có thể được tiến hành dưới các điều kiện axit hoặc bazơ. Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ mong muốn là sử dụng các rượu, dung môi trộn với nước và các ete.

Như "axit", ví dụ, các axit vô cơ có thể được sử dụng.

Như "bazơ", ví dụ, các bazơ vô cơ như natri hydroxyt hoặc kali hydroxyt có thể được sử dụng. Ngoài ra, lithi hydroxyt cũng có thể được sử dụng.

Lượng axit hoặc bazơ cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 5mol tương ứng với 1mol hợp chất (XIX) hoặc hợp chất (XXX).

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ và tốt hơn là

từ 3 đến 10 giờ.

Quy trình 12 là phương pháp điều chế hợp chất (XXI) hoặc hợp chất (XXXII) từ hợp chất (XX) hoặc hợp chất (XXXI). Sản phẩm có thể được sản xuất sử dụng N, O-dimetylhydroxylamin hydroclorua với một tác nhân ngưng tụ có mặt bazơ như trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin. Theo cách khác, axit carboxylic của chất nền được chuyển hóa thành halogenua của axit tương ứng mà sau đó được phản ứng với N, O-dimetylhydroxylamin hydroclorua để tạo ra các sản phẩm đích.

Như "tác nhân ngưng tụ", ví dụ, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua có thể được sử dụng có mặt 1-hydroxybenzotriazol.

Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các nitril, các ete và các amit là được mong muốn.

Lượng tác nhân ngưng tụ cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XX) hoặc hợp chất (XXXI).

Bazơ như trietylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin tốt hơn được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 2 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XX) hoặc hợp chất (XXXI).

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ và tốt hơn là từ 5 đến 10 giờ.

Phản ứng với halogenua của axit được tiến hành có mặt bazơ như trietylamin

sử dụng N, O-dimetylhydroxylamin hydroclorua để tổng hợp sản phẩm đích.

Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các ete, các este amit là được mong muốn.

Lượng bazơ như trietylamin nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 2 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XX) hoặc hợp chất (XXXI).

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung trong khi làm lạnh trong bể đá hoặc ở nhiệt độ trong phòng và tốt hơn làm lạnh trong bể đá.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 3 giờ.

Ngoài ra, hợp chất (XXI) hoặc hợp chất (XXXII) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (XIX) hoặc hợp chất (XXX) phản ứng với trimetyl nhôm và N, O-dimetylhydroxylamin hydroclorua có mặt bazơ hữu cơ. Lượng bazơ hữu cơ, trimetyl nhôm và N, O-dimetylhydroxylamin hydroclorua nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 2 đến 5mol tương ứng với 1mol hợp chất (XIX) hoặc hợp chất (XXX). Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ các hydrocacbon được halogen hóa là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung làm lạnh trong bể đá hoặc ở nhiệt độ trong phòng và tốt hơn làm lạnh trong bể đá. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 5 giờ.

Quy trình 13 là phương pháp điều chế hợp chất (XXII) hoặc hợp chất (XXXIII) từ hợp chất (XXI) hoặc hợp chất (XXXII). Sản phẩm có thể được sản

xuất sử dụng "tác nhân alkyl hóa" như chất phản ứng Grignard hoặc chất phản ứng lithi hữu cơ.

Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ các ete là được mong muốn.

Lượng "tác nhân alkyl hóa" nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 2 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXI) hoặc hợp chất (XXXII).

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ -78°C hoặc trong khi làm lạnh trong bể đá và tốt hơn ở nhiệt độ -78°C.

R^7 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, và tốt hơn là nguyên tử hydro, hoặc nhóm metyl.

R^8 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, và tốt hơn là nguyên tử hydro, hoặc nhóm metyl.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 3 giờ.

Quy trình 14 là phương pháp điều chế hợp chất (XXIV) từ hợp chất (XX). Sản phẩm có thể được sản xuất sử dụng diphenylphosphoryl azit có mặt bazơ như trietylamin.

Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục. Ví dụ, trong trường hợp khi sử dụng tert-butanol làm dung môi, chất dẫn xuất tert-butyl carbamat tạm thời thu được và việc thủy phân nó được tiến hành dưới điều kiện axit để tạo ra hợp chất (XXIV). Ngoài ra, trong trường hợp khi sử dụng toluen làm dung môi, isoxyanat làm chất trung gian được thủy phân bằng dung dịch natri hydroxyt trong nước để tạo ra

hợp chất (XXIV).

Lượng diphenylphosphoryl azit nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XX).

Lượng trietylamin nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XX).

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 10 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Tetrahedron 1974, 30, 2151-2157 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 15 là phương pháp điều chế hợp chất (XXV) từ hợp chất (XXIV). Sản phẩm có thể được sản xuất sử dụng một nitrit có mặt muối đồng.

Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các amit là được mong muốn.

Như "muối đồng", đồng bromua ($CuBr_2$) và tương tự có thể được sử dụng và lượng đồng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 2mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXIV).

Như "nitrit", isoamyl nitrit hoặc pentyl nitrit và tương tự có thể được sử dụng và lượng nitrit nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXIV).

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung trong bể đá, ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 70°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 5 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong US 5.059.599 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 16 là phương pháp điều chế hợp chất (I-f) từ hợp chất (XXV) và hợp chất (XXVI). Sản phẩm có thể được sản xuất sử dụng chất úc tác paladi có mặt bazơ.

Lượng hợp chất (XXVI) cần được sử dụng nằm trong khoảng từ xấp xỉ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ xấp xỉ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXV).

Như "bazơ", kali axetat hoặc kali cacbonat và tương tự có thể được sử dụng và lượng bazơ nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXV).

Như "chất xúc tác paladi", bis[di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin]-diclopaladi(II) hoặc tetrakis(triphenylphosphin)paladi và tương tự có thể được sử dụng và lượng chất xúc tác này nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5mol và tốt hơn là từ 0,03 đến 0,1mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXV).

Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các rượu, hỗn hợp của dung môi với nước, các hydrocacbon thơm, các ete, các amit và tương tự là được mong muốn.

Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 5 đến 48 giờ và tốt hơn là từ 10 đến 20 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Org. Lett., 2006, 8, 1787-1789 hoặc phương pháp có thể so sánh.

R^9 là nhóm alkoxy có thể được thế hoặc nhóm hydroxyl và tương tự.

Quy trình 17 là phương pháp điều chế hợp chất (XXIX) từ hợp chất (XXVIII) và phản ứng có thể được tiến hành có mặt bazơ.

Như bazơ, các muối bazơ, các bazơ hữu cơ, các alkoxyt kim loại hoặc các amit kim loại và tương tự có thể được sử dụng và kali cacbonat hoặc natri metoxyt là được mong muốn. Lượng bazơ nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXVIII). Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ các ete hoặc các amit là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 24 giờ và tốt hơn là từ 2 đến 4 giờ.

Quy trình 18 là phương pháp điều chế hợp chất (XXX) hoặc hợp chất (I-g) từ hợp chất (XXIX) hoặc hợp chất (XXXVI).

Sự metyl hóa có thể được tiến hành dưới điều kiện sử dụng trimetylsilyldiazo -metan hoặc metyl iodua có mặt bazơ.

Trong trường hợp khi phản ứng được tiến hành sử dụng trimetylsilyldiazometan, trimetylsilyldiazometan được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 50mol và tốt hơn là từ 5 đến 20mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXIX) hoặc hợp chất (XXXVI) sử dụng dung môi như metanol và tương tự. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung làm lạnh trong bể đá hoặc dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng và tốt hơn làm lạnh trong bể đá.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 5 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 2 giờ.

Trong trường hợp khi sử dụng metyl iodua có mặt bazơ, phản ứng có thể được tiến hành sử dụng dung môi ete có mặt natri hydroxyt và tương tự.

Metyl iodua được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXIX) hoặc hợp chất (XXXVI). Ngoài ra, bazơ như natri hydroxyt cũng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXIX) hoặc hợp chất (XXXVI). Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung làm lạnh trong bể đá hoặc dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng và tốt hơn làm lạnh trong bể đá.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 5 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 2 giờ.

Quy trình 19 là phương pháp điều chế hợp chất (XXXVI) từ hợp chất (XXXV) và sản phẩm có thể thu được sử dụng trimetylsilyl clorua có mặt natri iodua.

Lượng natri iodua nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 5mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXXV). Lượng trimetylsilyl clorua nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 5mol tương ứng với 1mol hợp

chất (XXXV).

Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các nitril là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ và tốt hơn là từ 3 đến 10 giờ.

Quy trình 20 là phương pháp điều chế hợp chất (XXXVII) từ hợp chất (XIX) và sản phẩm có thể thu được sử dụng chất khử phù hợp.

Như "chất khử", lithi nhôm hydrit, diisobutylnhôm hydrit và tương tự có thể được sử dụng. Chất khử có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XIX). Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ các ete là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung ở nhiệt độ -78°C hoặc làm lạnh trong bể đá và tốt hơn ở nhiệt độ -78°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 3 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Comprehensive Organic Transformations (WILEY-VCH) hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 21 là phương pháp điều chế hợp chất (XXXVIII) từ hợp chất (XXXVII) và sản phẩm có thể được sản xuất sử dụng sự oxy hóa phù hợp.

Như "sự oxy hóa", ví dụ, oxy hóa Swern, hoặc oxy hóa sử dụng chất oxy hóa như phức lưu huỳnh trioxyt pyridin, pyridi clocromat và tương tự có thể được sử dụng. Khi oxy hóa sử dụng chất oxy hóa được thực hiện, chất oxy hóa được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXXVII). Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, dimetylsulfoxyt, hydrocacbon đã halogen hóa, các ete và các este là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 3 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Comprehensive Organic Transformations (WILEY-VCH) hoặc in Oxydation in Organic Chemistry (American Chemical Society) phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 22 là phương pháp điều chế hợp chất (I-h) từ hợp chất (XXXVIII). sử dụng α-tosyl benzyl isoxyaniua (Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, p692 (2004): Vol. 77, p198 (2000)), hợp chất 1,3-oxazol hoặc hợp chất 1,3-imidazol có thể được sản xuất. Trong trường hợp khi điều chế "hợp chất 1,3-oxazol", phản ứng được tiến hành có mặt bazơ như kali cacbonat. Ngược lại, trong trường hợp khi điều chế "hợp chất 1,3-imidazol", phản ứng được tiến hành có mặt bazơ như kali cacbonat cùng với sự có mặt của amoniac trong nước hoặc amin như metylamin.

Bazơ như kali cacbonat, amoniac trong nước hoặc metylamin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với hợp chất (XXXVIII). Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được

sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các ete, các nitril và các amit là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ trong phòng và tốt hơn dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 5 đến 30 giờ và tốt hơn là từ 5 đến 15 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong New Edition: Các hợp chất dị vòng (Kodansha) hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 23 là phương pháp điều chế hợp chất (I-i) từ hợp chất (XXIV). Tới chừng nào phản ứng tiếp tục, không giới hạn cụ thể, nhưng sau khi phản ứng với dung dịch glyoxal nước trong dung môi rượu, dưới điều kiện axit, hợp chất (XXIV) có thể được phản ứng với amoni clorua và benzaldehyt thu được hợp chất (I-i).

dung dịch nước glyoxal được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXIV). Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện nhiệt độ thấp hoặc dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng và tốt hơn dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 5 đến 30 giờ và tốt hơn là từ 10 đến 20 giờ.

Benzaldehyt và amoni clorua được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXIV). Axit cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, axit phosphoric và tương tự là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng hoặc dưới

các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 5 đến 40 giờ và tốt hơn là từ 20 đến 30 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong New Edition: Các hợp chất dị vòng (Kodansha) hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 24 là phương pháp điều chế hợp chất (XXXIX) từ hợp chất (XXV). Tới chừng nào phản ứng tiếp tục, không giới hạn cụ thể, nhưng sản phẩm có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (XXV) phản ứng với trimetylsilylaxetylen trong dung môi ete như tetrahydrofuran có mặt chất úc tác paladi và chất xúc tác đồng cũng như bazơ. Như chất xúc tác paladi, ví dụ, bis(triphenylphosphin)paladi (II)diclorua và tương tự có thể được sử dụng. Chất xúc tác paladi được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1mol và tốt hơn là từ 0,05 đến 0,2mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXV). Ngoài ra, chất xúc tác paladi được sử dụng cùng với phối tử phosphin như triphenylphosphin. Phối tử phosphin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1mol và tốt hơn là từ 0,05 đến 0,2mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXV). Như chất xúc tác đồng, ví dụ, đồng iodua (CuI) và tương tự có thể được sử dụng. Chất xúc tác đồng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1mol và tốt hơn là từ 0,1 đến 0,5mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXV). Trimetylsilylaxetylen được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXV). Phản ứng được tiến hành có mặt bazơ như trietylamin và lượng bazơ cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXV). Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung bằng cách đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C.

Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 10 ngày và tốt hơn là từ 5 đến 7 ngày.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Tetrahedron Lett., 1975, 16, 4467-4470 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Quy trình 25 là phương pháp điều chế hợp chất (XL) từ hợp chất (XXXIX). Tới chừng nào phản ứng tiếp tục, không giới hạn cụ thể, nhưng sản phẩm có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (XXXIX) phản ứng với natri hydroxyt dung dịch trong nước hoặc ion flo như tetrabutylamoni florua trong alcohol hoặc ete làm dung môi. Lượng dung dịch nước natri hydroxyt hoặc ion flo nằm trong khoảng từ 1 đến 100mol hoặc lớn hơn và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXXIX). Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung làm lạnh trong bể đá hoặc dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng và tốt hơn dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 giờ và tốt hơn là từ 1 đến 3 giờ.

Quy trình 26 là phương pháp điều chế hợp chất (I-j) từ hợp chất (XL). Tới chừng nào phản ứng tiếp tục, không giới hạn cụ thể, nhưng sản phẩm có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (XL) phản ứng với N-hydroxybenzen-carboxymidoyl clorua trong ete làm dung môi. N-hydroxybenzencarboxymidoyl clorua được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XL). Phản ứng này được tiến hành có mặt bazơ như trietylamin và lượng bazơ cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XL). Mong muốn là tiến hành phản ứng nói chung làm lạnh trong bể đá hoặc dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng và tốt hơn dưới các điều kiện nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 48 giờ và tốt hơn là từ 5 đến 20 giờ.

Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong "New Edition: các hợp chất dị vòng (Kodansha) hoặc phương pháp có thể so sánh.

Hợp chất (I-e) trong đó R^2 là nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử brom) có thể được sản xuất nhờ phương pháp sau đây. Trước tiên, hợp chất (V) được phản ứng với chất phản ứng như N,N-dimetylformamit dimetyl axetal để thu được hợp chất (XXII) trong đó R^2 và R^7 là hydro nguyên tử. Lượng chất phản ứng như N,N-dimetylformamit dimetyl axetal nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol, tốt hơn từ 1 đến 2mol tương ứng với 1mol hợp chất (V). Lượng này là được mong muốn mà phản ứng này được tiến hành sử dụng dung môi trơ trong phản ứng (cụ thể là các amit). It là được mong muốn mà phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong khi đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 100°C. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ, và tốt hơn là từ 1 đến 10 giờ. Sau đó, hợp chất thu được (XXII) được phản ứng với phân tử halogen (cụ thể là phân tử brom) để đưa nguyên tử halogen ở vị trí R^2 của hợp chất (XXII). Lượng phân tử halogen cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn từ 1 đến 2mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXII). Lượng này là được mong muốn mà phản ứng này được tiến hành sử dụng dung môi trơ trong phản ứng (cụ thể là các axit hữu cơ). Lượng này là được mong muốn mà phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ thấp và tốt hơn ở nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 10 giờ, và tốt hơn là từ 1 đến 3 giờ.

Hợp chất (I-e) trong đó R^8 là nhóm alkyl (cụ thể là nhóm metyl) có thể được sản xuất nhờ phương pháp sau đây. Trước tiên, hợp chất (XXII) được phản ứng với chất phản ứng như N,N-dimetylaxetamit dimetyl axetal để thu được hợp chất (XXIII). Lượng N,N-dimetylaxetamit dimetyl axetal cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 30mol và tốt hơn là từ 5 đến 20mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXII). Phản ứng này tốt hơn được tiến hành không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Ngoài ra, mong muốn là tiến hành phản ứng

dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng, hoặc có thể được đun dưới các điều kiện vi sóng. Nhiệt độ phản ứng khi đun dưới các điều kiện vi sóng nói chung nằm trong khoảng từ 50°C đến 150°C và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 100°C đến 130°C. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 60 phút và tốt hơn là từ 3 đến 20 phút

Hợp chất (I-e) trong đó R^8 là nhóm alkyl mà được thế bằng nguyên tử flo (cụ thể là nhóm triflometyl) có thể được sản xuất nhờ phương pháp sau đây. Trước tiên, hợp chất (XXII) được phản ứng với este có nhóm alkyl được thế bằng nguyên tử flo (cụ thể là etyl trifloaxetat) dưới các điều kiện kiềm. Lượng este cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 20mol và tốt hơn là từ 1 đến 10mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXII). Phản ứng này được tiến hành có mặt bazơ như natri metoxyt và lượng bazơ cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXII). Lượng này là được mong muốn mà phản ứng này được tiến hành sử dụng dung môi trơ trong phản ứng (cụ thể là các ete). Mong muốn là tiến hành phản ứng dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá hoặc ở nhiệt độ trong phòng và tốt hơn ở nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,5 đến 7 ngày và tốt hơn là từ 1 đến 3 ngày. Ngoài ra, hợp chất (I-e) có thể được sản xuất bằng cách đặt sản phẩm phản ứng cùng với hợp chất (VII). Lượng hợp chất (VII) cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ khoảng 2 đến 5mol tương ứng với 1mol nguyên liệu thô. Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các rượu và các axit hữu cơ hoặc dung môi hỗn hợp của chúng là được mong muốn. Mong muốn là tiến hành phản ứng dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong khi đun nóng và tốt hơn ở

nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 giờ và tốt hơn là từ 0,5 đến 5 giờ. Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Hợp chất (I-e) trong đó R^7 là nguyên tử halogen (cụ thể là nguyên tử flo) có thể được sản xuất bằng cách cho hợp chất (I-e) trong đó R^7 là nguyên tử hydro phản ứng với chất phản ứng như tác nhân halogen hóa. Ví dụ, khi nạp nguyên tử flo, 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloborat) (sau đây gọi là Selectfluor) có thể được sử dụng làm tác nhân flo hóa. Lượng Selectfluor cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 30mol và tốt hơn là từ 5 đến 20mol tương ứng với 1mol hợp chất (I-e). Phản ứng này tốt hơn được tiến hành sử dụng dung môi trơ trong phản ứng (cụ thể là các nitril, v.v.). Ngoài ra, mong muốn là tiến hành phản ứng dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá hoặc ở nhiệt độ trong phòng và tốt hơn ở nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 20 ngày và tốt hơn là từ 5 đến 15 ngày.

Hợp chất (I-e) trong đó R^7 là nhóm alkyl (cụ thể là nhóm metyl) có thể được sản xuất bằng phản ứng sau đây. Trước tiên, hợp chất (XXII) được phản ứng với este (cụ thể là metyl format) dưới các điều kiện kiềm. Este cũng đóng vai trò làm dung môi. Phản ứng này được tiến hành có mặt bazơ như natri metoxyt, và lượng bazơ cần được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mol và tốt hơn là từ 1 đến 3mol tương ứng với 1mol hợp chất (XXII). Nói chung, mong muốn là tiến hành phản ứng dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá hoặc ở nhiệt độ trong phòng và tốt hơn ở nhiệt độ trong phòng. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 1 đến 20 giờ và tốt hơn là từ 2 đến 10 giờ.

Hợp chất (I-e) có thể được sản xuất bằng cách thay tiếp sản phẩm phản ứng cùng với hợp chất (VII). Lượng hợp chất (VII) cần được sử dụng nằm trong

khoảng từ 1 đến 10mol và tốt hơn là từ khoảng 2 đến 5mol tương ứng với 1mol nguyên liệu thô. Có lợi là tiến hành phản ứng này mà không sử dụng dung môi hoặc sử dụng dung môi trơ trong phản ứng. Dung môi cần được sử dụng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào phản ứng tiếp tục, nhưng ví dụ, các rượu và các axit hữu cơ hoặc dung môi hỗn hợp của chúng là được ưu tiên. Nói chung, mong muốn là tiến hành phản ứng dưới điều kiện làm lạnh bằng nước đá hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới các điều kiện hồi lưu bằng cách đun nóng và tốt hơn ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C. Thời gian phản ứng nói chung nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 giờ và tốt hơn là từ 0,5 đến 5 giờ. Quy trình này có thể được thực hiện bằng phương pháp mô tả trong Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18, 333-334 hoặc phương pháp có thể so sánh.

Nếu các hợp chất nguyên liệu thô chứa nhóm amino, nhóm carboxyl, nhóm hydroxyl làm một phần tử thế, trong mỗi phản ứng trong các phương pháp sản xuất các hợp chất (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-j) nêu trên, hoặc các muối của chúng, và trong mỗi phản ứng trong quá trình tổng hợp các hợp chất nguyên liệu thô, nhóm bảo vệ nói chung được sử dụng trong hóa học peptit có thể được đưa vào các nhóm này. Nếu tốt, nhóm bảo vệ được lọa bỏ sau phản ứng có thể thu được hợp chất đích.

Như nhóm bảo vệ đối với nhóm amino, ví dụ, formyl và các nhóm sau đây có thể được thế tương ứng có thể được sử dụng: C_{1-10} alkylcarbonyl (cụ thể là axetyl, etylcarbonyl, v.v.), phenylcarbonyl, C_{1-10} alkyl-oxycarbonyl (cụ thể là metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, v.v.), phenyloxycarbonyl, C_{7-10} aralkyl-carbonyl (cụ thể là benzylcarbonyl, v.v.), trityl, phtaloyl, hoặc N, N-dimetylaminometylen. Các phần tử thế cần được sử dụng có thể bao gồm halogen (cụ thể là flo, clo, brom, iot, v.v.), nhóm C_{1-10} alkyl-carbonyl (cụ thể là metylcarbonyl, etylcarbonyl, butylcarbonyl, v.v.), nhóm nitro và tương tự. Số các phần tử thế nằm trong

khoảng từ 1 đến 3.

Như nhóm bảo vệ đối với nhóm carboxyl, ví dụ, nhóm sau đây mà có thể được thế tương ứng có thể được sử dụng: C_{1-10} alkyl (cụ thể là metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, v.v.), phenyl, trityl, hoặc silyl và tương tự. Các phần tử thế cần được sử dụng có thể bao gồm halogen (cụ thể là flo, clo, brom, iot, v.v.), formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl (cụ thể là axetyl, etylcarbonyl, butylcarbonyl, v.v.), các nhóm nitro và tương tự. Số các phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 3.

Như nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxyl, ví dụ, nhóm sau đây mà có thể được thế tương ứng có thể được sử dụng: C_{1-10} alkyl (cụ thể là metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, v.v.), phenyl, C_{7-10} aralkyl (cụ thể là benzyl, v.v.), formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl (cụ thể là axetyl, etylcarbonyl, v.v.), phenyloxy-carbonyl, benzoyl, C_{7-10} aralkyl-carbonyl (cụ thể là benzylcarbonyl, v.v.), pyranyl, furanyl, hoặc silyl và tương tự. Các phần tử thế cần được sử dụng có thể bao gồm halogen (cụ thể là flo, clo, brom, iot, v.v.), C_{1-10} alkyl (cụ thể là metyl, etyl, *n*-propyl, v.v.), phenyl, C_{7-10} aralkyl (cụ thể là benzyl, v.v.), nhóm nitro và tương tự. Số các phần tử thế nằm trong khoảng từ 1 đến 4.

Ngoài ra, như phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ, phương pháp đã biết hoặc phương pháp có thể so sánh có thể được sử dụng. Ví dụ, phương pháp xy bằng các axit, các bazơ, khử, ánh sáng tia UV, hydrazin, phenylhydrazin, natri N-metyldithiocarbamat, tetrabutylamoni florua, paladi axetat và tương tự có thể được sử dụng.

Trong mỗi phản ứng trong các phương pháp sản xuất các hợp chất (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-j) đã nêu, hoặc các muối của chúng, và trong mỗi phản ứng trong việc tổng hợp các hợp chất nguyên liệu thô, các dung môi mà nói chung đã biết có thể được sử dụng trong quá trình phản ứng.

Ví dụ, các dung môi nói chung đã biết có thể được sử dụng:

Các ete như tetrahydrofuran, dietylete, 1,2-dimetoxyetan, 1,4-dioxan và tương tự;

Các este như etyl axetat, butyl axetat và tương tự;

các hydrocacbon thơm như benzen, toluen và tương tự;

các hợp chất dị vòng thơm như pyridin, lutidin và tương tự;

các amit như N, N-dimetylformamit, N-metylpyrolidon và tương tự;

các hợp chất halogen hóa như cloroform, metylen clorua và tương tự;

các rượu như metanol, etanol, 2-propanol, 2,2-dimetyletanol và tương tự;

các hợp chất hydrocacbon béo như hexan, heptan, ete dầu mỏ và tương tự;

các axit carboxylic như axit formic, axit axetic và tương tự; và nước.

Ngoài ra, các dung môi được sử dụng trong phản ứng có thể được sử dụng là f dung môi đơn chất hoặc dưới dạng hỗn hợp của dung môi gồm hai đến 6 loại dung môi.

Ngoài ra, phản ứng có thể được tiến hành có mặt các amin như trietylamin, N, N-diisopropylamin, pyridin, N-metylmorpholin và tương tự hoặc các bazơ như natri hydroxyt, kali cacbonat và tương tự. Theo cách khác, phản ứng có thể được tiến hành có mặt một axit như axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic và tương tự.

Các hợp chất thu được bằng các phương pháp nêu trên: (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-j) có thể được cô lập hoặc tinh chế bằng phương pháp tách thông thường có nghĩa là như tái kết tinh, chưng cất, sắc ký và tương tự. Nếu các hợp chất theo sáng chế: (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-j) thu được từ dạng tự do, các hợp chất này có thể được

chuyển hóa thành các muối của chúng bằng các phương pháp đã biết hoặc phương pháp có thể so sánh (cụ thể là trung hòa, v.v.), hoặc ngược lại, nếu các hợp chất này thu được ở dạng muối, các hợp chất này có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc các muối khác bằng các phương pháp đã biết hoặc phương pháp có thể so sánh. Nếu hợp chất thu được là các raxemat, các hợp chất này có thể được tách ra thành dạng *d* và dạng *l* nhờ các phương tiện tách quang học thông thường.

Các hợp chất nguyên liệu thô của các hợp chất (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-j) hoặc các muối của chúng không được giới hạn cụ thể tới chừng nào không ảnh hưởng đến phản ứng. Các ví dụ về các muối này là giống như các muối của các hợp chất (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), và (I-j).

Trong bất kỳ phương pháp hoặc quy trình điều chế nêu trên, nếu muốn, hợp chất (I_o) có thể được tổng hợp bằng cách áp dụng tiếp một hoặc phối hợp các phản ứng đã biết như các phản ứng bảo vệ/khử bảo vệ, các phản ứng axyl hóa, các phản ứng alkyl hóa, các phản ứng hydro hóa, các phản ứng oxy hóa, các phản ứng khử, các phản ứng kéo dài chuỗi carbon, các phản ứng trao đổi phần tử thế, và v.v...

Nếu các sản phẩm đích thu được ở dạng tự do bằng các phản ứng nêu trên, các sản phẩm này có thể được chuyển hóa thành các muối tương ứng bằng các phương pháp thông thường, hoặc nếu các hợp chất này thu được ở dạng muối, các hợp chất này có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc các muối khác nhờ các phương pháp thông thường. Hợp chất (I_o) thu được có thể được cô lập từ hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng phương tiện đã biết như chuyển pha, cô, chiết dung môi, chưng cất phân đoạn, kết tinh, tái kết tinh, sắc ký và tương tự.

Nếu hợp chất (I_o) có mặt dưới dạng các chất đồng phân dị cấu, chất đồng

phân lập thể, hoặc chất thích hợp, nếu muốn, các hợp chất này có thể được cô lập tương ứng bằng các phương tiện cô lập và tinh chế nêu trên. Nếu hợp chất (I_o) có mặt dưới dạng raxemat, hợp chất này có thể được tách thành dạng *d* và dạng *l* bằng phương tiện tách quang học thông thường.

Như trong trường hợp hợp chất (I_o), tiền dược chất của hợp chất (I_o) có thể được sử dụng. Tiền dược chất của hợp chất (I_o) là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I_o) bằng các phản ứng sử dụng các enzym hoặc axit dạ dày dưới các điều kiện sinh lý trong cơ thể sống. Cụ thể, hợp chất này bao gồm hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I_o) nhờ phản ứng oxy hóa enzym, khử và thủy phân hoặc hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I_o) bằng cách thủy phân sử dụng axit dạ dày.

Các tiền dược chất của hợp chất (I_o) bao gồm các hợp chất trong đó nhóm amino trong hợp chất (I_o) được axylat hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (cụ thể là nhóm amino trong hợp chất (I_o) được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylamino-carbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1, 3-dioxolen-4-yl) metoxycarbonyl hóa, tetrahydro-furanyl hóa, pyrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa hoặc *tert*-butyl hóa); nhóm hydroxyl trong hợp chất (I_o) được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc bo hóa (cụ thể là nhóm hydroxyl trong hợp chất (I_o) được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, sucxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, dimetyl-aminometylcarbonyl hóa); nhóm carboxyl trong hợp chất (I_o) được este hóa hoặc amit hóa (cụ thể là nhóm carboxyl trong hợp chất (I_o) được etyl-este hóa, phenyl-este hóa, carboxymetyl-este hóa, dimetylaminometyl-este hóa, pivaloyloxymetyl-este hóa, etoxycarbonyloxyetyl-este hóa, phtalidyl-este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl-este hóa, xyclohexyloxycarbonyletyl-este hóa, hoặc metylamit hóa). Các hợp chất này có thể được sản xuất từ hợp chất (I_o) nhờ các phương pháp đã biết. Các tiền dược chất của hợp chất (I_o) có thể được

chuyển hóa thành hợp chất (I_o) dưới các điều kiện sinh lý như được mô tả trong "Development of Drugs" Vol. 7, molecular Design published in 1990 by Hirokawa Shoten, page 163 đến 198.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế PDE10A tốt và hữu ích đối với các bệnh và các triệu chứng sau đây trong động vật có vú (cụ thể là người, bò, ngựa, chó, mèo, khỉ, chuột nhắt, chuột, v.v.. đặc biệt là người):

Rối loạn thần kinh (cụ thể là rối loạn thần kinh ngắn, rối loạn thần kinh dùng chung);

Rối loạn thần kinh do rượu, thuốc có tác dụng kích thích, ma túy, cocain, chất ma túy có ảo giác, béo phì, thuốc xông, các opioit, hoặc phenxyclidin;

rối loạn hoang tưởng;

rối loạn lo âu;

rối loạn vận động;

rối loạn buồn rầu;

rối loạn suy nhược chính;

rối loạn trầm cảm nghiêm trọng chồng chất lên rối loạn thần kinh bao gồm rối loạn hoang tưởng hoặc bệnh tâm thần phân liệt;

giai đoạn trầm cảm nghiêm trọng loại nhẹ, vừa hoặc trầm trọng;

giai đoạn tâm tính vui buồn thất thường hoặc hỗn hợp;

giai đoạn tâm tính thuôc hưng cảm nhẹ;

giai đoạn trầm cảm có các dấu hiệu không điển hình;

giai đoạn trầm cảm có các dấu hiệu sầu muộn;

giai đoạn trầm cảm có dấu hiệu giảm trương lực;

giai đoạn tâm tính với sự bắt đầu hậu sản;

trầm cảm sau-đột quỵ;

rối loạn tâm trạng;

rối loạn trầm cảm nhẹ;

bệnh tự kỷ

nghiện ma túy

rối loạn thoái hóa thần kinh;

thoái hóa thần kinh cùng với chấn thương sọ não;

thoái hóa thần kinh cùng với đột quỵ;

thoái hóa thần kinh cùng với chứng nhồi máu não;

thoái hóa thần kinh do giảm glucoza huyết;

thoái hóa thần kinh cùng với việc lên cơn động kinh;

thoái hóa thần kinh cùng với sự nhiễm độc thần kinh;

sự teo cơ đa hệ;

bệnh Alzheime;

chứng mất trí;

chứng mất trí đa nhồi máu;

chứng mất trí do rượu hoặc chứng mất trí liên quan đến thuốc khác;

chứng mất trí đi kèm với các u trong hộp sọ hoặc chấn thương não;

chứng mất trí đi kèm với bệnh Huntington hoặc bệnh Parkinson;

chứng mất trí liên quan đến bệnh AIDS;

chứng thoái hóa ở phần chẩm;

cơn mê sảng;

rối loạn quên;

rối loạn kích ứng sau chấn thương;

chậm trí tuệ;

rối loạn hiểu biết (cụ thể là rối loạn đọc, rối loạn về toán học, hoặc rối loạn biểu lộ viết);

rối loạn thiếu hụt chú ý/hiếu động thái quá;

suy giảm nhận thức do tuổi tác;

rối loạn bồn chồn tiền kinh nguyệt;

rối loạn trầm cảm hậu loạn thần kinh của bệnh tâm thần phân liệt;

rối loạn lưỡng cực bao gồm rối loạn lưỡng cực I, rối loạn lưỡng cực II;

rối loạn bệnh tâm thần chu kỳ;

bệnh Parkinson;

bệnh Huntington;

chứng bệnh hoang tưởng;

bệnh tâm thần phân liệt (cụ thể là chứng bệnh hoang tưởng bệnh tâm thần phân liệt, bệnh tâm thần phân liệt thể thanh xuân, bệnh tâm thần phân liệt giảm trương lực, bệnh tâm thần phân liệt vô định hình, bệnh tâm thần phân liệt dư sót);

rối loạn tâm thần liên quan đến sinh lý hoặc hành vi;

rối loạn tâm thần phân liệt dễ xúc động loại hoang tưởng hoặc loại trầm cảm;

rối loạn tính cách loại hoang tưởng;

rối loạn tính cách loại loạn tâm thần;

béo phì;

hội chứng trao đổi chất;

các bệnh tiểu đường phục thuộc vào non-insulin (NIDDM);

tính không dung nạp glucoza;

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc phòng hoặc điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

Do hợp chất theo sáng chế thể hiện độ ổn định trao đổi chất mỹ mãn, hiệu quả điều trị tuyệt vời lên các bệnh nêu trên được mong chờ ở liều lượng thấp.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách an toàn, bản thân nó, hoặc ở dạng liều lượng mà được sản xuất theo phương pháp về thực chất đã biết để bào chế các chế phẩm dược (cụ thể là các phương pháp được mô tả trong dược điển Nhật) như các viên nén (gồm viên nén bọc đường, viên nén bao màng, viên nén dùng dưới lưỡi, viên nén không khả tích trong miệng, và dưới má), viên, bột, hạt, viên nang (bao gồm cả bao nang mềm, và vi nang), viên ngậm dẹp, xirô, dàng liều lỏng, dạng nhũ tương, các chế phẩm giải phóng có kiểm soát (cụ thể là chế phẩm giải phóng nhanh, chế phẩm giải phóng kéo dài, vi nang giải phóng kéo dài), các sol khí, các màng (cụ thể là màng khả tích trong miệng, màng bám dính để sử dụng cho màng nhầy vòm miệng), các thuốc tiêm (cụ thể là thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm trong tĩnh mạch, thuốc tiêm trong cơ, thuốc tiêm trong màng bụng), thuốc pha nhỏ giọt, chất hấp phụ qua da, thuốc mỡ, thuốc xức, thuốc đắp, thuốc đạn (cụ thể là thuốc đạn dùng ở trực tràng, thuốc đạn dùng ở âm đạo), các viên dạng thanh, các chế phẩm dùng qua mũi, các chế phẩm hô hấp (xông), thuốc nhỏ mặt và tương tự, theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (cụ thể là trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong nội bộ, trong mũi, trong da, thuốc nhỏ mắt, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo, trong màng bụng, trực tiếp vào

chỗ thương tổn).

Ở đây, như chất mang dược dụng, các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ nói chung được sử dụng làm các nguyên liệu thô để pha chế. Các chất mang được bổ sung làm chất mang, các chất bôi trơn, các chất gắn kết và các chất gây rã trong các chế phẩm rắn; và dưới dạng các chất trợ tan, các chất treo, các chất isoton hóa, các chất đệm và các chất làm dịu trong các chế phẩm lỏng. Nếu muốn, các chất phụ gia trong chế phẩm như các chất khử trùng, các chất chống oxy hóa, các chất tạo màu, các chất làm ngọt, v.v.. có thể được sử dụng.

Các ví dụ có lợi về các chất mang là các chất sau: lactoza, sucroza, D-mannitol, D-sorbitol, tinh bột, tinh bột α, dextrin, xenluloza tinh thể, hydroxypropyl xenluloza thế thấp, natri carboxymetylxenluloza, gôm Arabic, pululan, anhydrit silixic nhẹ, nhôm silicat tổng hợp và magie metasilixic aluminat.

Các ví dụ có lợi về các chất bôi trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, bột talc và silica keo.

Các ví dụ có lợi về các chất gắn kết là như sau: tinh bột α, sucroza, gelatin, gôm Arabic, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, xenluloza tinh thể, sucroza, D-mannitol, trehaloza, dextrin, pululan, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza và polyvinylpyrolidon.

Các ví dụ có lợi về các chất gây rã là các chất sau: lactoza, sucroza, tinh bột, carboxymetylxenluloza, canxi carboxymetylxenluloza, croscarmeloza natri, natri carboxymetyl tinh bột, anhydrit silixic nhẹ và hydroxypropylxenluloza thế thấp.

Các ví dụ có lợi về các dung môi là các chất sau: nước để tiêm, nước muối sinh lý, dung dịch Linger, rượu, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu vừng,

dầu ngô, dầu oliu và dầu hạt bông.

Các ví dụ có lợi về các chất trợ tan là các chất sau: polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, trehaloza, benzylbenzoat, etanol, tris-aminometan, colesterol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat, natri salixylat và natri axetat.

Các ví dụ có lợi về các chất treo là các chất sau: các chất bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylamino propionic, axit lexithin, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, và glyxerin monostearat; các polyme có thể thấm nước như polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrolidon, natri carboxymetyl-xenluloza, metylxenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza và hydroxypropyl xenluloza; các polysorbat, và dầu hương hải ly hóa cứng bằng polyoxyetylen.

Các ví dụ có lợi về các chất đẳng trương hóa bao gồm natri clorua, glyxerin, D-mannitol, D-sorbitol và glucoza.

Các ví dụ có lợi về các chất đệm bao gồm các dung dịch đệm phosphat, các axetat, các cacbonat và các xitrat.

Các ví dụ có lợi về các chất làm mềm bao gồm benzyl alcohol.

Các ví dụ có lợi về các chất khử trùng bao gồm các este của axit para-oxybenzoic, clobutanol, benzyl alcohol, phenetyl alcohol, axit dehydroaxetic và axit sorbic.

Các ví dụ có lợi về các chất chống oxy hóa bao gồm các sulfit và các ascorbat.

Các ví dụ có lợi về các chất tạo màu bao gồm nước các thuốc nhuộm ăn được tan được (cụ thể là các thuốc nhuộm ăn được như màu đỏ thực phẩm No. 2 và No. 3, màu vàng thực phẩm No. 4 và No. 5, màu xanh da trời thực phẩm No. 1 và 2); các màu đỏ tía tan được trong nước (cụ thể là các muối nhôm của các thuốc

màu ăn được tan được trong nước nêu trên), các thuốc màu tự nhiên (cụ thể là β-caroten, clophyll, oxyt sắt đỏ).

Các ví dụ có lợi về các chất làm ngọt bao gồm natri sacarin, dikali glycyrhizat, aspartam và stevia.

Các hợp phần thuốc theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp nói chung trong lĩnh vực công nghệ pha chế, ví dụ, các phương pháp được nêu trong dược điển Nhật. Các phương pháp cụ thể để pha chế là được mô tả chi tiết như sau.

Hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong hợp phần thuốc theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào dạng liều lượng, các liều lượng của hợp chất theo sáng chế, v.v.. Ví dụ, hàm lượng nằm trong khoảng từ xấp xỉ 0,01 đến 100% trọng lượng và tốt hơn là từ 0,1 đến 95% trọng lượng tương ứng với toàn bộ lượng hợp phần.

Liều lượng của hợp chất theo sáng chế tùy thuộc vào các chỗ đích tiêm, các đường sử dụng, các bệnh đích, các triệu chứng, v.v... Ví dụ, trong trường hợp dùng qua đường miệng ở các bệnh nhân mắc bệnh tâm thần phân liệt (người lớn, trọng lượng cơ thể xấp xỉ 60 kg), nói chung liều lượng đơn nằm trong khoảng từ xấp xỉ 0,1 đến 20mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ xấp xỉ 0,2 đến 10mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ xấp xỉ 0,5 đến 10mg/kg trọng lượng cơ thể, và liều lượng này tốt hơn được sử dụng một lần một ngày hoặc vài lần một ngày (cụ thể là 3 lần).

Các hợp chất có thể được sử dụng làm hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với các dược phẩm khác như các thuốc khác được sử dụng để điều trị chứng rối loạn tâm thần, đặc biệt bệnh tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực, rối loạn ám ảnh cưỡng bức, trầm cảm nghiêm trọng, bệnh Parkinson, bệnh Alzheime, sa sút nhận thức và/hoặc giảm trí nhớ, cụ thể là, các chất chủ vận nicotinic α7, các chất chủ

vận từng phần nicotinic α7, các chất điều biến hoạt tính dương nicotinic α7, các chất ức chế PDE2, các chất ức chế PDE4, các chất ức chế PDE5, các chất ức chế PDE khác, các chất chặn kênh canxi, các chất điều biến muscarinic m1 và m2, các chất điều biến thụ thể adenosin, các ampakin, các chất ức chế Glycine transporter 1, các chất điều biến NMDA-R, các chất điều biến mGluR, các chất điều biến dopamin, các chất điều biến serotonin, các chất ức chế hấp phụ serotonin chọn lọc, các chất ức chế hấp phụ serotonin và norepinephrin, các chất ức chế hấp phụ norepinephrin và dopamin, các chất ức chế hấp phụ bộ lần, các chất điều biến cannabinoit, và các chất ức chế colinsteraza (cụ thể là donepezil, rivastigimin, và galantamin). Trong các hỗn hợp này, mỗi thành phần hoạt tính có thể được sử dụng hoặc theo phạm vi liều lượng sử dụng thông thường của chúng hoặc dạng liều dưới phạm vi liều lượng sử dụng thông thường, và có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự.

Các tiền chất phối hợp một cách phù hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở các thuốc điều trị bệnh tâm thần phân liệt khác như Haldol, Clozaril, Zyprexa, Risperdal, Abilify, Geodon, Invega, và Seroquel; các tiền chất chứa rối loạn lưỡng cực, bao gồm, nhưng không giới hạn ở Lithi, Zyprexa, Abilify, và Depakote; các tiền chất chữa bệnh Parkinson, bao gồm, nhưng không giới hạn ở Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Kemadrin, Artan, và Cogentin; các chất được sử dụng trong việc điều trị bệnh trầm cảm nghiêm trọng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở Elavil, Tofranil, Norpramin, Pamelor, Paxil, Prozac, Zoloft, Wellbutrin, Lexapro, Remeron, Effexor, Cymbalta; các chất được sử dụng trong việc điều trị bệnh Alzheime, bao gồm, nhưng không giới hạn ở Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen và Clioquinol; các chất được sử dụng để điều trị chứng mất trí, bao gồm, nhưng không giới hạn ở Mellaril, Haldol, Risperdal,

Cognex, Aricept, và Exelon; các chất được sử dụng trong việc điều trị chứng động kinh, bao gồm, nhưng không giới hạn ở Dilantin, Luminal, Tegretol, Depakote, Depaken, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton và Felbatol; các chất được sử dụng trong việc điều trị đa xơ cứng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azathioprin, Trexall và Copaxon; các chất được sử dụng trong việc điều trị bệnh Huntington, bao gồm, nhưng không giới hạn ở Elavil, Tofranil, Norpramin, Pamelor, Paxil, Prozac, Zoloft, Nitoman, Haldol, Thorazin, Mellaril, Dogmatil, Seroquel, Clozaril, và Risperdal; các chất hữu ích trong việc điều trị các bệnh tiểu đường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các phối tử (cụ thể là các chất chủ vận, các chất đối kháng, như Rosiglitazon, Troglitazon và Pioglitazon), insulin các chất kích thích bài tiết (cụ thể là các tiền chất sulfonylure, như Glyburit, Glimepirit, Chlopropamit, Tolbutamit, và Glipizit, và các chất kích thích bài tiết non-sulfonyl), các chất ức chế α-glucosidaza (như Acarboza, Miglitol, và Vogliboza), các chất nhạy insulin (như các chất chủ vận PPAR-γ, cụ thể, các glitazon; các biguanit, các chất ức chế PTP-1B, các chất ức chế DPP-IV, và các chất ức chế 11beta-HSD), các hợp chất giảm sự tạo thành glucoza gan (như các chất đối kháng glucagon và metformin, cụ thể, Glucophage và Glucophage XR), insulin và các chất dẫn xuất insulin (cả hai có dạng tác động dài và ngắn và các chế phẩm của insulin); và các thuốc chống béo phì, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các chất chủ vận β-3, các chất chủ vận CB-1, các chất ức chế neuropeptit Y5, yếu tố dinh dưỡng thần kinh có lông mao và các chất dẫn xuất (cụ thể là Axokin), các chất ngăn cản ngon miệng (cụ thể là Sibutramin), và các chất ức chế lipaza (cụ thể là Orlistat).

Dạng sử dụng của các thuốc đi kèm với hợp chất theo sáng chế không được giới hạn cụ thể và có thể chấp nhận tới chừng nào hợp chất theo sáng chế được

kết hợp với thuốc đi kèm tại thời điểm dùng. Các ví dụ về các dạng sử dụng này là như sau:

(1) Sử dụng phối đơn đồng thời thu được có công thức pha chế đơn nhất của hợp chất theo sáng chế với thuốc đi kèm,

(2) Sử dụng đồng thời qua cùng đường được sử dụng đối với hai loại công thức thu được bằng các công thức pha chế độc lập của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm,

(3) Sử dụng ở các lần khác nhau qua các đường sử dụng giống nhau đối với hai loại công thức thu được bởi các phối đơn độc lập của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm,

(4) Sử dụng đồng thời qua các liều sử dụng khác nhau đối với hai loại công thức thu được bằng các phối đơn độc lập của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm,

(5) Sử dụng ở các lần khác nhau nhờ các đường sử dụng khác nhau đối với hai loại công thức thu được bằng các phối đơn độc lập của hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm. (Ví dụ, sử dụng theo thứ tự hợp phần theo sáng chế thuốc đi kèm, hoặc sử dụng theo lệnh ngược lại). Các dạng sử dụng này được tóm tắt dưới đây và viết tắt là thuốc đi kèm theo sáng chế.

Khi sử dụng thuốc đi kèm theo sáng chế, thuốc đi kèm và hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời, nhưng hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng sau khi thuốc đi kèm được cho dùng hoặc sau khi hợp chất theo sáng chế được cho dùng, thuốc đi kèm có thể được sử dụng. Khi sử dụng vài lần, sự khác nhau về thời gian tùy thuộc vào các thành phần hoạt tính cần sử dụng, các dạng thuốc và các phương pháp sử dụng. Ví dụ, khi thuốc đi kèm được cho dùng trước tiên, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong thời gian từ 1 phút đến 3

ngày, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 phút đến 1 ngày và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 15 phút đến 1 giờ sau khi thuốc đi kèm được cho dùng. Tuy nhiên, nếu hợp chất theo sáng chế được cho dùng trước tiên, thuốc đi kèm có thể được sử dụng trong thời gian từ 1 phút đến 1 ngày, tốt hơn nằm trong khoảng từ 10 phút đến 6 giờ và tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 15 phút đến 1 giờ sau khi hợp chất theo sáng chế được cho dùng.

Nếu không gặp vấn đề gì về hiệu ứng phụ của các thuốc đi kèm, liều lượng bất kỳ có thể được đặt. Liều dùng hàng ngày dưới dạng thuốc đi kèm tùy thuộc vào các liều dùng, đối tượng sử dụng, các đường sử dụng, các bệnh đích, các triệu chứng, v.v.. Ví dụ, trong trường hợp sử dụng qua đường miệng trong bệnh nhân bị mắc bệnh tâm thần phân liệt (người lớn, trọng lượng cơ thể xấp xỉ 60 kg), liều dùng hàng ngày bình thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ khoảng 0,2 đến 10mg/kg trọng lượng cơ thể và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến 10mg/kg trọng lượng cơ thể. Ưu tiên là liều lượng này được cho dùng từ 1 đến vài lần một ngày (cụ thể là 3 lần).

Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc đi kèm, các liều lượng tương ứng có thể được giảm đi trong phạm vi an toàn tính đến hiệu quả ngược của các thuốc tương ứng.

Thuốc đi kèm theo sáng chế thể hiện độc tố thấp. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế hoặc (và) thuốc đi kèm nói trên có thể được phối hợp với chất mang dược dụng theo phương pháp đã biết để bào chế hợp phần thuốc như các viên nén (bao gồm các viên nén bọc đường và các viên nén bao màng), các tác nhân dạng bột, các tác nhân dạng hạt, các viên nang (bao gồm các bao nang mềm), các dịch lỏng, các dung dịch tiêm, các thuốc đạn, các tác nhân giải phóng kéo dài, v.v.. Các hợp phần này có thể được sử dụng một cách an toàn qua đường miệng hoặc không qua đường miệng (cụ thể là bao gồm việc dùng tại chỗ, trực tràng và trong tĩnh

mạch).

Chất mang dược dùng mà có thể được sử dụng để bào chế thuốc đi kèm theo sáng chế có thể là giống như chất mang được sử dụng trong hợp phần thuốc theo sáng chế như được mô tả ở trên.

Tỷ lệ trộn giữa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm trong thuốc đi kèm theo sáng chế có thể được chọn một cách phù hợp trên cơ sở đối tượng sử dụng, các đường sử dụng và các bệnh.

Các thuốc đi kèm nêu trên có thể được phối hợp theo tỷ lệ phù hợp nếu hai hoặc nhiều thuốc được kết hợp.

Liều lượng của thuốc đi kèm có thể được chọn một cách phù hợp tùy thuộc vào các liều dùng lâm sàng. Ngoài ra, tỷ lệ trộn giữa hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được chọn một cách phù hợp trên cơ sở đối tượng sử dụng, đường sử dụng, các bệnh đích, các triệu chứng, sự kết hợp các yếu tố này, v.v... Ví dụ, nếu đối tượng sử dụng là người, thuốc đi kèm có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng tương ứng với 1 phần trọng lượng hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ, hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong thuốc đi kèm theo sáng chế thay đổi theo dạng tiền chất của các chế phẩm. Nói chung, hàm lượng này nằm trong khoảng từ 0,01 đến 99,9% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến 50% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến 20% trọng lượng tương ứng với toàn bộ công thức.

Hàm lượng của thuốc đi kèm trong thuốc đi kèm theo sáng chế thay đổi theo dạng tiền chất của các chế phẩm. Nói chung, hàm lượng này có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 99,9% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến 50% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến 20% trọng lượng tương ứng

với toàn bộ công thức.

Hàm lượng của chất phụ gia như các chất mang trong thuốc đi kèm theo sáng chế thay đổi theo dạng tiền chất của các chế phẩm. Nói chung, hàm lượng này nằm trong khoảng từ 1 đến 99,99% trọng lượng và tốt hơn là từ khoảng 10 đến 90% trọng lượng tương ứng với toàn bộ công thức.

Khi hợp chất theo sáng chế và thuốc đi kèm được phối chế độc lập, các nồng độ giống nhau có thể thu được.

Do các liều lượng có thể thăng giáng theo các điều kiện khác nhau như nêu trên, liều dùng thấp hơn các liều lượng nêu trên có thể là đủ hoặc có thể cần phải sử dụng ở liều lượng vượt phạm vi này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được giải thích chi tiết sau đây dựa vào các ví dụ kèm theo, các phương án, các ví dụ phối đơn và các ví dụ thử nghiệm. Do các ví dụ này là các ví dụ đơn giản, sáng chế không được giới hạn ở các ví dụ này và sáng chế có thể được cải biến trong phạm vi không trệch khỏi phạm vi của sáng chế.

Trong các ví dụ tham khảo và các phương án án sau đây, "nhiệt độ trong phòng" chỉ nói chung nằm trong khoảng từ xấp xỉ 10°C đến 35°C. Như đối với %, % theo thuật ngữ hiệu suất chỉ mol/mol%, % theo dung môi được sử dụng để sắc ký chỉ % thể tích, và % trong các trường hợp khác chỉ % trọng lượng. Trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), các proton OH và NH không thể được nhận dạng do dải rộng không được ghi trên dữ liệu. Kiesselgel 60 bởi Merck & Co., Inc. được sử dụng trong sắc ký silica gel và Chromatorex NH bởi Fuji Silysia Chemical Ltd. được sử dụng trong sắc ký silica gel bazơ.

Các chữ viết tắt trong các đoạn của chúng được sử dụng trong các phần khác theo văn bản ngụ ý là các ý nghĩa dau đây.

s: vạch đơn

d: vạch đôi

dd: vạch đôi của các vạch đôi

dt: vạch đôi

t: vạch ba

tt: vạch ba của các vạch ba

td: vạch ba các vạch đôi

q: vạch tư

septet: vạch bảy

m: đa bội

br: rộng

J: ghép nối không đổi

Hz: héc

$CDCl_3$: deuterocloroform

DMSO-d_6: deutero-dimetyl sulfoxyt

^{1}H-NMR: phổ cộng hưởng từ hạt nhân

HPLC: sắc ký lỏng tính năng cao

THF: tetrahydrofuran

DMF: N, N-dimetylformamit

DMSO: dimetylsulfoxyt

NMP: N-metylpyrolidon

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol

WSC: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua

HATU: hexaflophosphat 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni

DMTMM: 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua *n*-hydrat

DBU: 1,8-diazabixyclo[5,4,0]-7-undecen

LC-MS: sắc ký lỏng/phổ khối

ESI: ion hóa tia điện tử

CDI: 1,1'-carbonyldiimidazol

dba: dibenzylidenaxeton

DIBAL: diisobutylaluminium hydrit

DME: 1,2-dimetoxyetan

DPPA: diphenylphosphoryl azit

HMPA: hexametylphosphoric triamit

selectfluor: 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat)

TEA: trietylamin

TFA: axit trifloaxetic

TMSCl: trimetylsilyl clorua

Xantphos: 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten

Rt: thời gian giữ

Tất cả các chất phản ứng và các dung môi có chất lượng cạnh tranh và được sử dụng mà không tinh chế thêm. Sắc ký cột được tiến hành sử dụng Merck silica

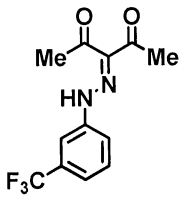
gel 60 (230-400 mắt). Các hợp chất và/hoặc các chất trung gian được tinh chế bằng sắc ký lỏng tính năng cao điều chế (HPLC điều chế) sử dụng hệ tinh chế Gilson High through Put.

Các cột là YMC CombiPrep Pro C18, S-5 μm, 19 x 50 mm pha ngược. Rửa giải gradient được sử dụng (tốc độ chảy 20mL/phút), tiêu biểu bắt đầu bằng 5% axetonitril/95% nước và tiếp đến 100% axetonitril trong khoảng thời gian 7 phút. Tất cả dung môi chứa axit trifloaxetic 0,1% (TFA).

Phân tích phổ khối được tiến hành theo các phương pháp sắc ký lỏng/ phổ khối (LCMS). Phương pháp sử dụng hệ Waters LC-MS (Agilent HP1100 HPLC và phổ kế khối Micromass ZMD đối với dụng cụ LCMS, CAPCELL PAK C18, UG120, S-3μm, 1,5 x35mm đối với cột sắc ký, và hệ dung môi mà là 5-95% gradient của axetonitril trong nước với 0,04% TFA trong thời gian 3,60 phút (tốc độ chảy 0,5mL/phút phạm vi phân tử lượng 200-800; điện áp côn 20 V; nhiệt độ cột 40°C). Tất cả các khối được thông báo là các khối ion khởi đầu proton hóa.

Ví dụ so sánh 1

3-{[3-(Triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



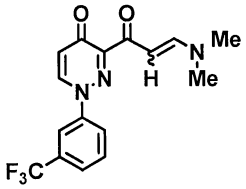
3-(Triflometyl)anilin (34,6g, 215mmol) được hòa tan trong hỗn hợp gồm axit clohydric đặc (64mL) và nước (64mL). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri nitrit (16,6g, 240mmol) trong nước (100mL) vào hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của pentan-2,4-dion (22,0g, 220mmol) và natri axetat (52,5g, 640mmol) trong etanol (225mL) và nước (80mL) ở nhiệt độ trong phòng vào

dung dịch muối diazoni thu được. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng bằng máy khuấy cơ học. Kết tủa màu da cam được lọc và rửa bằng nước (150mL x 3), etanol trong nước 50% (100mL x 2), và n-hexan (100mL), và sau đó sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 giờ thu được 52,7g (90%) 3-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion dưới dạng chất rắn màu da cam.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 14,68 (s, 1H). LC-MS (MH^+) 273,10.

Ví dụ so sánh 2

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

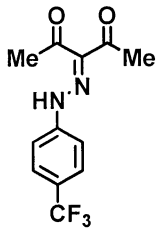


Hỗn hợp gồm 3-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (4,3g, 15,8mmol) và N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (40mL) được đun trong bể dầu ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm thu được hiệu suất khối lượng của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on dưới dạng dầu màu đen, dầu này được sử dụng làm trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

LC-MS (MH^+) 338,16.

Ví dụ so sánh 3

3-{[4-(Triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

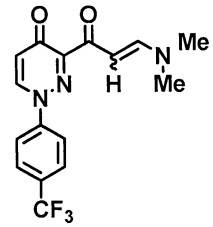


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (563mg, 8,16mmol) trong 4mL nước ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của 4-(triflometyl)anilin (1090mg, 6,80mmol) trong 5mL nước và 5mL dung dịch hydroclorua đặc, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (1670mg, 20,40mmol) và axetylaxeton (748mg, 7,48mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-{[4-(triflometyl)-phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (580mg, 31%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 14,59 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 4

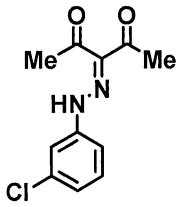
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



3-{[4-(Triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (580mg, 2,13mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 5

3-[(3-Clophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

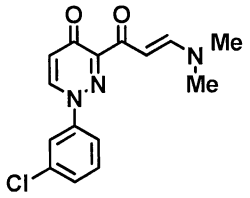


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (652mg, 9,45mmol) trong 4mL nước ở nhiệt độ 0°C Vào dung dịch của 3-cloanilin (1000mg, 7,87mmol) trong 5mL nước và 5mL dung dịch hydroclorua đặc, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (1936mg, 23,61mmol) và axetylaxeton (866mg, 8,66mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(3-clophenyl)-hydrazono]pentan-2,4-dion (450mg, 24%).

LCMS: m/z = 239 [35Cl, M^++H].

Ví dụ so sánh 6

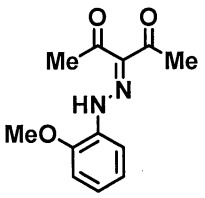
1-(3-Clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on



3-[(3-Clophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (450mg, 1,89mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 1-(3-clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 7

3-[(2-Metoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

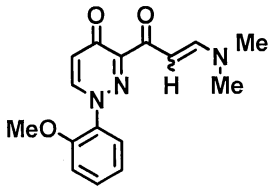


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (673mg, 9,76mmol) trong 4mL nước ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của 2-metoxyanilin (1000mg, 8,13mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (2000mg, 24,39mmol) và axetylaxeton (1057mg, 10,57mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(2-metoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1500mg, 79%).

LCMS: m/z = 235 [M^++H].

Ví dụ so sánh 8

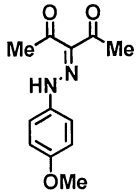
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(2-Metoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (500mg, 2,14mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 9

3-[(4-Metoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

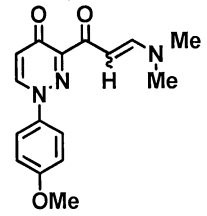


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (673mg, 9,76mmol) trong 4mL vào dung dịch của 4-metoxyanilin (1000mg, 8,13mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (2000mg, 24,39mmol) và axetylaxeton (1057mg, 10,57mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(4-metoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (950mg, 50%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,38-7,41 (m, 2H), 14,99 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 10

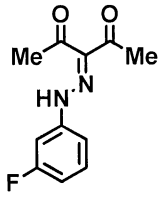
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(4-Metoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (500mg, 2,14mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 11

3-[(3-Flophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

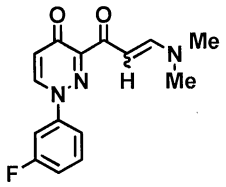


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (746mg, 10,80mmol) trong 4mL vào dung dịch của 3-floanilin (1000mg, 9,00mmol) trong 5mL nước và 5mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (2220mg, 27,00mmol) và axetylaxeton (990mg, 9,90mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(3-flophenyl)-hydrazono]pentan-2,4-dion (650mg, 33%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 6,90 (dt, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 2,4, 10,0 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 14,61 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 12

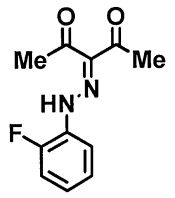
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(3-Flophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (650mg, 2,93mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 13

3-[(2-Flophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

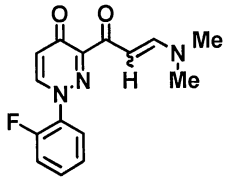


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (746mg, 10,80mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 2-floanilin (1000mg, 9,00mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (2220mg, 27,00mmol) và axetylaxeton (990mg, 9,90mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(2-flophenyl)-hydrazono]pentan-2,4-dion (1280mg, 64%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,14-7,24 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 14,71 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 14

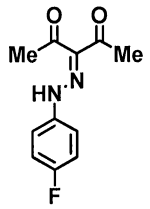
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(2-Flophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (600mg, 2,70mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 15

3-[(4-Flophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

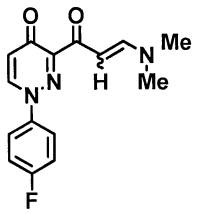


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (746mg, 10,80mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 4-floanilin (1000mg, 9,00mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (2220mg, 27,00mmol) và axetylaxeton (990mg, 9,90mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(4-flophenyl)-hydrazono]pentan-2,4-dion (1200mg, 60%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 14,85 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 16

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on

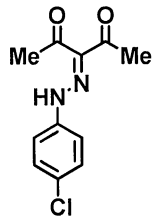


3-[(4-Flophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (650mg, 2,93mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất

này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 17

3-[(4-Clophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

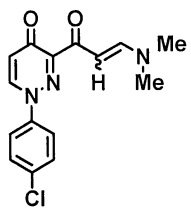


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (652mg, 9,45mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 4-cloanilin (1000mg, 7,87mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (1936mg, 23,61mmol) và axetylaxeton (1023mg, 10,23mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(4-clophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1680mg, 90%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,33-7,39 (m, 4H), 14,70 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 18

1-(4-Clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on

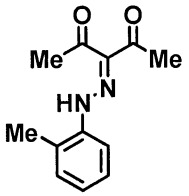


3-[(4-Clophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (600mg, 2,52mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 1-(4-

clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 19

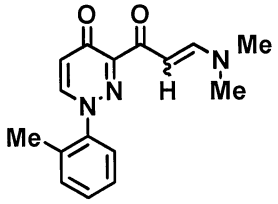
3-[(2-Metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion



Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (774mg, 11,21mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 2-metylanilin (1000mg, 9,34mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (2299mg, 28,04mmol) và axetylaxeton (1215mg, 12,15mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(2-metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1000mg, 49%). LCMS: m/z = 219 [M^++H].

Ví dụ so sánh 20

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on

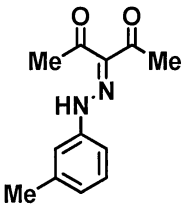


3-[(2-Metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1000mg, 4,59mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-

[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 21

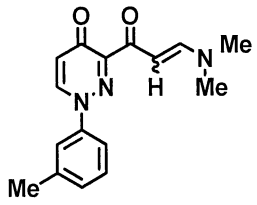
3-[(3-Metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion



Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (774mg, 11,21mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 3-metylanilin (1000mg, 9,34mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng dung dịch của natri axetat (2299mg, 28,04mmol) và axetylaxeton (1215mg, 12,15mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(3-metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (500mg, hiệu suất 24%). LCMS: m/z = 219 [M^++H].

Ví dụ so sánh 22

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on

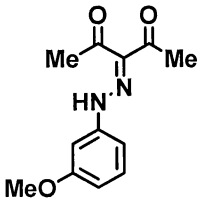


3-[(3-Metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (500mg, 2,29mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-

(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 23

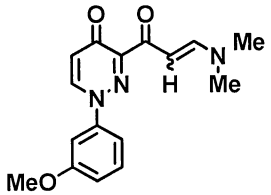
3-[(3-Metoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion



Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (673mg, 9,76mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 3-metoxyanilin (1000mg, 8,13mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng dung dịch của natri axetat (2000mg, 24,39mmol) và axetylaxeton (1057mg, 10,57mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(3-metoxy-phenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (840mg, 44%). LCMS: m/z = 235 [M^++H].

Ví dụ so sánh 24

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on

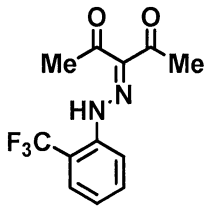


3-[(3-Metoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (500mg, 2,14mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-

[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 25

3-{[2-(Triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

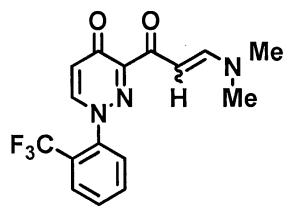


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (563mg, 8,16mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 2-(triflometyl)anilin (1,09g, 6,80mmol) trong 5mL nước và 5mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng dung dịch của natri axetat (1,67g, 20,40mmol) và axetylaxeton (748mg, 7,48mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-{[2-(triflometyl)-phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (634mg, 33%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,96 (8,4 Hz, 1H), 15,06 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 26

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[2-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

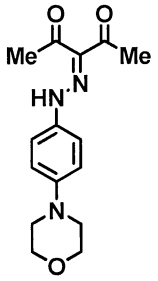


3-{[2-(Triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (634mg, 2,33mmol)

được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[2-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 27

3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

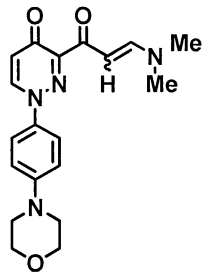


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (465mg, 6,74mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 4-morpholin-4-ylanilin (1000mg, 5,62mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng dung dịch của natri axetat (2764mg, 33,71mmol) và axetylaxeton (730mg, 7,30mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (900mg, 55%).

LCMS: m/z = 290 [M^++H].

Ví dụ so sánh 28

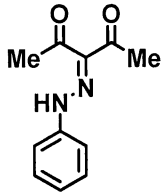
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (900mg, 3,11mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 29

3-(Phenylhydrazono)pentan-2,4-dion

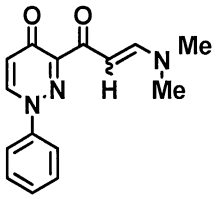


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (1780mg, 25,80mmol) trong 8mL nước vào dung dịch của anilin (2000mg, 21,50mmol) trong 30mL axit axetic và 5mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng dung dịch của natri axetat (5290mg, 64,50mmol) và axetylaxeton (2795mg, 27,95mmol) trong 20mL etanol và 12mL nước. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-(phenyl-ydrazono)pentan-2,4-dion (2955mg, 67%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,21 (dd, J = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 14,74 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 30

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on

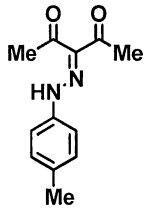


3-(Phenylhydrazono)pentan-2,4-dion (470mg, 2,30mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetyl-mino)prop-2-enoyl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^{1}H NMR sản phẩm cặn (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,84 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 5,50 (br, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ so sánh 31

3-[(4-Metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion



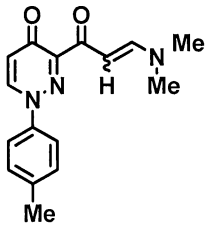
Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (774mg, 11,21mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 4-metylanilin (1000mg, 9,34mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (2299mg, 28,04mmol) và axetylaxeton (1215mg, 12,15mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(4-

metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (480mg, 24%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,36 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 14,82 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 32

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on

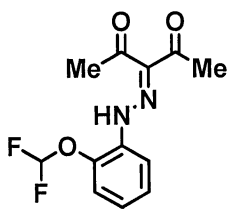


3-[(4-Metylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (462mg, 2,12mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^{1}H NMR sản phẩm cặn (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,38 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ so sánh 33

3-{[2-(Diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



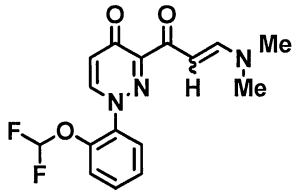
Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (518mg, 7,50mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 2-(diflometoxy)anilin (1000mg, 6,25mmol) trong 15mL axit axetic và 2,5mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (1538mg, 18,75mmol) và axetylaxeton (812mg, 8,12mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-{[2-(diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (1590mg, 94%).

LCMS: m/z = 271 [M^++H].

Ví dụ so sánh 34

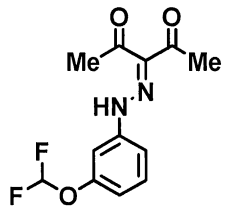
1-[2-(Diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on



3-{[2-(Diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (500mg, 1,85mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 1-[2-(diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 35

3-{[3-(Diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



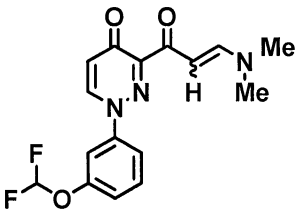
Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (518mg, 7,50mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 3-(diflometoxy)anilin (1000mg, 6,25mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng dung dịch của natri axetat (1538mg, 18,75mmol) và axetylaxeton (812mg, 8,12mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-{[3-(diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (1500mg, 89%).

LCMS: m/z = 271 [M^++H].

Ví dụ so sánh 36

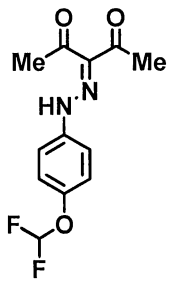
1-[3-(Diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on



3-{[3-(Diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (800mg, 2,96mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 1-[3-(diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 37

3-{[4-(Diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



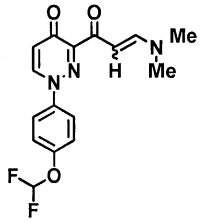
Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (518mg, 7,50mmol) trong 4mL nước vào dung

dịch của 4-(diflometoxy)anilin (1000mg, 6,25mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (1538mg, 18,75mmol) và axetylaxeton (812mg, 8,12mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-{[4-(diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (1400mg, hiệu suất 82%).

LCMS: m/z = 271 [M^++H].

Ví dụ so sánh 38

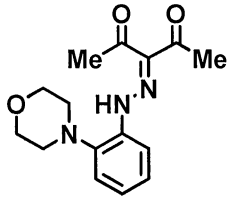
1-[4-(Diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on



3-{[4-(Diflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (600mg, 2,22mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 1-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 39

3-[(2-Morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

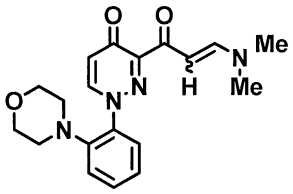


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (465mg, 6,74mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 2-morpholin-4-ylanilin (1000mg, 5,62mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (2764mg, 33,71mmol) và axetylaxeton (730mg, 7,30mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(2-morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1000mg, 62%).

LCMS: m/z = 290 [M^++H].

Ví dụ so sánh 40

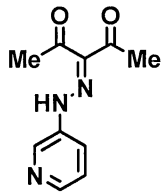
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(2-Morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1000mg, 2,46mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 41

3-(Pyridin-3-ylhydrazono)pentan-2,4-dion

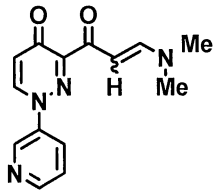


vào 3-aminopyridin (564mg, 6,00mmol) được bổ sung 4mL axit sulfuric đặc và 1,2mL nước ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hỗn hợp sạch. Vào hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch của natri nitrit (414mg, 6,00mmol) trong nước (1,2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian vài phút (>15 phút). Dung dịch muối diazoni được rót vào dung dịch của 2,4-pentandion (600mg, 6,00mmol) và kali axetat (18,0g, 180mmol) trong etanol (120mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung đến 120mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 3-(pyridin-3-ylhydrazono)pentan-2,4-dion (242mg, hiệu suất 20%).

LCMS: m/z = 206 [M^++H].

Ví dụ so sánh 42

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-pyridin-3-ylpyridazin-4(1H)-on

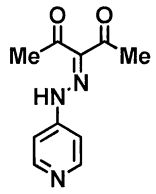


3-(Pyridin-3-ylhydrazono)pentan-2,4-dion (200mg, 0,98mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-pyridin-3-ylpyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^{1}H NMR sản phẩm cặn (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,90 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 5,64 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,65-8,66 (m, 1H), 8,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

Ví dụ so sánh 43

3-(Pyridin-4-ylhydrazono)pentan-2,4-dion

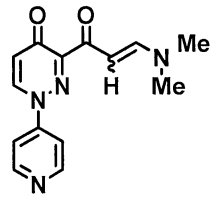


4-Aminopyridin (470mg, 5,00mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit rắn (350mg, 5,00mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Các mẩu đá nhỏ (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của 2,4-pentandion (500mg, 5,00mmol) và kali axetat (20g) trong etanol (250mL) tương ứng. Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, bổ sung vào 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 3-(pyridin-4-ylhydrazono)pentan-2,4-dion (149mg, hiệu suất 14%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,27-7,29 (m, 2H), 8,59-8,61 (m, 2H), 14,23 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 44

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-pyridin-4-ylpyridazin-4(1H)-on

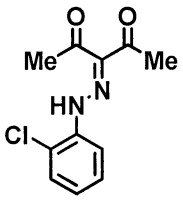


3-(Pyridin-4-ylhydrazono)pentan-2,4-dion (120mg, 0,58mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetyl-amino)prop-2-enoyl]-1-pyridin-4-ylpyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^{1}H NMR sản phẩm cặn (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,92 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 5,56-5,58 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,74 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 2H).

Ví dụ so sánh 45

3-[(2-Clophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

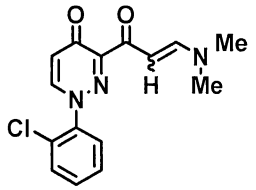


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (652mg, 9,45mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 2-cloanilin (1000mg, 7,87mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (1940mg, 23,62mmol) và axetylaxeton (1024mg, 10,24mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(2-clophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (860mg, 46%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 14,88 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 46

1-(2-Clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on

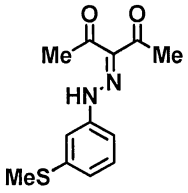


3-[(2-Clophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (500mg, 2,10mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 1-(2-clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^{1}H NMR sản phẩm cặn (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,90 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 5,56-5,59 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ so sánh 47

3-{[3-(Metylsulfanyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



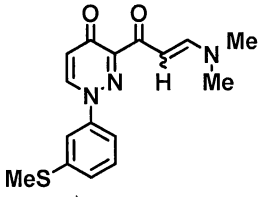
dung dịch của 3-(metylsulfanyl)anilin (13,9g, 100mmol) trong axit clohydric (6N, 100mL) được làm lạnh bằng bể nước muối đá và xử lý bằng dung dịch của natri nitrit (8,38g, 121mmol) trong nước (25mL) nhỏ giọt để giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C và 5°C. Dung dịch diazoni tạo ra tại chỗ được bổ sung nhanh vào hỗn hợp gồm 2,4-pentandion (10,2g, 102mmol) và natri axetat (150g, 183mmol) trong etanol (170mL) và nước (60mL) có thể được làm lạnh xuống dưới 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, huyền phù được lọc, rửa bằng nước (40mL) và chưng cất bằng toluen thu được 3-{[3-(metylsulfanyl)phenyl]-hydrazono}pentan-2,4-dion (23,10g, 92%) dưới dạng

chất rắn màu vàng-đỏ.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,43 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 13,80 (br s, 1H); APCI MS m/z 251 [M + H]$^+$.

Ví dụ so sánh 48

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

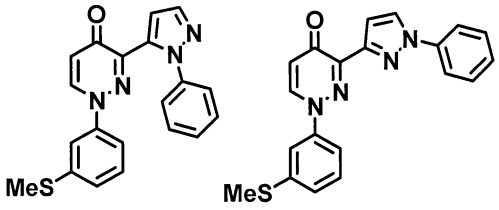


Hỗn hợp gồm 3-{[3-(metylsulfanyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (14,9g, 59,6mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (70mL) được khuấy ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau thời điểm này, phản ứng được cô trực tiếp và sau đó hòa tan trong metanol (80,0mL). Sau khi cô, sản phẩm cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, metylen clorua đến 95:5 metylen clorua/ metanol) thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (16,3g, 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng-nâu.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,54 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 5,23 (br s, 1H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,43-7,53 (m, 4H), 8,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H); APCI MS m/z 316 [M + H]$^+$.

Ví dụ so sánh 49

1-[3-(Metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on và 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridazin-4(1H)-on

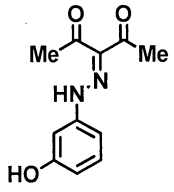


Hỗn hợp gồm 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (3,69g, 11,7mmol) trong metanol (80mL) được xử lý bằng phenylhydrazin (2,66g, 24,6mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 8 giờ. Sau thời điểm này, phản ứng được cô trực tiếp để loại bỏ metanol và sau đó hòa tan trong metylen clorua (100mL). Dung dịch được rửa bằng 2 N hydroclorua (60mL), nước (60mL), và nước muối (60mL). Sau khi cô, sản phẩm cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, metylen clorua đến 95:5 metylen clorua/metanol) thu được 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on và 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridazin-4(1H)-on (2,72g, 65%) theo tỷ lệ regiomeric là khoảng 1:1 dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR đối với 2 chất đồng phân (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 5H), 7,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 3H), 7,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 361 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 50

3-[(3-Hydroxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

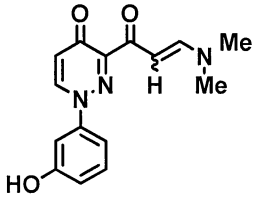


dung dịch của 3-aminophenol (5,16g, 47,3mmol) trong axit tetrafloboric (30mL, 50% trong nước) được làm lạnh bằng bể nước muối đá và xử lý bằng natri nitrit (3,92g, 56,8mmol) trong nước (18mL) nhỏ giọt để giữ nhiệt độ của bể nằm trong khoảng từ -5°C và 5°C. Dung dịch diazoni tạo ra tại chỗ được bổ sung nhanh vào hỗn hợp gồm 2,4-pentandion (4,73g, 47,3mmol) và natri axetat (100g, 73,5mmol) trong etanol (80mL) và nước (30mL) dưới 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, huyền phù được lọc, rửa bằng nước (70mL) và chưng cất bằng toluen thu được 3-[(3-hydroxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (5,85g, 56%) dưới dạng chất rắn màu gạch-đỏ.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,42 (s, 6H), 3,44 (br s, 1H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H); ESI MS m/z 221 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 51

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-hydroxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on



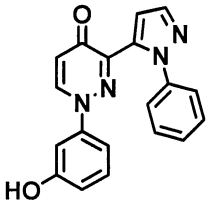
Hỗn hợp gồm 3-[(3-hydroxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (2,02g, 9,18mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau thời điểm này, phản ứng được cô trực tiếp và sau đó hòa tan trong metanol (60mL). Sau khi cất loại với silica gel, sản phẩm cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, metylen clorua đến 92:8 metylen clorua/metanol) thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-hydroxyphenyl)-pyridazin-4(1H)-on (1,72g, 66%) dưới dạng chất rắn màu nâu-đỏ.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,83 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 5,21-5,23

(m, 1H), 6,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,93 (s, 1H); ESI MS m/z 286 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 52

1-(3-Hydroxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

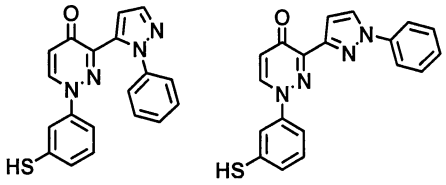


Hỗn hợp gồm 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-hydroxyphenyl)-pyridazin-4(1H)-on (0,481g, 1,69mmol) trong metanol (10mL) được xử lý bằng phenylhydrazin (0,462g, 4,28mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 14 giờ. Sau thời điểm này, phản ứng được cô trực tiếp để loại bỏ metanol và sau đó hòa tan trong metylen clorua (60mL). Dung dịch được rửa bằng nước (60mL), và nước muối (20mL). Sau khi cô bằng sắc ký silica gel (silica, metylen clorua đến 1:19 metanol/metylen clorua) thu được 1-(3-hydroxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,360g, 65%) dưới dạng chất rắn màu nâu-vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,35-7,39 (m, 3H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,0 (s, 1H); ESI MS m/z 331 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 53

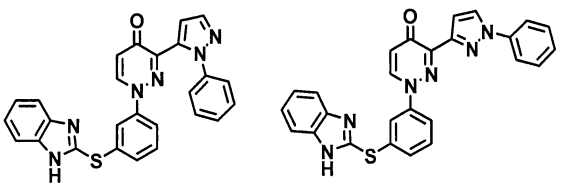
3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(3-sulfanylphenyl)pyridazin-4(1H)-on và 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(3-sulfanylphenyl)pyridazin-4(1H)-on



dung dịch của 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on và 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,300g, 0,83mmol) và natri t-butylthiolat (0,295g, 2,63mmol) trong DMF (6mL) được đun ở nhiệt độ 170°C trong một ống kín trong thời gian 2,5 ngày. Sau thời điểm đó, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (60mL). HCl loãng (1N, 2mL, 2mmol) được bổ sung và phản ứng chiết bằng etyl axetat (2 × 80mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch LiCl 5% trong nước (100mL) và dung dịch HCl bão hòa trong nước (80mL). Các chất hữu cơ được sấy khô ($MgSO_4$) và cô thu được hỗn hợp của các hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng gôm màu nâu (0,325g). Phân tích LCMS sản phẩm phản ứng chỉ ra rằng 2 chất đồng phân của sản phẩm thiol được điều chế theo tỷ lệ ≈ 1,5:1. Sản phẩm cặn được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm hoặc mô tả thêm.

Ví dụ so sánh 54

1-[3-(1H-Benzimidazol-2-ylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on và 1-[3-(1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridazin-4(1H)-on

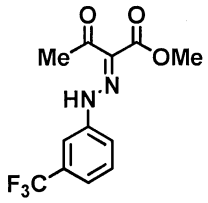


dung dịch của hỗn hợp thô gồm 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(3-sulfanylphenyl)pyridazin-4(1H)-on và 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)-1-(3-sulfanyl-phenyl)pyridazin-4(1H)-on (0,325g, 0,94mmol), 2-clobenzimidazol

(0,195g, 1,27mmol), và kali cacbonat (0,234g, 1,70mmol) trong N-metylpyrolidon (8,0mL) được đun ở nhiệt độ 170°C trong một ống kín trong thời gian 4 giờ. Sau thời điểm đó, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (50mL). HCl loãng (2N, 0,800mL, 1,60mmol) được bổ sung và phản ứng chiết bằng etyl axetat (3 × 60mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch LiCl 5% trong nước (100mL) và dung dịch HCl bão hòa trong nước (100mL). Các chất hữu cơ được sấy khô ($MgSO_4$) và cô thành chất rắn màu nâu (0,312g). Sản phẩm cặn được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm hoặc mô tả thêm.

Ví dụ so sánh 55

Metyl 3-oxo-2-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}butanoat



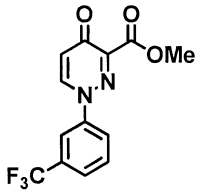
Hồ 3-(triflometyl)anilin (16,12g, 100mmol) trong 6 N HCl (100mL) được làm lạnh đến 0°C và xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch của natri nitrit (8,33g, 121mmol) trong nước (20mL). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được rót vào hồ metyl axetoaxetat (11,62g, 100mmol) và natri axetat (150g) trong etanol (170mL), làm lạnh sẵn đến 0°C. Hồ màu da cam thu được được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau thời điểm đó, sản phẩm được gom bằng cách lọc và rửa bằng nước (500mL). Nguyên liệu thô được hòa tan trong etyl axetat (250mL) và sấy khô ($MgSO_4$). Sản phẩm được tái kết tinh khi cô etyl axetat thu được 19,997g (69%) metyl 3-oxo-2-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}butanoat dưới dạng các tinh thể màu vàng sáng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) thể hiện hỗn hợp gồm các chất đồng phân. Chất

đồng phân chính δ ppm 2,62 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 14,76 (br s, 1H); Minor isomer δ ppm 2,52 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 12,81 (br s, 1H); APCI MS m/z 289 $[C_{12}H_{11}F_3N_2O_3 + H]^+$.

Ví dụ so sánh 56

Metyl 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

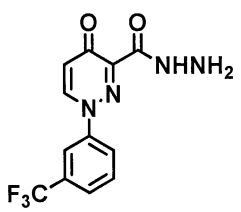


dung dịch của metyl 3-oxo-2-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}butanoat (15,20g, 52,7mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (150mL) được đun ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau thời điểm đó, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó trên bể nước đá. Sản phẩm được gom bằng cách lọc thu được metyl 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (13,7g, 87%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,00 (s, 3H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61-7,76 (m, 2H), 7,76-7,91 (m, 2H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H); APCI MS m/z 299 $[C_{13}H_9F_3N_2O_3 + H]^+$.

Ví dụ so sánh 57

4-Oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carbohydrazit



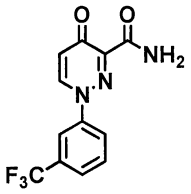
dung dịch của metyl 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-

3-carboxylat (1,019g, 3,42mmol) và hydrazin monohydrat (0,3mL, 6,19mmol) trong etanol (10mL) được đun dưới các điều kiện vi sóng trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 120°C. Sau thời điểm đó, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm được gom bằng cách lọc và rửa bằng etanol lạnh thu được 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carbohydrazit (0,607g, 60%) các tinh thể màu da cam sáng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,34 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66-7,79 (m, 2H), 7,86-8,00 (m, 2H), 8,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,98 (br s, 1H); APCI MS m/z 299 $[C_{12}H_9F_3N_4O_2 + H]^+$.

Ví dụ so sánh 58

4-Oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

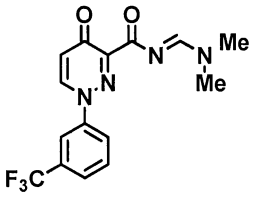


dung dịch của metyl 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (1,007g, 3,38mmol) trong amoniac (7N trong MeOH, 12mL, 84mmol) được đun dưới điều kiện đun vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 phút. Sau thời điểm đó phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô thu được chất rắn màu vàng. Tái kết tinh từ EtOAc thu được 0,613g (64%) 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit dưới dạng các tinh thể không màu.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,46 (br s, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,80 (m, 2H), 7,84-8,01 (m, 2H), 8,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,68 (br s, 1H); APCI MS m/z 284 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 59

N-[(Dimetylamino)metyliden]-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

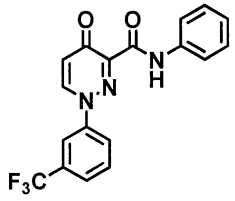


Hồ 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (0,54g, 1,91mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (10mL) được đun dưới điều kiện đun vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 15 phút. Sau thời điểm đó phản ứng được làm lạnh trên bể nước đá và các tinh thể thu được được gom bằng cách lọc và rửa bằng các hexan thu được 0,491g (76%) N-[(dimetylamino)metyliden]-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit ưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,16 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57-7,71 (m, 2H), 7,74-7,85 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 60

4-Oxo-N-phenyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



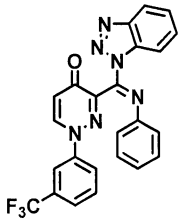
dung dịch của anilin (0,360mL, 3,95mmol) trong metylen clorua (10mL) được làm lạnh trên bể nước đá sau đó xử lý bằng dung dịch của trimetyl nhôm (2M trong toluen, 2,0mL, 4,0mmol). Sau khi hoàn tất việc bổ sung, phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút. Tại

thời điểm này, metyl 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (0,595g, 2,00mmol) được bổ sung và phản ứng được đun ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Sau thời điểm đó, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt từ từ bằng dung dịch HCl trong nước (1 N, 5mL). Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng metylen clorua (3 × 10mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa (50mL) và nước muối (50mL), sấy khô ($MgSO_4$), và cô. Cặn được tái kết tinh từ etyl axetat/hexan thu được 0,214g (30%) 4-oxo-N-phenyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxamit dưới dạng các tinh thể màu vàng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,61-7,85 (m, 4H), 7,88-8,01 (m, 2H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 12,19 (br s, 1H); APCI MS m/z 360 $[M + H]^+$; điểm nóng chảy 181-182°C.

Ví dụ so sánh 61

3-[1H-Benzotriazol-1-yl(phenylimino)metyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on

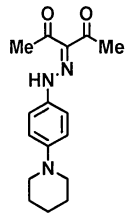


dung dịch của 4-oxo-N-phenyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (0,153g, 0,426mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol (0,201g, 1,69mmol) và thionyl clorua (0,06mL, 0,82mmol) trong metylen clorua (2mL) được đun dưới điều kiện đun vi sóng ở công suất 80W trong thời gian 10 phút. Sau thời điểm đó, phản ứng được cô và sản phẩm cặn tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh (silica gel, hexan trên etyl axetat) thu được 0,114g (58%) 3-[1H-benzotriazol-1-yl(phenylimino)-metyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt mà được sử dụng không cần mô tả thêm.

Ví dụ so sánh 62

3-[(4-Piperidin-1-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

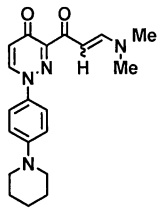


4-Piperidin-1-ylanilin (510mg, 2,90mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit rắn (200mg, 2,90mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Các mẩu đá nhỏ (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của 2,4-pentandion (290mg, 2,90mmol) và kali axetat (20g) trong etanol (250mL) tương ứng. Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, bổ sung vào 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 3-[(4-piperidin-1-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (570mg, hiệu suất 68%).

LCMS: m/z = 288 [M^++H].

Ví dụ so sánh 63

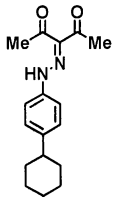
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-piperidin-1-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(4-Piperidin-1-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (570mg, 1,99mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-piperidin-1-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 64

3-[(4-Xyclohexylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

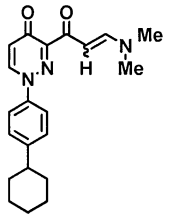


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (237mg, 3,43mmol) trong 4mL nước vào dung dịch của 4-xyclohexylanilin (500mg, 2,86mmol) trong 10mL axit axetic và 2mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri axetat (703mg, 8,58mmol) và axetylaxeton (372mg, 3,72mmol) trong 10mL etanol và 6mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được 3-[(4-xyclohexylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (420mg, 51%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,24-1,27 (m, 2H), 1,38-1,43 (m, 4H), 1,85-1,87 (m, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 14,81 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 65

1-(4-Xyclohexylphenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on

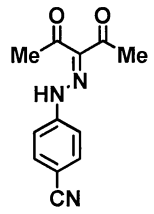


3-[(4-Xyclohexylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (406mg, 1,42mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 1-(4-xyclohexylphenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^{1}H NMR sản phẩm cặn (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,25-1,28 (m, 2H), 1,39-1,44 (m, 4H), 1,86-1,88 (m, 4H), 2,52-2,54 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 5,62-5,64 (m, 1H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ so sánh 66

4-[2-(1-Axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]benzonitril



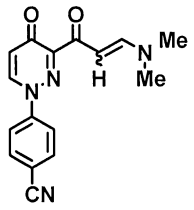
4-Aminobenzonitril (500mg, 4,24mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit rắn (292mg, 4,24mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Các mẩu đá nhỏ

(50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của tương ứng 2,4-pentandion (424mg, 4,24mmol) và kali axetat (20g) trong etanol (250mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, bổ sung vào 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 4-[2-(1-axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]benzonitril (280mg, 29%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,47 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 14,51 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 67

4-{3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-4-oxopyridazin-1(4H)-yl}benzonitril

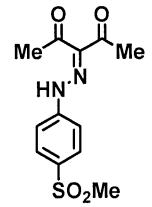


4-[2-(1-Axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]benzonitril (266mg, 1,16mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 4-{3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-4-oxopyridazin-1(4H)-yl}benzonitril, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^{1}H NMR sản phẩm cặn (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,96 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 6,13 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H).

Ví dụ so sánh 68

3-{[4-(Metylsulfonyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

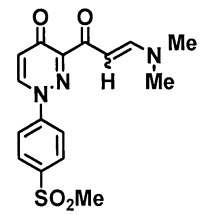


4-(Metylsulfonyl)anilin (500mg, 2,92mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit rắn (201mg, 2,92mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Các mẩu đá nhỏ (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của tương ứng 2,4-pentandion (292mg, 2,92mmol) và kali axetat (20g) trong etanol (250mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, bổ sung vào 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 3-{[4-(metylsulfonyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (780mg, 95%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 7,54 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,98 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 14,78 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 69

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(metylsulfonyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

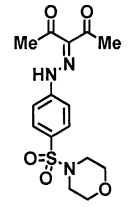


3-{[4-(Metylsulfonyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (500mg, 1,77mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(metylsulfonyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-

on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 70

3-{[4-(Morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

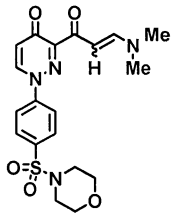


4-(Morpholin-4-ylsulfonyl)anilin (300mg, 1,24mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitơric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit rắn (85mg, 1,24mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Các mẩu đá nhỏ (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của tương ứng 2,4-pentandion (124mg, 1,24mmol) và kali axetat (20g) trong etanol (250mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, bổ sung vào 250mL dung dịch bão hòa của Na_2CO_3, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 3-{[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (375mg, 86%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,53 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,03 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 7,54 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 14,56 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 71

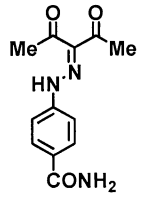
3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on



3-{[4-(Morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (300mg, 0,85mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on thô, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Ví dụ so sánh 72

4-[2-(1-Axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]benzamit



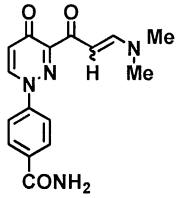
4-Aminobenzamit (1000mg, 7,36mmol) được bổ sung vào dung dịch của 6mL axit phosphoric (85%) và 4mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt tới nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit rắn (508mg, 7,36mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Các mẩu đá nhỏ (100g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của tương ứng 2,4-pentandion (736mg, 7,36mmol) và kali axetat (40g) trong etanol (400mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, bổ sung vào 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được 4-[2-(1-axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]benzamit (460mg, 25%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,52 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,46 (d, J =

8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 14,62 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 73

4-{3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-4-oxopyridazin-1(4H)-yl}benzamit

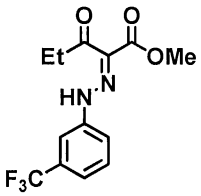


4-[2-(1-Axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]benzamit (540mg, 2,19mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (DMF-DMA), và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm thu được 4-{3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-4-oxopyridazin-1(4H)-yl}benzamit, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^{1}H NMR sản phẩm cặn (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,91 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,60-5,62 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,67 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 74

Metyl 3-oxo-2-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentanoat



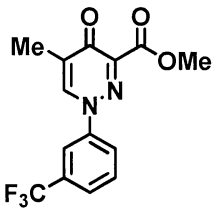
Hồ 3-(triflometyl)anilin (8,03g, 50mmol) trong 6 N HCl (50mL) được làm lạnh đến 0°C và xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch của natri nitrit (4,10g, 60mmol) trong nước (10mL). Dung dịch màu vàng nhạt thu được được rót vào huyền phù của metyl propionylaxetat (6,50g, 50mmol) và natri axetat (24,00g, 292mmol) trong etanol (80mL), làm lạnh sẵn đến 0°C. Hồ màu vàng/da cam thu được được khuấy trong thời gian 30 phút. Sản phẩm được gom bằng cách lọc và rửa bằng

nước (100mL). Nguyên liệu thô được hòa tan trong etyl axetat (100mL) và sấy khô (Na_2SO_4). Sản phẩm được tái kết tinh khi cô etyl axetat thu được (14,00g, 93%) metyl 3-oxo-2-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentanoat dưới dạng chất rắn màu vàng/da cam.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) thể hiện hỗn hợp gồm các chất đồng phân. Chất đồng phân chính δ ppm 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,96 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 12,75 (br s, 1H); Minor isomer δ ppm 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,04 (q, J = 7,5, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 14,76 (br s, 1H); ESI MS m/z 303 $[M+H]^+$.

Ví dụ so sánh 75

Metyl 5-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

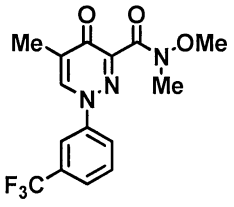


dung dịch của metyl 3-oxo-2-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentanoat (4,00g, 13,2mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (33mL) được đun ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ. Sau thời điểm đó, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và rửa bằng một lượng nhỏ hexan thu được metyl 5-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (3,55g, 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,19 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,65-7,71 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H), 8,20 (s, 1H); APCI MS m/z 313 $[M+H]^+$.

Ví dụ so sánh 76

N-Metoxy-N,5-dimetyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

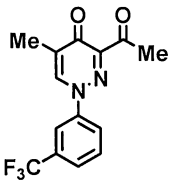


Vào huyền phù có khuấy của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,468g, 4,8mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung trimetyl nhôm (2,4mL, 4,8mmol, 2M dung dịch trong toluen) nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Tiếp theo bổ sung, huyền phù được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút để tạo ra một dung dịch đồng nhất. Bình thót cổ sau đó được làm nguội lại trong bể đá. Trong bình thót cổ riêng, metyl 5-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (0,500g, 1,6mmol) được hòa tan trong diclometan (5mL) và bổ sung nhỏ giọt và để khuấy trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước (5mL) và dung dịch HCl trong nước 2N (2mL). Các lớp được tách và lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 10mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô để tạo ra N-metoxy-N,5-dimetyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxamit (0,535g, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,18 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 7,63-7,70 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 8,21 (s, 1H) ; APCI MS m/z 342 $[M+H]^+$.

Ví dụ so sánh 77

3-Axetyl-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

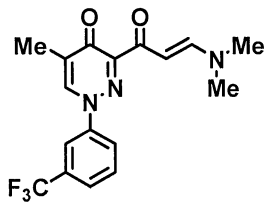


Bổ sung metylmagnesium bromua (1,1mL, 3,2mmol, 3M trong dietyl ete) vào dung dịch của N-metoxy-N,5-dimetyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (0,535g, 1,6mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ -78°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ mà nhiệt độ này trong thời gian 1 giờ sau đó dập tắt bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (5mL) sau đó nước (2mL) làm ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20mL) và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL) và các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N (15mL), nước muối (15mL), sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô tạo ra 3-axetyl-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,463g, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,19 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,82-7,85 (m, 2H), 8,21 (s, 1H); APCI MS m/z 297 $[M+H]^+$.

Ví dụ so sánh 78

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



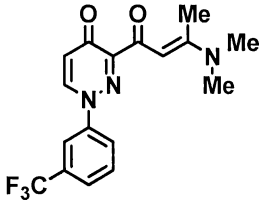
Lò vi sóng chứa 3-axetyl-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,363g, 1,2mmol) và N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (2,5mL) được đun ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 0 phút. Nguyên liệu thô được cô và tinh chế

bằng sắc ký cột nhanh (silica gel; metylen clorua đến 1:9 metanol/metylen clorua) tạo ra 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-metyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,365g, 87%) dưới dạng chất rắn màu da cam.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,18 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 5,69-5,82 (m, 1H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,83-7,87 (m, 3H), 8,20 (s, 1H); APCI MS m/z 352 $[M+H]^+$.

Ví dụ so sánh 79

3-[3-(Dimetylamino)but-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

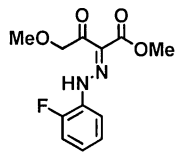


Hồ 3-axetyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,369g, 1,30mmol) trong N,N-dimetylaxetamit dimetylaxetal (3,5mL, 18,3mmol) được đun dưới các điều kiện vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 5 phút. Sau thời điểm này, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trên silica gel. Sản phẩm cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, diclometan đến 90:10 diclometan/metanol) thu được 3-[3-(dimetylamino)but-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,314g, 68%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,71 (s, 3H), 3,07 (br s, 6H), 5,52 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,76-7,85 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 352 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 80

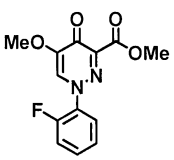
Metyl 2-[(2-flophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (1,66g, 24mmol) trong H_2O (5mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 2-floanilin (1,93mL, 20mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (20mL, 120mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (2,59mL, 20mmol) và NaOAc (9,84g, 120mmol) trong MeOH (40mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (5,03g, hiệu suất 94%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 121-126°C; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,51 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,08-7,25 (3H, m), 7,63 (1H, dt, J = 1,5, 7,9 Hz), 13,06 (1H, br s). Phân tích tính toán đối với $C_{12}H_{13}FN_2O_4$: C, 53,73; H, 4,88; N, 10,44. Phát hiện: C, 53,69; H, 4,96; N, 10,47.

Ví dụ so sánh 81

Metyl 1-(2-flophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat



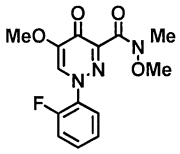
dung dịch của metyl 2-[(2-flophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat (5,02g, 18,7mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (35mL) được hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng hexan/AcOEt (2/1) thu được sản phẩm nêu

ở đề mục này (4,70g, hiệu suất 90%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 155-157°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,29-7,36 (2H, m), 7,44-7,51 (1H, m), 7,65 (1H, dt, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{13}H_{11}FN_2O_4$: C, 56,12; H, 3,98; N, 10,07. Phát hiện: C, 56,17; H, 3,97; N, 10,25.

Ví dụ so sánh 82

1-(2-Flophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



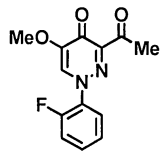
Bổ sung nhỏ giọt $AlMe_3$ (dung dịch trong toluen 1,8M, 27mL, 48,6mmol) vào dung dịch của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (4,74g, 48,6mmol) và iPr_2NEt (8,47mL, 48,6mmol) trong CH_2Cl_2 (50mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí quyển Ar. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch của metyl 1-(2-flophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (4,51g, 16,2mmol) trong CH_2Cl_2 (50mL) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, tạo tính axit bằng dung dịch HCl trong nước 1M, bão hòa với NaCl, và chiết bằng AcOEt năm lần. Các dịch chiết kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,23g, hiệu suất 65%) dưới dạng các tinh thể không màu: điểm nóng chảy 152-154°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,39 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,25-7,33 (2H, m), 7,41-7,48 (1H, m), 7,65 (1H, dt, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,81 (1H, d, J =

2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{14}H_{14}FN_3O_4$: C, 54,72; H, 4,59; N, 13,67. Phát hiện: C, 54,85; H, 4,54; N, 13,86.

Ví dụ so sánh 83

3-Axetyl-1-(2-flophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

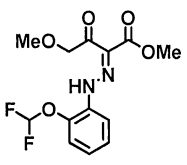


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (dung dịch trong THF 1M, 30mL, 30mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của 1-(2-flophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (3,20g, 10,4mmol) trong THF (30mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M, bão hòa với NaCl, và chiết bằng AcOEt năm lần. Các dịch chiết kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,32g, hiệu suất 85%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 154-156°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,69 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,27-7,38 (2H, m), 7,45-7,53 (1H, m), 7,65 (1H, dt, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{13}H_{11}FN_2O_3$: C, 59,54; H, 4,23; N, 10,68. Phát hiện: C, 59,62; H, 4,22; N, 10,79.

Ví dụ so sánh 84

Metyl 2-{[2-(diflometoxy)phenyl]hydrazono}-4-metoxy-3-oxobutanoat



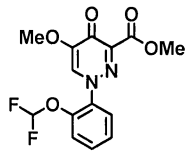
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (2,378g, 34,5mmol) trong H_2O

(10mL) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của 2-(diflometoxy)anilin (3,59mL, 28,7mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (28,7mL, 172mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (3,72mL, 28,7mmol) và NaOAc (14,14g, 172mmol) trong MeOH (50mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và hòa tan trong AcOEt. Dung môi hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng hexan/AcOEt (3/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (8,70g, hiệu suất 96%) dưới dạng các tinh thể màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,51 (3H, s), 3,89 (3H × 0,5, s), 3,94 (3H × 0,5, s), 4,68 (1H × 0,5, s), 4,70 (1H × 0,5, s), 6,63 (1H × 0,5, t, J = 72,7 Hz), 6,66 (1H × 0,5, t, J = 72,3 Hz), 7,10-7,34 (4H, m), 7,67 (1H × 0,5, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,90 (1H × 0,5, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 13,14 (1H × 0,5, s), 14,96 (1H × 0,5, br s).

Ví dụ so sánh 85

Metyl 1-[2-(diflometoxy)phenyl]-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

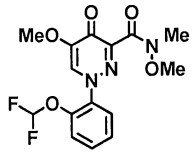


Dung dịch của metyl 2-{[2-(diflometoxy)phenyl]hydrazono}-4-metoxy-3-oxobutanoat (8,70g, 27,5mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (60mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng hexan/AcOEt (3/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (7,92g, hiệu suất 88%) dưới dạng các tinh thể màu vàng: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,89 (3H, s), 3,96 (3H, s),

6,55 (1H, d, J = 72,7 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,73 (1H, s).

Ví dụ so sánh 86

1-[2-(Diflometoxy)phenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

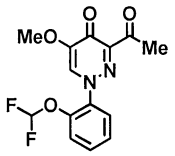


Bổ sung nhỏ giọt $AlMe_3$ (dung dịch trong toluen 1,8M, 30,0mL, 54,0mmol) vào dung dịch của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (5,27g, 54,0mmol) và iPr_2NEt (9,40mL, 54,0mmol) trong CH_2Cl_2 (60mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, dung dịch của metyl 1-[2-(diflometoxy)phenyl]-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (5,87g, 17,99mmol) trong CH_2Cl_2 (60mL) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng hexan/AcOEt (3/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,79g, hiệu suất 75%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt:

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,38 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,52 (1H, t, J = 72,6 Hz), 7,37 (2H, m), 7,46-7,53 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,76 (1H, s).

Ví dụ so sánh 87

3-Axetyl-1-[2-(diflometoxy)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

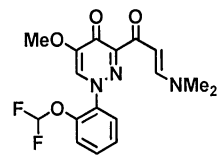


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (dung dịch trong THF 1M, 40,4mL, 40,4mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của 1-[2-(diflometoxy)phenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (4,79g, 13,48mmol) trong THF (500mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M và làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1-0/1) và tái kết tinh từ diisopropyl ete/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,33g, hiệu suất 80%) dưới dạng các tinh thể không màu:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,68 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,55 (1H, t, J = 72,7 Hz), 7,36-7,45 (2H, m), 7,50 - 7,57 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,72 (1H, s).

Ví dụ so sánh 88

1-[2-(Diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-metoxy-pyridazin-4(1H)-on



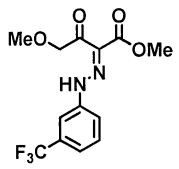
Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-[2-(diflometoxy)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (3,70g, 11,93mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (50mL) được hồi lưu trong thời gian 5 giờ và khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này

(4,07g, hiệu suất 93%) dưới dạng các tinh thể màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,90 (3H, s), 3,12 (3H, br s), 3,87 (3H, s), 5,87 (1H, br s), 6,31-6,82 (2H, m), 7,30-7,41 (2H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 7,63 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,74 (1H, s).

Ví dụ so sánh 89

Metyl 4-metoxy-3-oxo-2-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}butanoat



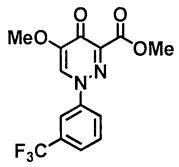
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (4,14g, 60mmol) trong H_2O (15mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 3-(triflometyl)anilin (6,24mL, 50mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (50mL, 300mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (7,31mL, 50mmol) và NaOAc (24,6g, 300mmol) trong EtOH (80mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và hòa tan trong AcOEt. Dung môi hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (14,0g, hiệu suất 88%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,51 (3H × 0,36, s), 3,52 (3H × 0,64, s), 3,90 (3H × 0,36, s), 3,94 (3H × 0,64, s), 4,68 (2H × 0,64, s), 4,70 (2H × 0,36, s), 7,41-7,59 (3H + 1H × 0,64, m), 7,71 (1H × 0,36, s), 13,00 (1H × 0,64, s), 14,87 (1H × 0,36, s).

Ví dụ so sánh 90

Metyl 5-metoxy-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-

carboxylat

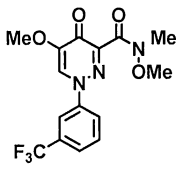


Dung dịch của metyl 4-metoxy-3-oxo-2-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}-butanoat (14,0g, 44mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (100mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng hexan/AcOEt (3/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (12,9g, hiệu suất 89%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 169-170°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,98 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,66-7,74 (2H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 7,95 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{14}H_{11}F_3N_2O_4$: C, 51,23; H, 3,38; N, 8,53. Phát hiện: C, 51,15; H, 3,47 N, 8,60.

Ví dụ so sánh 91

N,5-Dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



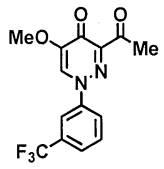
Bổ sung $AlMe_3$ (dung dịch trong toluen 1,8M, 15mL, 27mmol) vào dung dịch của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (2,63g, 27mmol) và iPr_2NEt (4,70mL, 27mmol) trong CH_2Cl_2 (30mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí quyển Ar. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch của metyl 5-metoxy-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (2,95g, 9mmol) trong CH_2Cl_2 (30mL) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng AcOEt.

Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,15g, hiệu suất 67%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 170-171°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,41 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,63-7,71 (2H, m), 7,80-7,86 (1H, m), 7,88 (1H, s), 7,98 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{15}H_{14}F_3N_3O_4$: C, 50,42; H, 3,95; N, 11,76. Phát hiện: C, 50,48; H, 4,07; N, 11,66.

Ví dụ so sánh 92

3-Axetyl-5-metoxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

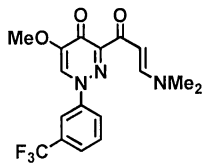


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (3 M dung dịch trong dietyl ete, 4mL, 12mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (2,09g, 5,85mmol) trong THF (50mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng AcOEt ba lần. Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt/MeOH (1/0-10/1) và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,44g, hiệu suất 79%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 155-156°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,71 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,68-7,76 (2H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 7,94 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{14}H_{11}F_3N_2O_3$: C, 53,85; H, 3,55; N, 8,97. Phát hiện: C, 53,79; H, 3,59; N, 9,02.

Ví dụ so sánh 93

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-metoxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

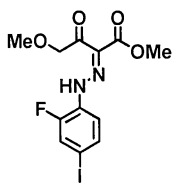


Dung dịch của 3-axetyl-5-metoxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (1,39g, 4,45mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (15mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được hòa tan trong AcOEt. Dung môi hữu cơ được rửa bằng nước muối bán bão hòa, và dung dịch trong nước được chiết bằng AcOEt bốn lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,46g, hiệu suất 89%) dưới dạng các tinh thể màu da cam: điểm nóng chảy 176-178°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,91 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,80 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,61-7,68 (2H, m), 7,80 (1H, br s), 7,84-7,90 (2H, m), 7,96 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$: C, 55,59; H, 4,39; N, 11,44. Phát hiện: C, 55,32; H, 4,51; N, 11,30.

Ví dụ so sánh 94

Metyl 2-[(2-flo-4-iodophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat



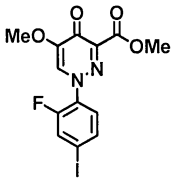
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (1,66g, 24mmol) trong H_2O (5mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 2-flo-4-iodoanilin (4,74g, 20mmol) và dung dịch

HCl trong nước 6M (20mL, 120mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxeto-axetat (2,59mL, 20mmol) và NaOAc (9,84g, 120mmol) trong MeOH (40mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (6,29g, hiệu suất 80%) dưới dạng các tinh thể màu vàng: điểm nóng chảy 141-146°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,50 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,35 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 12,97 (1H, br s). Phân tích tính toán đối với $C_{12}H_{12}FIN_2O_4$: C, 36,57; H, 3,07; N, 7,11. Phát hiện: C, 36,74; H, 3,10; N, 7,32.

Ví dụ so sánh 95

Metyl 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat



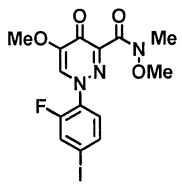
Dung dịch của metyl 2-[(2-flo-4-iodophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat (6,27g, 15,9mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (60mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,77g, hiệu suất 59%) dưới dạng

các tinh thể màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 160-162°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,90 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,36-7,41 (1H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,6 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{13}H_{10}FIN_2O_4$: C, 38,64; H, 2,49; N, 6,93. Phát hiện: C, 38,68; H, 2,59; N, 6,98.

Ví dụ so sánh 96

1-(2-Flo-4-iodophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

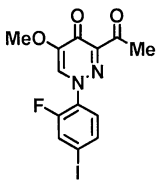


Bổ sung từ từ $AlMe_3$ (dung dịch trong toluen 1,8M, 50mL, 90mmol) vào dung dịch của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (8,78g, 90mmol) và iPr_2NEt (15,7mL, 90mmol) trong CH_2Cl_2 (100mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C dưới khí quyển Ar. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch của metyl 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (12,1g, 30mmol) trong CH_2Cl_2 (100mL) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng AcOEt. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (9,96g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,39 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,39 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,63-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ so sánh 97

3-Axetyl-1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

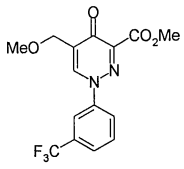


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (dung dịch trong THF 1M, 70mL, 70mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (9,96g, 23mmol) trong THF (250mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,05g, hiệu suất 23%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 196-198°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,67 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,36-7,41 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,6 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{13}H_{10}FIN_2O_3$: C, 40,23; H, 2,60; N, 7,22. Phát hiện: C, 40,25; H, 2,87; N, 7,28.

Ví dụ so sánh 98

Metyl 5-(metoxymetyl)-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (2,48g, 36mmol) trong H_2O (10mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 3-(triflometyl)anilin (3,75mL, 30mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (30mL, 180mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 5-

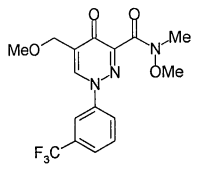
metoxy-3-oxovalerat (4,37mL, 30mmol) và NaOAc (14,8g, 180mmol) trong EtOH (50mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 5 phút, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm.

Dung dịch của cặn trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (50mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, kết tủa được gom bằng cách lọc và tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (7,13g, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng: điểm nóng chảy 138-140°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,53 (3H, s), 4,00 (3H, s), 4,49 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,65-7,73 (2H, m), 7,82-7,85 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 1,5 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{15}H_{13}F_3N_2O_4$: C, 52,64; H, 3,83; N, 8,18. Phát hiện: C, 52,50; H, 3,89; N, 8,17.

Ví dụ so sánh 99

N-Metoxy-5-(metoxymetyl)-N-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



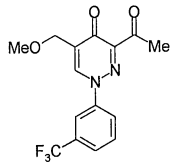
Bổ sung nhỏ giọt $AlMe_3$ (dung dịch trong toluen 1,8M, 15mL, 27mmol) vào dung dịch của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (2,63g, 27mmol) và iPr_2NEt (4,70mL, 27mmol) trong CH_2Cl_2 (30mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí quyển Ar. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch của metyl 5-(metoxymetyl)-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (3,08g, 9mmol) trong CH_2Cl_2 (30mL) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy trong thời

gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,99g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 157-159°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,41 (3H, s), 3,53 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 1,1 Hz), 7,62-7,71 (2H, m), 7,79-7,85 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,39 (1H, t, J = 1,1 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{16}H_{16}F_3N_3O_4$: C, 51,75; H, 4,34; N, 11,32. Phát hiện: C, 51,77; H, 4,25; N, 11,24.

Ví dụ so sánh 100

3-Axetyl-5-(metoxymetyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



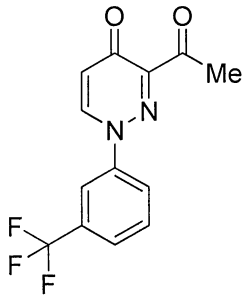
Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (dung dịch trong THF 1M, 16mL, 16mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của N-metoxy-5-(metoxymetyl)-N-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (1,95g, 5,25mmol) trong THF (50mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,42g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 141-143°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,68 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,66-7,74 (2H, m), 7,81-7,87 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 1,5 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{15}H_{13}F_3N_2O_3$: C, 55,22; H, 4,02; N, 8,59. Phát

hiện: C, 55,26; H, 3,95; N, 8,58.

Ví dụ so sánh 101

3-Axetyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

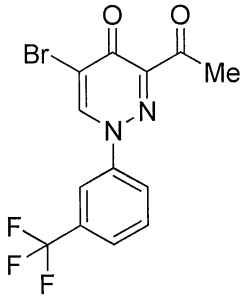


Hỗn hợp gồm 3-{[3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (5,00g, 18,4mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (2,44mL, 18,4mmol) trong DMF (100mL) được đun đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 80/20) và tán nhỏ bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,38g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 2,55 (3H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,78-7,88 (2H, m), 8,06-8,16 (2H, m), 8,96 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Ví dụ so sánh 102

3-Axetyl-5-brom-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

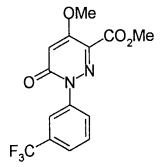


Bổ sung Br_2 (0,181mL, 3,54mmol) vào dung dịch của 3-axetyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (1,00g, 3,54mmol) trong AcOH (3,5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (332mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 2,57 (3H, s), 7,79-7,91 (2H, m), 8,09-8,17 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,58 (1H, s).

Ví dụ so sánh 103

Metyl 4-metoxy-6-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (2,07g, 30mmol) trong H_2O (10mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 3-(triflometyl)anilin (3,12mL, 25mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (25mL, 150mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của dimetyl 1,3-axetondicarboxylat (3,61mL, 25mmol) và NaOAc (12,3g, 150mmol) trong EtOH (40mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 10 phút, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm.

Dung dịch của cặn và NaOMe (2,70g, 50mmol) trong MeOH (50mL) được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được

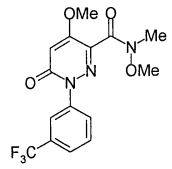
rót vào dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm.

Huyền phù của cặn, MeI (3,11mL, 50mmol), và K_2CO_3 (10,4g, 75mmol) trong DMF (50mL) được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,83g, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 124-125°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,94 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,32 (1H, s), 7,57-7,62 (1H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,80-7,84 (1H, m), 7,88 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{14}H_{11}F_3N_2O_4$: C, 51,23; H, 3,38; N, 8,53. Phát hiện: C, 51,29; H, 3,40; N, 8,52.

Ví dụ so sánh 104

N,4-Dimetoxy-N-metyl-6-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,6-dihydropyridazin-3-carboxamit



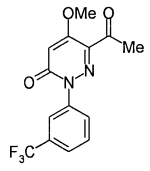
Bổ sung nhỏ giọt $AlMe_3$ (dung dịch trong toluen 1,8M, 9,0mL, 16,2mmol) vào dung dịch của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,58g, 16,2mmol) và iPr_2NEt (2,82mL, 16,2mmol) trong CH_2Cl_2 (13mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí quyển Ar. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch của metyl 4-metoxy-6-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (1,77g, 5,4mmol) trong CH_2Cl_2 (15mL) được bổ sung nhỏ giọt, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và

chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,48g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 127-129°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,37 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,30 (1H, s), 7,55-7,60 (1H, m), 7,62-7,65 (1H, m), 7,82-7,86 (1H, m), 7,88 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{15}H_{14}F_3N_3O_4$: C, 50,42; H, 3,95; N, 11,76. Phát hiện: C, 50,47; H, 3,99; N, 11,83.

Ví dụ so sánh 105

6-Axetyl-5-metoxy-2-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-3(2H)-on

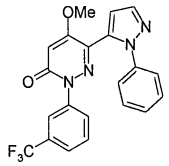


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (dung dịch trong THF 1M, 4mL, 12mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của N,4-dimetoxy-N-metyl-6-oxo-1-[3-(triflometyl)-phenyl]-1,6-dihydropyridazin-3-carboxamit (1,43g, 4mmol) trong THF (15mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (566mg, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 136-138°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,57 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,31 (1H, s), 7,63 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,84-7,88 (1H, m), 7,91 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{14}H_{11}F_3N_2O_3$: C, 53,85; H, 3,55; N, 8,97. Phát hiện: C, 53,96; H, 3,57; N, 8,96.

Ví dụ so sánh 106

5-Metoxy-6-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-3(2H)-on



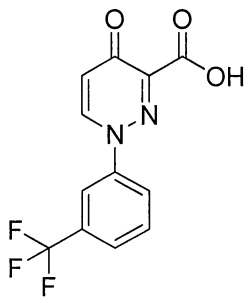
Dung dịch của 6-axetyl-5-metoxy-2-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-3(2H)-on (540mg, 1,73mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (5mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm.

Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (0,551mL, 5,19mmol) trong MeOH (5mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (323mg, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 165-167°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,73 (3H, s), 6,27 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,31-7,50 (8H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 413 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$: C, 61,17; H, 3,67; N, 13,59. Phát hiện: C, 61,12; H, 3,72; N, 13,54.

Ví dụ so sánh 107

Axit 4-Oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic

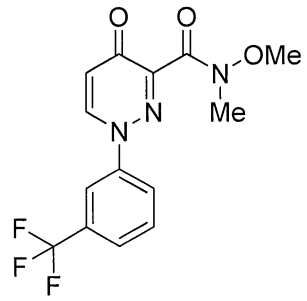


Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (50mL) vào huyền phù của metyl 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (10,0g, 33,5mmol) trong MeOH (150mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (50mL) vào huyền phù ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,25g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 7,02 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,81-7,96 (2H, m), 8,06-8,21 (2H, m), 9,16 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ví dụ so sánh 108

N-Metoxy-N-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



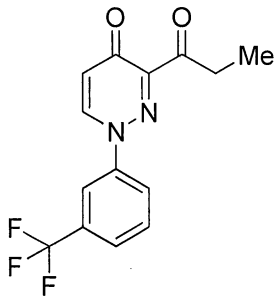
Hỗn hợp gồm axit 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (2,00g, 7,04mmol) và CDI (1,26g, 7,74mmol) trong THF (20mL) được đun đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung N-metoxymetanamin

hydroclorua (1,03g, 10,6mmol) và i-Pr_2NEt (1,84mL, 10,6mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 80/20) thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này (2,40g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,28 (3H, s), 3,61 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,77-7,90 (2H, m), 8,00-8,14 (2H, m), 8,99 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ví dụ so sánh 109

3-Propanoyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



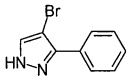
Bổ sung EtMgBr (1,0M trong THF, 7,04mL, 7,04mmol) vào dung dịch của N-metoxy-N-metyl-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (1,20g, 3,52mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (767mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 1,06 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,99 (2H, q, J =

7,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,79-7,88 (2H, m), 8,06-8,17 (2H, m), 8,97 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ví dụ so sánh 110

4-Brom-3-phenyl-1H-pyrazol

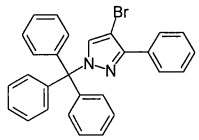


Dung dịch của 3-phenyl-1H-pyrazol (4,08g, 28,3mmol) và NBS (5,04g, 28,3mmol) trong DMF (40mL) được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (5,84g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 114-116°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,39-7,50 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 6,8 Hz), 10,73 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 111

4-Brom-3-phenyl-1-trityl-1H-pyrazol

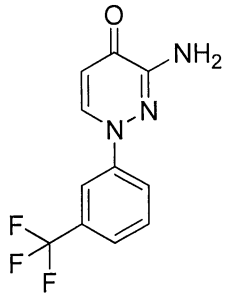


Huyền phù của 4-brom-3-phenyl-1H-pyrazol (6,13g, 27,5mmol), trityl clorua (15,3g, 55,0mmol), và K_2CO_3 (11,4g, 82,5mmol) trong DMF (100mL) được khuấy trong thời gian 60 giờ ở nhiệt độ 90°C. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ hexan/THF thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (8,00g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 181-183°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,16-7,22 (6H, m), 7,28-7,41 (13H, m), 7,87-7,91 (2H, m). Phân tích tính toán đối với $C_{28}H_{21}BrN_2$: C, 72,26; H, 4,55; N, 6,02. Phát hiện: C, 72,43; H, 4,66; N, 5,91.

Ví dụ so sánh 112

3-Amino-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

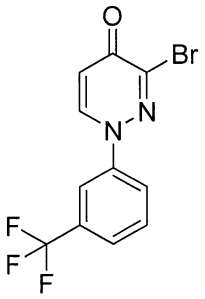


Hỗn hợp gồm axit 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (5,00g, 17,6mmol), DPPA (5,67mL, 26,4mmol) và Et_3N (3,65mL, 26,4mmol) trong toluen (35mL) được đun đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 8M (22mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, pha loãng bằng nước muối, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Cặn được rửa bằng EtOAc/i-Pr_2O và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) và rửa bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,50g, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,17 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,52 (2H, brs), 7,67-7,81 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,10 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ví dụ so sánh 113

3-Brom-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

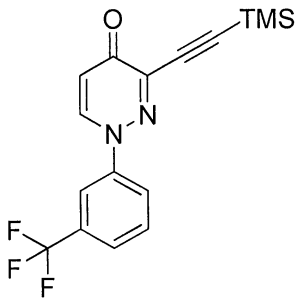


Bổ sung isoamyl nitrit (2,44mL, 18,3mmol) và $CuBr_2$ (1,89g, 8,46mmol) vào DMF (18mL) ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp dung dịch của 3-amino-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (1,80g, 7,05mmol) trong DMF (7,2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) và tán nhỏ bằng hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,85g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,64 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,78-7,87 (2H, m), 8,01-8,07 (1H, m), 8,08 (1H, s), 9,00 (1H, d, J = 7,7 Hz).

Ví dụ so sánh 114

1-[3-(Triflometyl)phenyl]-3-[(trimetylsilyl)etynyl]pyridazin-4(1H)-on



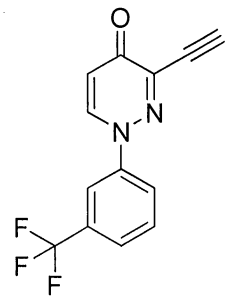
Hỗn hợp gồm 3-brom-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (500mg, 1,57mmol), (trimetylsilyl)axetylen (0,222mL, 1,57mmol), Et_3N (0,329mL, 2,36mmol), CuI (4,5mg, 0,0236mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (55,1mg, 0,0785mmol) và

PPh_3 (10,3mg, 0,0393mmol) trong THF (7,5mL) được đun đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 8 giờ dưới Ar. Bổ sung (trimetylsilyl)axetylen (0,111mL, 0,785mmol) vào huyền phù. Huyền phù được đun đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 14 giờ dưới Ar. Bổ sung (trimetylsilyl)axetylen (0,0888mL, 0,628mmol) vào huyền phù. Huyền phù được đun đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 96 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (148mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 0,26 (9H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,75-7,92 (2H, m), 8,00-8,15 (2H, m), 8,90 (1H, d, J = 8,3 Hz).

Ví dụ so sánh 115

3-Etynyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

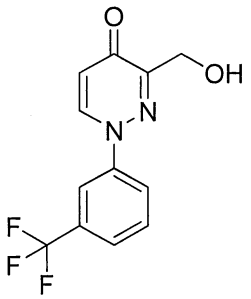


Hỗn hợp gồm 1-[3-(triflometyl)phenyl]-3-[(trimetylsilyl)etynyl]pyridazin-4(1H)-on (148mg, 0,439mmol) trong MeOH (3mL) và dung dịch NaOH trong nước 1M (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng dung dịch HCl trong nước 1M ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (69mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 4,70 (1H, s), 6,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,76-7,92 (2H, m), 7,99-8,17 (2H, m), 8,93 (1H, d, J = 7,9 Hz).

Ví dụ so sánh 116

3-(Hydroxymetyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

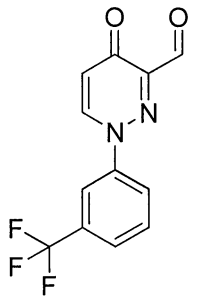


Bổ sung DIBAL (1,5M trong toluen, 13,4mL, 20,1mmol) vào dung dịch của metyl 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (2,00g, 6,70mmol) trong THF (134mL) ở nhiệt độ -78°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ, được làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M ở nhiệt độ 0°C, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (509mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 4,53 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,11-5,16 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,76-7,84 (2H, m), 8,08-8,16 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,94 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ so sánh 117

4-Oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carbaldehyt



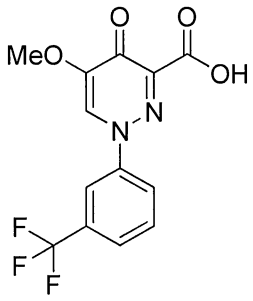
Bổ sung DMSO (0,294mL, 4,14mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (0,175mL, 2,07mmol) trong THF (7,5mL) ở nhiệt độ -78°C. vào huyền phù được bổ sung dung dịch của 3-(hydroxymetyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (509mg, 1,88mmol) trong THF (7,5mL) ở nhiệt độ -78°C. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Vào hỗn hợp được bổ sung Et_3N (1,05mL, 7,52mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30). Bổ sung DMSO (0,801mL, 11,3mmol) vào dung dịch của oxalyl clorua (0,477mL, 5,64mmol) trong THF (19mL) ở nhiệt độ -78°C. Bổ sung hỗn hợp gồm cặn nêu trên trong THF (9,5mL) vào huyền phù ở nhiệt độ -78°C. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Vào hỗn hợp được bổ sung Et_3N (3,14mL, 22,6mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ, pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (257mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81-7,91 (2H,

m), 8,08-8,15 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,07 (1H, s).

Ví dụ so sánh 118

Axit 5-metoxy-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic

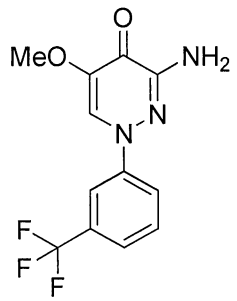


Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (61mL) vào huyền phù của metyl 5-metoxy-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (10,0g, 30,5mmol) trong MeOH (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (61mL) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,78g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,98 (3H, s), 7,82-8,01 (2H, m), 8,11-8,34 (2H, m), 8,97 (1H, s), 15,00 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 119

3-Amino-5-metoxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

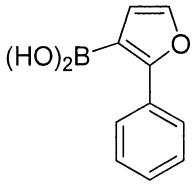


Hỗn hợp gồm axit 5-metoxy-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxylic (6,00g, 19,1mmol), DPPA (6,16mL, 28,6mmol) và Et_3N (3,99mL, 28,6mmol) trong toluen (60mL) được đun đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Vào hỗn hợp được bổ sung dung dịch NaOH trong nước 8M (23,8mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Cặn được rửa bằng EtOAc/i-Pr_2O và lọc. Dịch lọc được cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,57g, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,83 (3H, s), 6,31 (2H, s), 7,64-7,79 (2H, m), 8,13 (2H, s), 8,64 (1H, s).

Ví dụ so sánh 120

Axit (2-Phenylfuran-3-yl)boronic



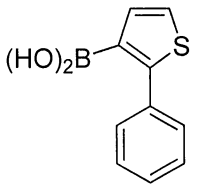
Bổ sung n-BuLi (1,65M trong hexan, 36,4mL, 60mmol) vào hỗn hợp gồm 3-brom-2-phenylfuran (6,70g, 30,0mmol) và B(Oi-Pr)$_3$ (10,4mL, 45,0mmol) trong THF (67mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút và ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M ở nhiệt độ 0°C, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tán nhỏ bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,23g, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,64 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,21-7,45 (3H,

m), 7,69 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,00-8,08 (2H, m).

Ví dụ so sánh 121

Axit (2-phenylthiophen-3-yl)boronic

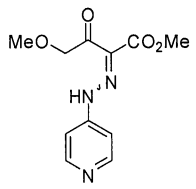


Bổ sung n-BuLi (1,65M trong hexan, 10,1mL, 16,6mmol) vào hỗn hợp gồm 3-brom-2-phenylthiophen (1,99g, 8,32mmol) và $B(Oi\text{-}Pr)_3$ (1,81mL, 12,5mmol) trong THF (20mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút và ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M ở nhiệt độ 0°C, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 90/10 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (87,4mg, hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 7,19 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,27-7,44 (3H, m), 7,46-7,58 (3H, m), 8,06 (2H, s).

Ví dụ so sánh 122

Metyl 4-metoxy-3-oxo-2-(pyridin-4-ylhydrazono)butanoat



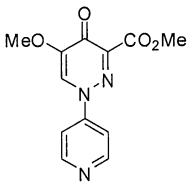
Bổ sung 4-aminopyridin (3,6g, 38mmol) vào hỗn hợp gồm axit phosphoric (10mL, 150mmol) và axit nitoric (5mL, 78mmol) ở nhiệt độ -6°C. Bổ sung từng phần natri nitrit (3,2g, 46mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ -6°C, và sau đó đá nghiền (khoảng 25g) được bổ sung vào dung dịch. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -6°C trong

thời gian 10 phút, hỗn hợp được rót vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (5,0mL, 38mmol) và natri axetat (44g, 540mmol) trong MeOH (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được chia thành AcOEt và nước. Lớp nước được chiết bằng AcOEt. Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn rắn được rửa bằng AcOEt/hexan (1/3) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,8g, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,48-3,53 (3H, m), 3,89-3,95 (3H, m), 4,64-4,69 (2H, m), 7,17-7,34 (2H, m), 8,54-8,60 (2H, m), 12,65 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 123

Metyl 5-metoxy-4-oxo-1-pyridin-4-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

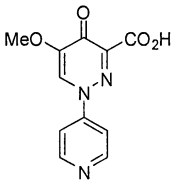


Hỗn hợp gồm metyl 4-metoxy-3-oxo-2-(pyridin-4-ylhydrazono)butanoat (18g, 70mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (28mL, 210mmol) trong toluen (210mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm thu được các tinh thể màu đen. Các tinh thể được rửa bằng 2-propanol/AcOEt (1:4) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (8,2g, hiệu suất 45%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,99 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,62 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 8,01 (1H, s), 8,79 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz).

Ví dụ so sánh 124

Axit 5-metoxy-4-oxo-1-pyridin-4-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic

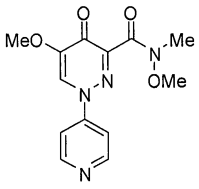


Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (3,0mL, 3,0mmol) vào dung dịch của metyl 5-metoxy-4-oxo-1-pyridin-4-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (0,50g, 1,9mmol) trong MeOH (10mL) và THF (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (3,1mL) vào cặn. Kết tủa tạo thành được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,47g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng tuyền:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,98 (3H, s), 7,97 (2H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 8,83 (2H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz), 8,92 (1H, s), 14,63 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 125

N,5-Dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1-pyridin-4-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



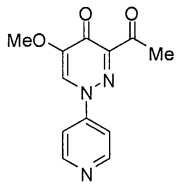
Bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (6,5g, 66mmol) và TEA (14mL, 100mmol) vào hỗn hợp gồm axit 5-metoxy-4-oxo-1-pyridin-4-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (8,2g, 33mmol), HOBt (7,6g, 50mmol) và WSC (9,5g, 50mmol) trong DMF (160mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua cuối tuần. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng nước, bão hòa với K_2CO_3, và chiết bằng AcOEt. (Có ba lớp.) Lớp hữu cơ cao nhất được sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Lớp giữa được chiết bằng CH_2Cl_2 (50mL x 4), và các dịch chiết kết hợp được sấy khô trên

$MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Hai cặn được kết hợp và sắc ký trên silica gel bazơ (0/100-10/90 MeOH/AcOEt) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (9,6g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,40 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,61 (2H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,08 (1H, s), 8,73 (2H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz).

Ví dụ so sánh 126

3-Axetyl-5-metoxy-1-pyridin-4-ylpyridazin-4(1H)-on

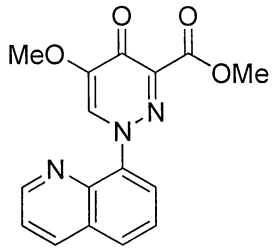


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr trong THF 1M (66mL, 66mmol) vào dung dịch của N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1-pyridin-4-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (9,6g, 33mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M (70mL). Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, tạo tính kiềm bằng dung dịch NaOH trong nước 1M, rửa bằng AcOEt. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (50mL x 4). Dịch chiết kết hợp được sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,1g, hiệu suất 26%) dưới dạng các tinh thể màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,70 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,64 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 8,04 (1H, s), 8,79 (2H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz).

Ví dụ so sánh 127

Metyl 5-metoxy-4-oxo-1-quinolin-8-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

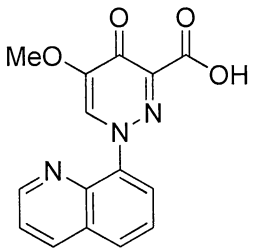


Bổ sung dung dịch của $NaNO_2$ (5,74g, 83,2mmol) trong nước (13,9mL) vào huyền phù của quinolin-8-amin (10,0g, 69,4mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (69,4mL) ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nêu trên vào huyền phù của metyl 4-metoxy-3-oxobutanoat (8,98mL, 69,4mmol) và NaOAc (104g) trong EtOH (118mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và EtOAc, và sấy khô. Bổ sung N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (255mL) vào chất rắn ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ và được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan và sấy khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này (16,6g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu ghi:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,5, 4,0 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,58 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,97-9,04 (1H, m).

Ví dụ so sánh 128

Axit 5-metoxy-4-oxo-1-quinolin-8-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic



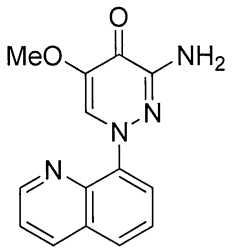
Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (64mL) và THF (64mL) vào huyền

phù của metyl 5-metoxy-4-oxo-1-quinolin-8-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (5,00g, 16,1mmol) trong MeOH (64mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được đun đến nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp đồng nhất được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (64mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và cô trong chân không. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,59g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu tươi:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,86 (3H, s), 7,73 (1H, dd, J = 8,4, 4,3 Hz), 7,81-7,89 (1H, m), 8,12 (1H, dd, J = 7,4, 1,4 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 8,96-9,05 (2H, m).

Ví dụ so sánh 129

3-Amino-5-metoxy-1-quinolin-8-ylpyridazin-4(1H)-on



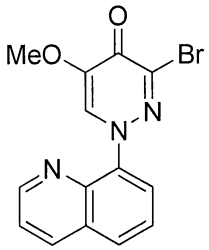
Hỗn hợp gồm axit 5-metoxy-4-oxo-1-quinolin-8-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (2,59g, 8,71mmol), DPPA (2,81mL, 13,1mmol) và Et_3N (1,82mL, 13,1mmol) trong toluen (26mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Bổ sung DMF (52mL), DPPA (2,81mL, 13,1mmol) và Et_3N (1,82mL, 13,1mmol) vào huyền phù ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đun đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 8M (10,9mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và

EtOAc/MeOH = 100/0 đến 80/20) và trên silica gel (EtOAc/MeOH = 100/0 đến 50/50) và tán nhỏ bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (479mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,75 (3H, s), 6,11 (2H, s), 7,67 (1H, dd, J = 8,5, 4,4 Hz), 7,72-7,80 (1H, m), 7,99 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,48-8,61 (2H, m), 8,99 (1H, dd, J = 4,4, 1,7 Hz).

Ví dụ so sánh 130

3-Brom-5-metoxy-1-quinolin-8-ylpyridazin-4(1H)-on

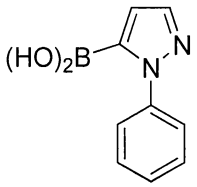


bổ sung isoamyl nitrit (0,387mL, 2,91mmol) và $CuBr_2$ (299mg, 1,34mmol) vào DMF (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch của 3-amino-5-metoxy-1-quinolin-8-ylpyridazin-4(1H)-on (300mg, 1,12mmol) trong DMF (3mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30) và tán nhỏ bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (148mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,3, 4,2 Hz), 7,82 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 8,73 (1H, s), 9,01 (1H, dd, J = 4,2, 1,5 Hz).

Ví dụ so sánh 131

Axit (1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic

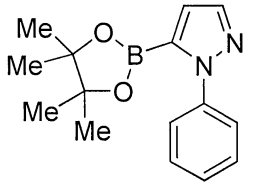


Bổ sung nhỏ giọt n-BuLi (1,63 M dung dịch trong hexan, 57,2mL, 93,3mmol) vào dung dịch của 1-phenyl-1H-pyrazol (12,8g, 88,9mmol) trong THF (355mL)ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung $B(Oi\text{-}Pr)_3$ (82,0mL, 355mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ, được làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến 5 bằng dung dịch HCl trong nước 1M. Hỗn hợp được cô trong chân không, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và kết tinh bằng MeOH/EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,6g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,73 (1H, brs), 7,28-7,39 (1H, m), 7,39-7,54 (4H, m), 7,66 (1H, s).

Ví dụ so sánh 132

1-Phenyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



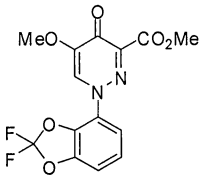
Bổ sung pinacol (5,39g, 45,6mmol) vào hỗn hợp gồm axit (1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (8,57g, 45,6mmol) trong toluen (86mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đun đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp

được cô trong chân không và tán nhỏ bằng hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (7,93g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 1,23 (12H, s), 6,84 (1H, s), 7,34-7,59 (5H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,9 Hz)

Ví dụ so sánh 133

Metyl 1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat



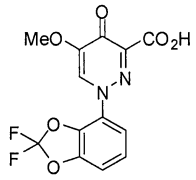
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri nitrit (1,4g, 21mmol) trong H_2O (10mL) vào dung dịch của 2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-amin (3,0g, 17mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (18mL, 108mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (2,2mL, 17mmol) và natri axetat (9,0g, 110mmol) trong MeOH (40mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được chia thành AcOEt và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm.

Dung dịch của cặn trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (20mL, 150mmol) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn rắn được rửa bằng AcOEt/hexan (1/3) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,1g, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu da cam:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,96 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,5, 1,1 Hz), 8,01 (1H, s).

Ví dụ so sánh 134

Axit 1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic

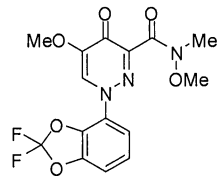


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch NaOH trong nước 1M (18mL, 18mmol) vào dung dịch của metyl 1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxylat (4,1g, 12mmol) trong THF (100mL) và MeOH (50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, và tạo tính axit bằng dung dịch HCl trong nước 1M. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,8g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4,06 (3H, s), 7,22-7,26 (1H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 8,29 (1H, s).

Ví dụ so sánh 135

1-(2,2-Diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxamit



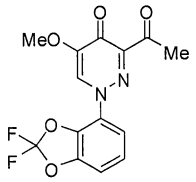
Bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (2,3g, 23mmol) và Et_3N(4,9mL, 35mmol) vào hỗn hợp gồm axit 1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (3,8g, 12mmol), HOBt (2,7g, 17mmol) và WSC (3,4g, 17mmol) trong DMF (50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (200mL) và

chiết bằng AcOEt (250mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được các tinh thể màu da cam. Các tinh thể được rửa bằng AcOEt/hexan (1/4) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,7g, hiệu suất 62%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,41 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,12 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,7, 1,1 Hz), 8,06 (1H, s).

Ví dụ so sánh 136

3-Axetyl-1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on



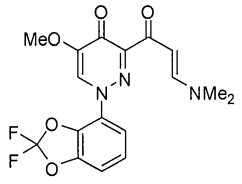
Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr trong THF 1M (14mL, 14mmol) vào dung dịch của 1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxamit (2,7g, 7,2mmol) trong THF (70mL) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M (30mL). Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,3g, hiệu suất 99%) dưới dạng các tinh thể màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,69 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,17 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J = 8,7, 1,1 Hz), 8,00 (1H, s).

Ví dụ so sánh 137

1-(2,2-Diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-

metoxypyridazin-4(1H)-on

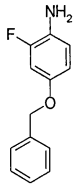


Dung dịch của 3-axetyl-1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (2,3g, 7,1mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (75mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Các tinh thể màu nâu được rửa bằng AcOEt/hexan (1/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,0g, hiệu suất 74%) dưới dạng các tinh thể màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,91 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,94 (3H, s), 5,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79 (1H, brs), 8,03 (1H, s).

Ví dụ so sánh 138

4-(Benzyloxy)-2-floanilin



Huyền phù của 3-flo-4-nitrophenol (6,28g, 40mmol), benzyl bromua (5,00mL, 42mmol), và K_2CO_3 (6,63g, 48mmol) trong axeton (80mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được 4-(benzyloxy)-2-flo-1-nitrobenzen (16,0g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

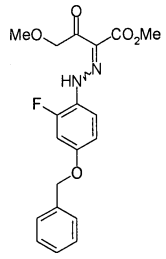
Bổ sung dung dịch của $Na_2S_2O_4$ (34,8g, 200mmol) trong H_2O (200mL) vào

hỗn hợp gồm 4-(benzyloxy)-2-flo-1-nitrobenzen (16,0g, 64,7mmol), THF (150mL), và EtOH (150mL), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (5,84g, hiệu suất 42%) dưới dạng dầu màu nâu nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,42 (2H, brs), 4,97 (2H, s), 6,60 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,7 Hz), 6,67-6,74 (2H, m), 7,28-7,43 (5H, m).

Ví dụ so sánh 139

Metyl 2-{[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]hydrazono}-4-metoxy-3-oxobutanoat

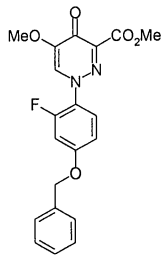


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (2,07g, 30mmol) trong H_2O (5mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 4-(benzyloxy)-2-floanilin (5,43g, 25mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (25mL, 150mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (3,24mL, 24mmol) và NaOAc (12,3g, 150mmol) trong MeOH (50mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (8,48g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,500 (3H × 0,46, s), 3,502 (3H × 0,54, s), 3,88 (3H × 0,54, s), 3,92 (3H × 0,46, s), 4,65 (2H × 0,46, s), 4,68 (2H × 0,54, s), 5,06 (2H × 0,54, s), 5,07 (2H × 0,46, s), 6,75-6,86 (2H, m), 7,32-7,44 (5H, m), 7,53 (1H × 0,46, t, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H × 0,54, t, J = 9,0 Hz), 13,12 (1H × 0,46, brs), 15,13 (1H × 0,54, brs).

Ví dụ so sánh 140

Metyl 1-[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

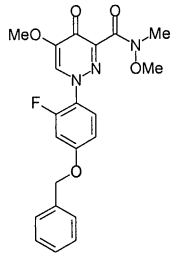


Dung dịch của metyl 2-{[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]hydrazono}-4-metoxy-3-oxobutanoat (8,46g, 22,6mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (80mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng THF và tái kết tinh từ hexan/THF thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (8,12g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 143-144°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,89 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,83-6,91 (2H, m), 7,33-7,44 (5H, m), 7,48-7,54 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{17}FN_2O_5$: C, 62,50; H, 4,46; N, 7,29. Phát hiện: C, 62,40; H, 4,59; N, 7,26.

Ví dụ so sánh 141

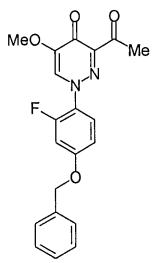
1-[4-(Benzyloxy)-2-flophenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxamit



Bổ sung từ từ $AlMe_3$ (dung dịch trong toluen 1,8M, 30mL, 54mmol) vào dung dịch của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (5,27g, 54mmol) và iPr_2NEt (9,41mL, 54mmol) trong CH_2Cl_2 (50mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí quyển Ar. Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch của metyl 1-[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (8,07g, 21mmol) trong CH_2Cl_2 (50mL) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (7,79g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt : ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,38 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,11 (2H, s), 6,82-6,91 (2H, m), 7,33-7,45 (5H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ví dụ so sánh 142

3-Axetyl-1-[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

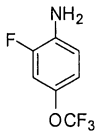


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (dung dịch trong THF 1M, 56,4mL, 56,4mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của 1-[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (7,77g, 18,8mmol) trong THF (120mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (5,86g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 101-103°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,67 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,84-6,93 (2H, m), 7,34-7,44 (5H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{17}FN_2O_4$: C, 65,21; H, 4,65; N, 7,60. Phát hiện: C, 65,37; H, 4,68; N, 7,47.

Ví dụ so sánh 143

2-Flo-4-(triflometoxy)anilin



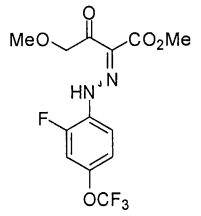
Hỗn hợp gồm 4-brom-3-flo(triflometoxy)benzen (6,6g, 26mmol), benzophenon imin (6,4mL, 38mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,58g, 0,64mmol), Xantphos (1,5g, 2,6mmol) và natri tert-butoxyt (3,7g, 38mmol) trong 1,4-dioxan (120mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C dưới khí quyển N_2 trong thời gian 5 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được chia thành AcOEt và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (0/100-5/95 AcOEt/hexan) thu được dầu màu vàng. Dầu cặn được hòa tan trong THF (150mL), và dung dịch HCl trong nước 1M (50mL) được bổ sung vào hỗn hợp.

Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp được tạo tính kiềm bằng dung dịch NaOH trong nước 8M và chiết bằng dietyl ete. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (0/100-5/95 AcOEt/hexan) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,2g, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 5,36 (2H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 6,89-6,94 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 11,7, 2,3 Hz).

Ví dụ so sánh 144

Metyl 2-{[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]hydrazono}-4-metoxy-3-oxobutanoat

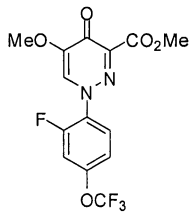


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri nitrit (1,9g, 28mmol) trong H_2O (10mL) vào dung dịch của 2-flo-4-(triflometoxy)anilin (4,6g, 24mmol) trong HCl 6M (24mL, 144mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (3,1mL, 24mmol) và natri axetat (12g, 144mmol) trong MeOH (50mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Kết tủa tạo thành được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,8g, hiệu suất 58%) dưới dạng các tinh thể màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,51 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,06-7,14 (2H, m), 7,59-7,68 (1H, m), 12,98 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 145

Metyl 1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

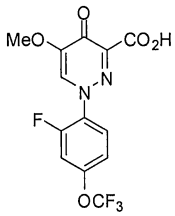


Dung dịch của metyl 2-{[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]hydrazono}-4-metoxy-3-oxobutanoat (3,8g, 11mmol) và N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal (9,5mL, 54mmol) trong toluen (60mL) được hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (10/90-100/0 AcOEt/hexan) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,4g, hiệu suất 86%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,17-7,25 (2H, m), 7,68-7,76 (2H, m).

Ví dụ so sánh 146

Axit 1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic



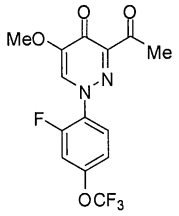
Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (14mL, 14mmol) vào dung dịch của metyl 1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (3,4g, 9,3mmol) trong THF (150mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được tạo tính axit bằng dung dịch HCl trong nước 1M và cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất

giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,2g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt :

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,88 (3H, s), 7,52-7,59 (1H, m), 7,86 (1H, dd, J = 10,8, 2,5 Hz), 7,97 (1H, t, J = 8,7 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,1 Hz), 14,83 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 147

3-Axetyl-1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on



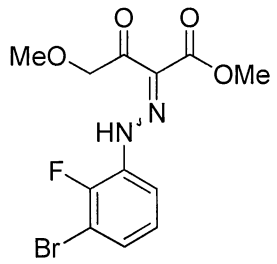
Bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (2,1g, 22mmol) và Et_3N(4,5mL, 32mmol) vào hỗn hợp gồm axit 1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (3,8g, 11mmol), HOBt (2,5g, 16mmol) và WSC (3,1g, 16mmol) trong DMF (50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (200mL) và chiết bằng AcOEt (250mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr trong THF 1M (18mL, 18mmol) vào dung dịch của cặn trong THF (100mL) ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M (50mL). Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,8g, hiệu suất 75%) dưới dạng dầu màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,68 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,18-7,25 (2H, m), 7,69-7,77 (2H, m).

Ví dụ so sánh 148

Metyl 2-[(3-brom-2-flophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat

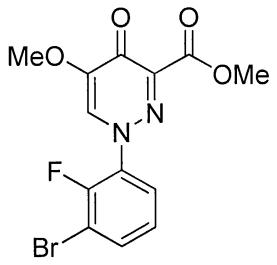


Bổ sung HCl/EtOAc 4M (62mL) vào dung dịch của tert-butyl (3-brom-2-flophenyl)carbamat (7,23g, 24,9mmol) trong EtOAc (125mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ và cô trong chân không. Cặn được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 6M (62mL). Bổ sung dung dịch của $NaNO_2$ (2,06g, 29,9mmol) trong nước (5mL) vào huyền phù ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung hỗn hợp nêu trên vào huyền phù của metyl 4-metoxy-3-oxobutanoat (3,22mL, 24,9mmol) và NaOAc (92,9g) trong EtOH (84mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 0 phút. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,36g, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,30 (3H, s), 3,75-3,94 (3H, m), 4,56-4,71 (2H, m), 7,15-7,34 (1H, m), 7,37-7,59 (1H, m), 7,63-7,80 (1H, m), 12,26 (1H, s).

Ví dụ so sánh 149

Metyl 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

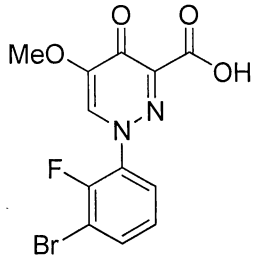


Hỗn hợp gồm metyl 2-[(3-brom-2-flophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat (5,36g, 15,4mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (54mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ và làm lạnh đến 0°C. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan và sấy khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,16g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,40 (1H, td, J = 8,1, 1,1 Hz), 7,75-7,84 (1H, m), 7,94 (1H, ddd, J = 8,1, 6,4, 1,7 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ví dụ so sánh 150

Axit 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic



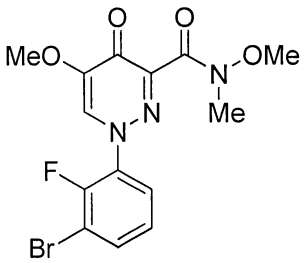
Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (23mL) vào huyền phù của metyl 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (4,16g, 11,7mmol) trong MeOH (46mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (23mL) vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở

nhiệt độ 50°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,76g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,87 (3H, s), 7,43 (1H, td, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,76-7,85 (1H, m), 7,98 (1H, ddd, J = 8,0, 6,5, 1,3 Hz), 8,86 (1H, s), 14,84 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 151

1-(3-Brom-2-flophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

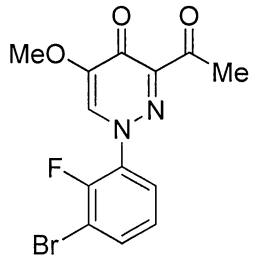


Hỗn hợp gồm axit 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxylic (3,76g, 11,0mmol) và CDI (1,95g, 12,1mmol) trong THF (38mL) được đun đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,60g, 16,4mmol) và i-Pr_2NEt (2,86mL, 16,4mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (EtOAc/MeOH = 100/0 đến 80/20) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,22g, >hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,25 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,39 (1H, td, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 8,2, 6,9, 1,5 Hz), 7,92 (1H, ddd, J = 8,0, 6,3, 1,5 Hz), 8,58 (1H, s).

Ví dụ so sánh 152

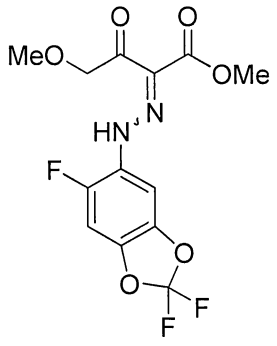
3-Axetyl-1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on



Bổ sung MeMgBr (1,0M trong THF, 16,4mL, 16,4mmol) vào dung dịch của 1-(3-brom-2-flophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (4,22g, 10,9mmol) trong THF (218mL) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/MeOH = 100/0 đến 50/50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,48g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 2,50 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,36-7,46 (1H, m), 7,77-7,85 (1H, m), 7,89-7,99 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ví dụ so sánh 153

Metyl 4-metoxy-3-oxo-2-[(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)hydrazono]butanoat

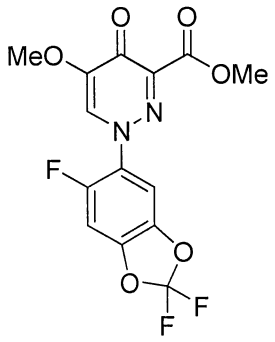


Bổ sung dung dịch của $NaNO_2$ (2,15g, 31,1mmol) trong nước (5,2mL) vào huyền phù của 2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-amin (4,95g, 25,9mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (25,9mL) ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nêu trên vào huyền phù của metyl 4-metoxy-3-oxobutanoat (3,35mL, 25,9mmol) và NaOAc (38,9g) trong EtOH (44mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối và $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,31g, 70% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu đỏ:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,66 (2H, s), 7,57-7,92 (2H, m), 12,32 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 154

Metyl 5-metoxy-4-oxo-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxylat



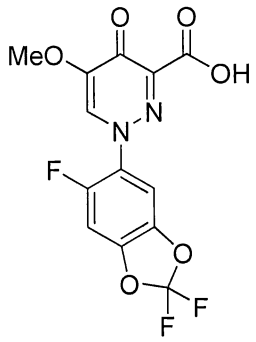
Hỗn hợp gồm metyl 4-metoxy-3-oxo-2-[(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)hydrazono]butanoat (6,31g, 18,1mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (63mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc =5 0/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30) và trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,53g,

hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,94 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,54 (1H, s).

Ví dụ so sánh 155

Axit 5-metoxy-4-oxo-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic

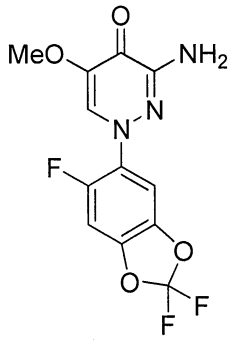


Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (8,5mL) vào huyền phù của metyl 5-metoxy-4-oxo-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (1,53g, 4,27mmol) trong MeOH (17mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (8,5mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,18g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,86 (3H, s), 7,98 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,79 (1H, s), 14,77 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 156

3-Amino-5-metoxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

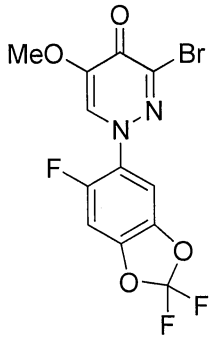


Hỗn hợp gồm axit 5-metoxy-4-oxo-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (1,18g, 3,42mmol), DPPA (1,10mL, 5,13mmol) và Et_3N (0,715mL, 5,13mmol) trong toluen (12mL) được đun đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 8M (4,3mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (704mg, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,73 (3H, s), 6,21 (2H, s), 7,85 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,33 (1H, s).

Ví dụ so sánh 157

3-Brom-5-metoxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



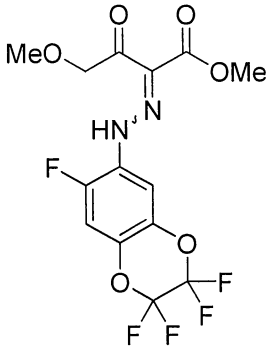
Bổ sung hỗn hợp gồm 3-amino-5-metoxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (200mg, 0,635mmol) trong DMF (4mL) vào hỗn hợp gồm

isoamyl nitrit (0,22mL, 1,65mmol) và $CuBr_2$ (0,17g, 0,762mmol) trong DMF (2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và nước muối, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (145mg, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 7,93 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ví dụ so sánh 158

Metyl 4-metoxy-3-oxo-2-[(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)hydrazono]butanoat



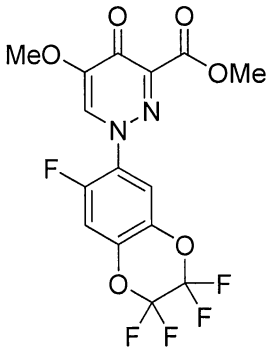
Bổ sung dung dịch của $NaNO_2$ (1,67g, 24,2mmol) trong nước (4mL) vào huyền phù của 2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-amin (4,87g, 20,2mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (20,2mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung dung dịch nêu trên vào huyền phù của metyl 4-metoxy-3-oxobutanoat (2,61mL, 20,2mmol) và NaOAc (30,3g) trong EtOH (34mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô

trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,84g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu đỏ:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,66-7,93 (2H, m), 12,16 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 159

Metyl 5-metoxy-4-oxo-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat



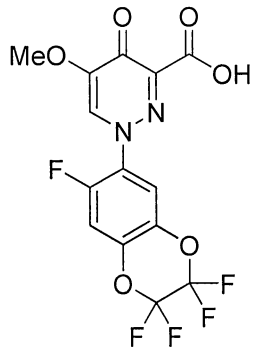
Hỗn hợp gồm metyl 4-metoxy-3-oxo-2-[(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)hydrazono]butanoat (6,84g, 17,2mmol) trong N,N-dimetyl-formamit dimetyl axetal (68mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, pha loãng bằng nước muối, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30) và trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 80/20 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,58g, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 8,01 (1H, d, J = 10,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,58 (1H, s).

Ví dụ so sánh 160

Axit 5-metoxy-4-oxo-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-

yl)-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic

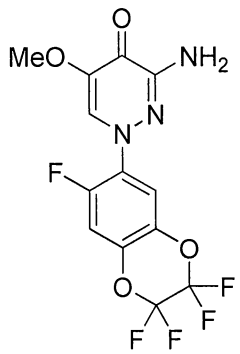


Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (13mL) vào dung dịch của metyl 5-metoxy-4-oxo-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (2,58g, 6,31mmol) trong MeOH (26mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (13mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,33g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,86 (3H, s), 8,06 (1H, d, J = 10,2 Hz), 8,17 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,82 (1H, s), 14,66 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 161

3-Amino-5-metoxy-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)pyridazin-4(1H)-on

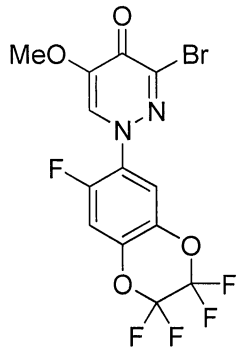


Hỗn hợp gồm axit 5-metoxy-4-oxo-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (2,33g, 5,91mmol), DPPA (1,90mL, 8,86mmol) và Et_3N (1,23mL, 8,86mmol) trong toluen (23mL) được đun đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 90 phút. Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 8M (7,4mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) và trên silica gel (hexan/EtOAc = 80/20 đến 0/100) và tán nhỏ bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,12g, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,73 (3H, s), 6,24 (2H, s), 7,92 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ví dụ so sánh 162

3-Brom-5-metoxy-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)pyridazin-4(1H)-on



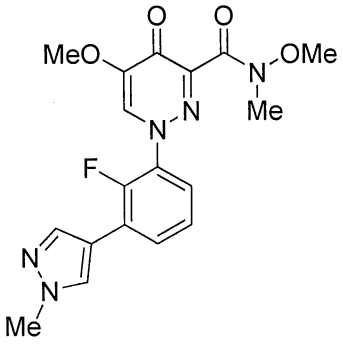
Bổ sung hỗn hợp gồm 3-amino-5-metoxy-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)pyridazin-4(1H)-on (500mg, 1,37mmol) trong DMF (2,5mL) vào hỗn hợp gồm isoamyl nitrit (0,473mL, 3,56mmol) và $CuBr_2$ (367mg, 1,64mmol) trong DMF (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2,5 giờ. Hỗn hợp

được pha loãng bằng nước và nước muối, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100) và kết tinh bằng EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (381mg, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 8,02 (1H, d, J = 10,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,63 (1H, s).

Ví dụ so sánh 163

1-[2-Flo-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



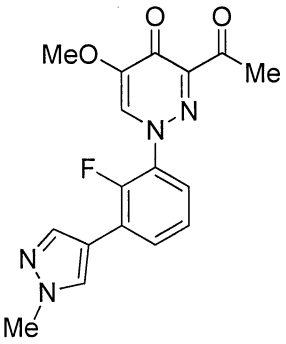
Hỗn hợp gồm 1-(3-brom-2-flophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (500mg, 1,29mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (295mg, 1,42mmol), Na_2CO_3 (302mg, 2,85mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (74,5mg, 0,0645mmol) trong DME (11,4mL) và nước (2,9mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 15 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (345mg, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 3,25 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,35-7,44 (1H, m), 7,50-7,59 (1H, m), 7,84-7,94 (1H, m), 7,97 (1H,

s), 8,23 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,58 (1H, s).

Ví dụ so sánh 164

3-Axetyl-1-[2-flo-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

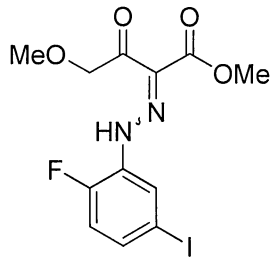


Bổ sung MeMgBr (1,0M trong THF, 2,67mL, 2,67mmol) vào dung dịch của 1-[2-flo-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxamit (345mg, 0,890mmol) trong THF (100mL) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 100 phút. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (243mg, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 2,51 (3H, brs), 3,81 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,38-7,46 (1H, m), 7,54-7,64 (1H, m), 7,86-7,95 (1H, m, J = 15,0, 1,7 Hz), 7,98 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,58 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ví dụ so sánh 165

Metyl 2-[(2-flo-5-iodophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat

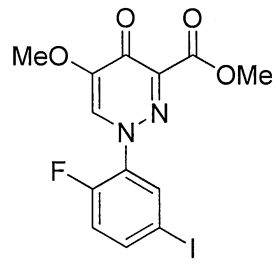


Bổ sung dung dịch của $NaNO_2$ (3,43g, 49,8mmol) trong nước (8,3mL) vào huyền phù của 2-flo-5-iodoanilin (9,83g, 41,5mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (83,0mL) ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nêu trên vào huyền phù của metyl 4-metoxy-3-oxobutanoat (5,37mL, 41,5mmol) và NaOAc (124g) trong EtOH (70mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này (14,2g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu đỏ:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 3,31 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,64 (2H, s), 7,03-7,41 (1H, m), 7,43-7,66 (1H, m), 7,85-8,07 (1H, m), 12,20 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 166

Metyl 1-(2-flo-5-iodophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat



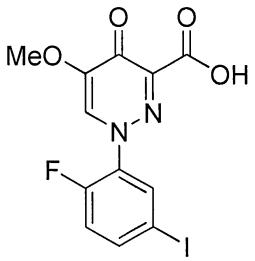
Hỗn hợp gồm metyl 2-[(2-flo-5-iodophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat (14,2g, 35,9mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (142mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ và làm lạnh đến 0°C. Các

kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan và sấy khô thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,3g, 78% hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,37 (1H, dd, J = 10,6, 8,7 Hz), 7,90-8,01 (1H, m), 8,14 (1H, dd, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,55 (1H, s).

Ví dụ so sánh 167

Axit 1-(2-Flo-5-iodophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic

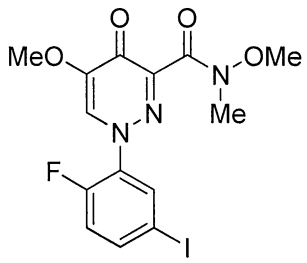


Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 1M (56mL) vào huyền phù của metyl 1-(2-flo-5-iodophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (11,3g, 28,1mmol) trong MeOH (112mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (56mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được cô trong chân không. Các kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,96g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 3,88 (3H, s), 7,42 (1H, dd, J = 10,6, 8,7 Hz), 8,00 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,85 (1H, s), 14,86 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 168

1-(2-Flo-5-iodophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

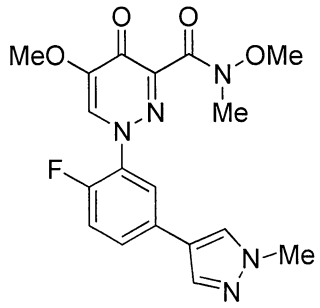


Hỗn hợp gồm axit 1-(2-flo-5-iodophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (9,96g, 25,5mmol) và CDI (4,55g, 28,1mmol) trong THF (200mL) được đun đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 30 phút và 50°C trong thời gian 90 phút. Bổ sung DMF (20mL) vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 70 phút. Bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (3,74g, 38,3mmol) và i-Pr_2NEt (6,67mL, 38,3mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, pha loãng bằng nước và dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 20/80 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 0/100) và tán nhỏ bằng MeOH/EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,11g, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 3,24 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,36 (1H, dd, J = 10,6, 8,7 Hz), 7,93 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 7,4, 2,1 Hz), 8,53 (1H, s).

Ví dụ so sánh 169

1-[2-Flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

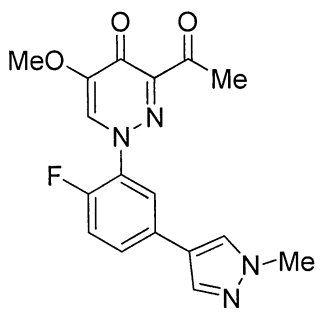


Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-5-iodophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (500mg, 1,15mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (264mg, 1,27mmol), Na_2CO_3 (268mg, 2,53mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (66,4mg, 0,0575mmol) trong DME (10,1mL) và nước (2,5mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 14 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, nước muối và dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa., chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 60/40) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (267mg, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 3,25 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,51 (1H, dd, J = 10,4, 8,9 Hz), 7,73-7,80 (1H, m), 7,89-7,97 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,58 (1H, s).

Ví dụ so sánh 170

3-Axetyl-1-[2-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

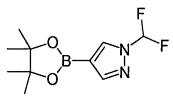


Bổ sung MeMgBr (1,0M trong THF, 2,06mL, 2,06mmol) vào hỗn hợp gồm 1-[2-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxamit (267mg, 0,687mmol) trong THF (80mL) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung MeMgBr (1,0M trong THF, 0,687mL, 0,687mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung MeMgBr (1,0M trong THF, 1,37mL, 1,37mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/MeOH = 100/0 đến 70/30) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (201mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 2,52 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,53 (1H, dd, J = 10,6, 8,7 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 7,92-8,00 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ví dụ so sánh 171

Pinacol este của axit 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-boronic



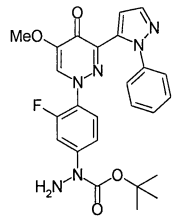
Huyền phù của pinacol este của axit 1H-pyrazol-4-boronic (5,16g, 26,6mmol), CF_2ClCO_2Na (4,86g, 31,9mmol), và 18-crown-6 (1,41g, 5,32mmol) trong CH_3CN (100mL) được hồi lưu trong thời gian 20 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt thu được

sản phẩm nêu ở đề mục này (3,03g, hiệu suất 47%) dưới dạng dầu màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,33 (12H, s), 7,22 (1H, t, J = 60,7 Hz), 7,89 (1H, s), 8,13 (1H, s).

Ví dụ so sánh 172

tert-Butyl 1-{3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl}hydrazincarboxylat

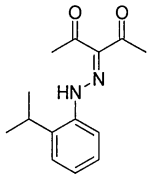


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (2,44g, 5,0mmol), tert-butyl carbazat (0,727g, 5,5mmol), CuI (0,0095g, 0,05mmol), 1,10-phenanthrolin (0,072g, 0,4mmol), và Cs_2CO_3 (2,28g, 7,0mmol) trong DMF (25mL) được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ 100°C dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt ba lần. Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,04g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 163-165°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,58 (9H, s), 3,90 (3H, s), 4,36 (2H, s), 6,31 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,28-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, dd, J = 2,3, 14,3 Hz), 7,78 (2H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{25}FN_6O_4$: C, 60,97; H, 5,12; N, 17,06. Phát hiện: C, 61,20; H, 5,13; N, 16,81.

Ví dụ so sánh 173

3-{[2-(1-Metyletyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

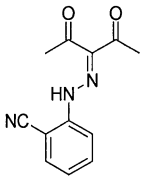


Bổ sung nhỏ giọt 2-(1-metyletyl)anilin (2,00g, 14,81mmol) vào dung dịch của 12mL axit phosphoric (85%) và 8mL axit nitơric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo natri nitrit (1,23g, 17,78mmol) trong 4mL nước ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch của kali axetat (4,35g, 44,43mmol) và axetylaxeton (1,92g, 19,25mmol) trong 80mL etanol và 20mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,98g, hiệu suất 27%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,34 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,52 (3H, s), 2,63 (3H, s), 3,12-3,21 (1H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,28-7,34 (2H, m), 7,77-8,00 (1H, m), 15,23 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 174

2-[2-(1-Axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]benzonitril

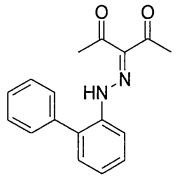


2-Aminobenzonitril (5,00g, 42,37mmol) được bổ sung vào dung dịch của 30mL axit phosphoric (85%) và 20mL axit nitơric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo natri nitrit (3,50g, 50,78mmol) trong 10mL nước được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch của kali axetat (12,45g, 127,11mmol) và axetylaxeton (5,51g, 55,08mmol) trong 80mL etanol và 48mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng

nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,00g, hiệu suất 41%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,50 (3H, s), 2,63 (3H, s), 7,21-7,25 (1H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 15,01 (1H, s).

Ví dụ so sánh 175

3-(Biphenyl-2-ylhydrazono)pentan-2,4-dion

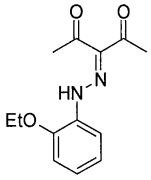


Bổ sung biphenyl-2-amin (500mg, 2,96mmol) vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (254mg, 3,55mmol) trong 1mL ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch của kali axetat (870mg, 8,88mmol) và axetylaxeton (385mg, 3,85mmol) trong 60mL etanol và 32mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (420mg, hiệu suất 51%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,51 (3H, s), 2,52 (3H, s), 7,29-7,60 (9H, m), 14,63 (1H, s).

Ví dụ so sánh 176

3-[(2-Etoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

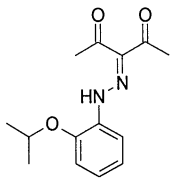


Bổ sung nhỏ giọt 2-etoxyanilin (2,00g, 14,60mmol) vào dung dịch của 12mL axit phosphoric (85%) và 8mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo natri nitrit (1,21g, 17,52mmol) trong 10mL nước ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch của kali axetat (4,29g, 43,80mmol) và axetylaxeton (1,90g, 18,98mmol) trong 60mL etanol và 25mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,00g, hiệu suất 55%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,57 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,53 (3H, s), 2,63 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,03-7,07 (1H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,74-7,84 (2H, m), 14,86 (1H, s).

Ví dụ so sánh 177

3-{[2-(1-Metyletoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



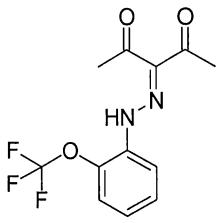
Bổ sung 2-(1-metyletoxy)anilin (1,00g, 6,62mmol) vào dung dịch của 6mL axit phosphoric (85%) và 4mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo nhỏ giọt natri nitrit (0,55g, 7,95mmol) trong 2mL nước ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch của kali axetat (1,95g, 19,86mmol) và axetylaxeton (0,86g, 8,61mmol) trong 40mL etanol và 10mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,53g, hiệu suất 30%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,28-1,41 (6H, m), 2,50 (3H, s), 2,63 (3H, s), 4,53-4,59 (1H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,77-7,79 (1H, m),

15,01 (1H, s).

Ví dụ so sánh 178

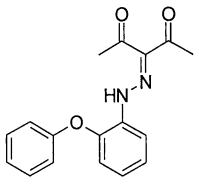
3-{[2-(Triflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



Bổ sung 2-(triflometoxy)anilin (1,00g, 5,64mmol) được bổ sung vào dung dịch của 6mL axit phosphoric (85%) và 4mL axit nitơric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo nhỏ giọt natri nitrit (389mg, 5,64mmol, 1,0 đương lượng) trong 2mL nước ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm kali axetat (1,66g, 16,92mmol) và axetylaxeton (564mg, 5,64mmol) trong 80mL etanol và 48mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,3g, hiệu suất 80%): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,54 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 14,86 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 179

3-[(2-Phenoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion



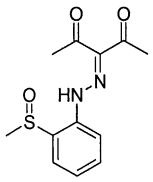
Bổ sung 2-phenoxyanilin (2,00g, 10,81mmol) vào dung dịch của 12mL axit phosphoric (85%) và 8mL axit nitơric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo nhỏ giọt natri nitrit (0,90g, 12,97mmol) trong 2mL nước ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được

khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm kali axetat (3,18g, 32,43mmol) và axetylaxeton (1,40g, 14,05mmol) trong 80mL etanol và 48mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,00g, hiệu suất 31%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,50 (3H, s), 2,63 (3H, s), 7,26-7,88 (9H, m), 14,91 (1H, s).

Ví dụ so sánh 180

3-{[2-(Metylsulfinyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

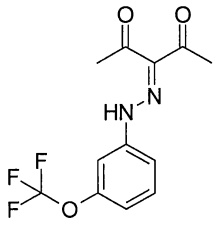


2-(Metylsulfinyl)anilin (0,50g, 3,22mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo natri nitrit (0,27g, 3,87mmol) trong 2mL nước nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm kali axetat (0,95g, 9,66mmol) và axetylaxeton (0,42g, 4,19mmol) trong 80mL etanol và 48mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,66g, hiệu suất 77%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,07 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,64 (3H, s), 7,29-7,87 (4H, m), 15,06 (1H, s).

Ví dụ so sánh 181

3-{[3-(Triflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

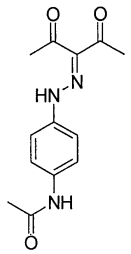


3-(Triflometoxy)anilin (1,00g, 5,64mmol) được bổ sung vào dung dịch của 6mL axit phosphoric (85%) và 4mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo natri nitrit (389mg, 5,64mmol) trong 2mL nước nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm kali axetat (1,66g, 16,92mmol) và axetylaxeton (564mg, 5,64mmol) trong 80mL etanol và 48mL nước vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,2g, hiệu suất 74%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,05-7,08 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 14,59 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 182

N-{4-[2-(1-Axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]phenyl}axetamit



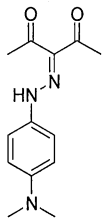
N-(4-Aminophenyl)axetamit (1000mg, 6,66mmol) được bổ sung vào dung dịch của 6mL axit phosphoric (85%) và 4mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit rắn (460mg, 6,66mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Miếng đá vụn (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của 2,4-pentandion (666mg, 6,66mmol) và kali axetat (40g) trong

etanol (400mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, và sau đó được bổ sung đến 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1400mg, hiệu suất 80%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,22 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,60 (3H, s), 7,22 (1H, brs), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 14,84 (1H, s).

Ví dụ so sánh 183

3-{[4-(Dimetylamino)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

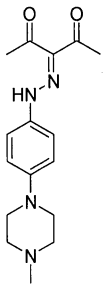


N,N-Dimetylbenzen-1,4-diamin (500mg, 3,67mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit (253mg, 3,67mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Miếng đá vụn (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của 2,4-pentandion (367mg, 3,67mmol) và kali axetat (20g) trong etanol (250mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, và sau đó được bổ sung đến 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (870mg, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,89 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,16 (3H, s), 7,77-7,83 (4H, m), 14,80 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 184

3-{[4-(4-Metylpiperazin-1-yl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

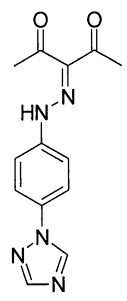


4-(4-Metylpiperazin-1-yl)anilin (1000mg, 5,24mmol) được bổ sung vào dung dịch của 6mL axit phosphoric (85%) và 4mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp đạt đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và natri nitrit (361mg, 5,24mmol) được bổ sung trong thời gian 10 phút. Miếng đá vụn (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của 2,4-pentandion (524mg, 5,24mmol) và kali axetat (30g) trong etanol (400mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, và sau đó được bổ sung đến 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (610mg, hiệu suất 39%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,40 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,10 (4H, t, J = 5,2 Hz), 3,25 (4H, t, J = 4,8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 7,6 Hz), 15,08 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 185

3-{[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

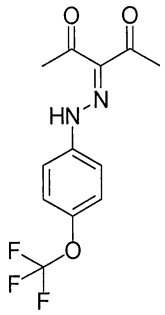


Bổ sung 4-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)anilin (500mg, 3,12mmol) vào dung dịch của 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6˚C. Khi hỗn hợp đạt đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6˚C và bổ sung natri nitrit (216mg, 3,12mmol) trong thời gian 10 phút. Miếng đá vụn (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của 2,4-pentandion (312mg, 3,12mmol) và kali axetat (20g) trong etanol (250mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, và sau đó bổ sung đến 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (600mg, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,54 (3H, s), 2,63 (3H, s), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,12 (1H, s), 8,54 (1H, s), 14,76 (1H, s).

Ví dụ so sánh 186

3-{[4-(Triflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



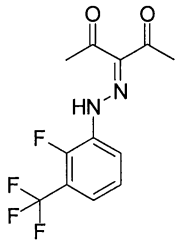
4-(Triflometoxy)anilin (1,00g, 6,9mmol) được bổ sung vào dung dịch của 6mL axit phosphoric (85%) và 4mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C, tiếp theo natri nitrit (0,601g, 8,7mmol, 1,2 đương lượng) trong 10mL nước nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm kali axetat (2,028g, 20,7mmol, 3,0 đương lượng) và axetylaxeton (0,8mL, 7,0mmol, 1,0 đương lượng) trong 20mL etanol vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút,

lọc, chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối và sấy khô sản phẩm thu được (1,58g, hiệu suất 88%), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 2H), 14,69 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 187

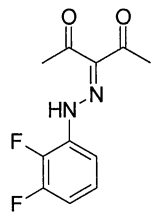
3-{[2-Flo-3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (462mg, 6,69mmol) trong 2,1mL nước vào dung dịch của 2-flo-3-(triflometyl)anilin (1,0g, 5,58mmol) trong 8mL axit axetic và 1,3mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung natri axetat (1,37g, 16,8mmol) và axetylaxeton (726mg, 7,26mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (900mg, hiệu suất 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 14,66 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 188

3-[(2,3-Diflophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

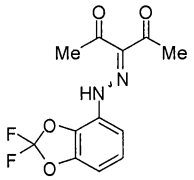


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (600mg, 9,3mmol) trong 2,7mL nước vào dung dịch của 2,3-difloanilin (1,0g, 7,75mmol) trong 11,1mL axit axetic và 1,69mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm natri axetat (1,78g, 21,7mmol, 3,0 đương lượng) và axetylaxeton (1g, 10mmol, 1,3 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (900mg, hiệu suất 48%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 14,64 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 189

3-[(2,2-Diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)hydrazono]pentan-2,4-dion



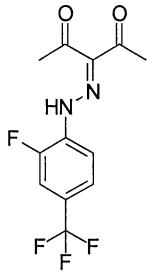
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của natri nitrit (0,96g, 14mmol) trong H_2O (5mL) vào dung dịch của 2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-amin (2,0g, 12mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (12mL, 72mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được bổ sung vào huyền phù của 2,4-pentandion (1,2mL, 12mmol) và natri axetat (5,9g, 72mmol) trong MeOH (20mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Kết tủa tạo thành được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và hòa tan trong AcOEt. Dung môi hữu cơ được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,0g, hiệu suất 90%) dưới dạng các tinh thể màu da cam:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,49 (3H, s), 2,63 (3H, s), 6,88 (1H, dd, J =

8,0, 1,1 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,5, 1,1 Hz), 14,56 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 190

3-{[2-Flo-4-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

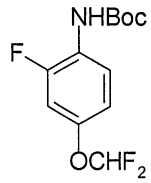


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (462mg, 6,69mmol) trong 2,1mL nước vào dung dịch của 2-flo-4-(triflometyl)anilin (1,0g, 5,58mmol) trong 8mL axit axetic và 1,3mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung natri axetat (1,37g, 16,8mmol, 3,0 đương lượng) và axetylaxeton (726mg, 7,26mmol, 1,3 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng , hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (720mg, hiệu suất 44%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 14,56 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 191

tert-Butyl [4-(diflometoxy)-2-flophenyl]carbamat



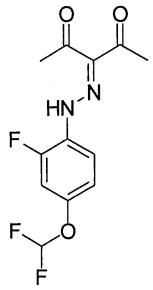
Dung dịch của axit 4-(diflometoxy)-2-flobenzoic (1g, 4,85mmol), DPPA (1,6g, 5,83mmol) và Et_3N (0,59g, 5,83mmol) trong 16mL t-BuOH được hồi lưu trong

thời gian 4 giờ, và sau đó cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (40mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel (ete dầu mỏ/AcOEt = 4/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (850mg, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,53 (s, 9H), 6,44 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H).

Ví dụ so sánh 192

3-{[4-(Diflometoxy)-2-flophenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



Dung dịch của tert-butyl [4-(diflometoxy)-2-flophenyl]carbamat (850mg, 3,07mmol) trong 300mL HCl trong AcOEt được khuấy qua đêm và cô dưới áp suất giảm.

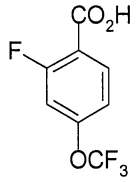
Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (239mg, 3,39mmol) trong 1,4mL nước vào dung dịch của cặn trong 5,5mL axit axetic và 0,9mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung natri axetat (703mg, 8,47mmol, 3,0 đương lượng) và axetylaxeton (367mg, 3,67mmol, 1,3 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (300mg, hiệu suất 37%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 6,51 (t, J = 72,8

Hz, 1H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,73-7,77 (m, 1H), 14,70 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 193

Axit 2-flo-4-(triflometoxy)benzoic

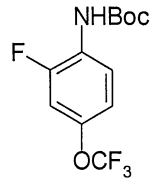


Dung dịch của 1-brom-2-flo-4-(triflometoxy)benzen (8g, 30,8mmol) trong 170mL THF được làm lạnh đến -40°C, và sau đó i-PrMgBr (0,4mol/L trong THF, 91mL) được phụt. Sau khi được khuấy trong thời gian 3 giờ, CO_2 được phụt trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M, tách. Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng ete dầu mỏ thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (6g, hiệu suất 87%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,05-7,12 (m, 2H), 8,10 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

Ví dụ so sánh 194

tert-Butyl [2-flo4-(triflometoxy)phenyl]carbamat



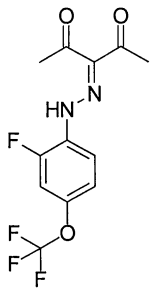
Dung dịch của axit 2-flo-4-(triflometoxy)benzoic (3g, 13,4mmol), DPPA (4,4g, 16,1mmol) và Et_3N (1,63g, 16,1mmol) trong 130mL t-BuOH được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (200mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silica gel (ete dầu mỏ/AcOEt = 4/1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2g, hiệu suất 50%) dưới

dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,27 (s, 9H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H).

Ví dụ so sánh 195

3-{[2-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion



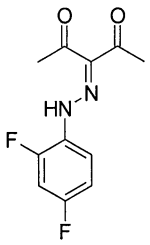
Dung dịch của tert-butyl [2-flo4-(triflometoxy)phenyl]carbamat (2g, 6,8mmol) trong 300mL HCl trong AcOEt được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 0°C và cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (507mg, 7,34mmol) trong 5mL nước vào dung dịch của cặn trong 20mL axit axetic và 3,5mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung natri axetat (1,5g, 18,3mmol, 3,0 đương lượng) và axetylaxeton (793mg, 7,93mmol, 1,3 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (920mg, Hiệu suất 50%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,78 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 14,65 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 196

3-[(2,4-Diflophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

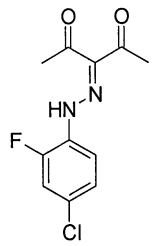


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (600mg, 9,3mmol) trong 2,7mL nước vào dung dịch của 2,4-difloanilin (1,0g, 7,75mmol) trong 11,1mL axit axetic và 1,69mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng hỗn hợp gồm natri axetat (1,78g, 21,7mmol) và axetylaxeton (1g, 10mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (550mg, hiệu suất 30%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,91-7,00 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H), 14,72 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 197

3-[(4-Clo-2-flophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion



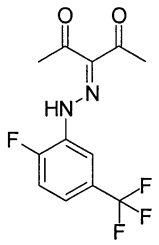
Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (568mg, 8,24mmol) trong 2,6mL nước vào dung dịch của 4-clo-2-floanilin (1g, 6,87mmol) trong 9,8mL axit axetic và 1,6mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung natri axetat (1,69g, 20,6mmol) và axetylaxeton (893mg, 8,93mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong thời gian 2 giờ, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1/1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1g, hiệu suất 57%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,49 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,69 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 14,64 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 198

3-{[2-Flo-5-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion

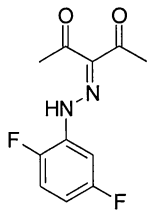


2-Flo-5-(triflometyl)anilin (2,00g, 15,6mmol) được bổ sung vào dung dịch của 15,6mL HOAc và 2,6mL HCl đặc, khuấy, tiếp theo natri nitrit (0,925g, 13,4mmol) trong 4mL nước nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 60 phút. Sau đó kali axetat (3,28g, 3,5mmol) và axetylaxeton (1,83mL, 14,5mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc. Kết tủa được hòa tan trong CH_2Cl_2, rửa bằng nước, sấy khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,06g, hiệu suất 64%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,53 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 7,26-6,30 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,99-8,01 (m, 1H), 14,62 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 199

3-[(2,5-Diflophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

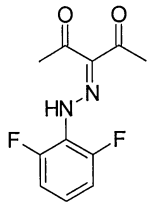


2,5-Difloanilin (2,10g, 15,5mmol) được bổ sung vào dung dịch của 21,6mL HOAc và 3,6mL HCl đặc, khuấy, tiếp theo natri nitrit (1,28g, 18,6mmol) trong 6mL nước nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 60 phút. Sau đó kali axetat (4,56g, 46,5mmol) và axetylaxeton (2,07mL, 20,15mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, lọc. Kết tủa được hòa tan trong CH_2Cl_2, rửa bằng nước, sấy khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô (4,00g, hiệu suất 67%), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 6,79-6,83 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 14,57 (s, 1H)

Ví dụ so sánh 200

3-[(2,6-Diflophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

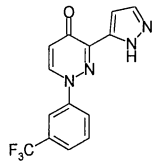


Bổ sung nhỏ giọt natri nitrit (600mg, 9,3mmol) trong 2,7mL nước vào dung dịch của 2,6-difloanilin (1,0g, 7,75mmol) trong 11,1mL axit axetic và 1,69mL dung dịch hydroclorua đặc ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung natri axetat (1,78g, 21,7mmol) và axetylaxeton (1g, 10mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, lọc, rửa bằng nước, EtOH/H_2O (1:1) và hexan, và sấy khô thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (400mg, hiệu suất 21%):

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,43 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 1H), 14,42 (s, 1H).

Ví dụ so sánh 201

3-(1H-Pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

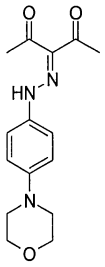


Dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (2,70g, 8mmol) và $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (1,94mL, 40mmol) trong MeOH (25mL) được hồi lưu qua đêm. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,969g, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 192-194°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,82 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,72-7,76 (2H, m), 7,83-7,89 (1H, m), 7,91-7,93 (1H, m), 8,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 12,85 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 307 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{14}H_9F_3N_4O$: C, 54,91; H, 2,96; N, 18,29. Phát hiện: C, 54,92; H, 2,99; N, 18,33.

Ví dụ so sánh 202

3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion

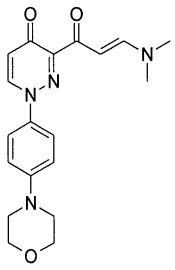


Bổ sung 4-morpholin-4-ylanilin (653mg, 3,67mmol) vào hỗn hợp gồm 3mL axit phosphoric (85%) và 2mL axit nitoric (65%) ở nhiệt độ -6°C. Khi hỗn hợp thu được đạt đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm lạnh đến -6°C và bổ sung natri nitrit (253mg, 3,67mmol) trong thời gian 10 phút. Miếng đá vụn (50g) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù của 2,4-pentandion (367mg, 3,67mmol) và kali axetat (20g) trong etanol (250mL). Dung dịch được khuấy trong thời gian 15 phút, và sau đó bổ sung vào 250mL dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (870mg, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,50 (3H, s), 2,61 (3H, s), 3,15-3,18 (4H, m), 3,80-3,83 (4H, m), 6,98-7,03 (2H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 14,37 (1H, s).

Ví dụ so sánh 203

3-[3-(Dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on



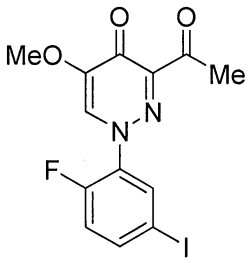
3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (500mg, 1,73mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-Dimetylformamit dimetyl axetal. Hỗn hợp được

hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh chế thêm:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,85-2,90 (3H, m), 3,10-3,14 (3H, m), 3,18-3,21 (4H, m), 3,85-3,88 (4H, m), 5,63-5,66 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94-6,96 (2H, m), 7,45-7,48 (2H, m), 7,72 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ so sánh 204

3-Axetyl-1-(2-flo-5-iodophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

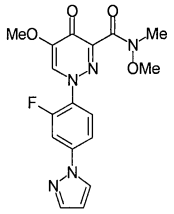


Bổ sung MeMgBr (1,0M trong THF, 20,0mL, 20,0mmol) vào hỗn hợp gồm 1-(2-flo-5-iodophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (4,33g, 10,0mmol) trong THF (1,0 L) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng EtOAc, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/EtOAc = 50/50 đến 0/100 và EtOAc/MeOH = 100/0 đến 0/100) và tán nhỏ bằng EtOAc/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,58g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 2,50 (3H, s), 3,80 (3H, s), 7,38 (1H, dd, J = 11,0, 8,7 Hz), 7,95 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 7,2, 2,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ví dụ so sánh 205

1-[2-Flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxamit

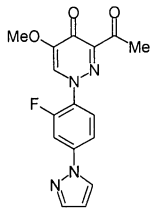


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (1,73g, 4mmol), pyrazol (0,408g, 6mmol), Cu_2O (0,057g, 0,4mmol), salixylaldoxym (0,219g, 1,6mmol), và Cs_2CO_3 (2,60g, 8mmol) trong CH_3CN (8mL) được hồi lưu trong thời gian 6 giờ dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ $MeOH/H_2O$ thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,370g, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 187-189°C;

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,40 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,55 (1H, dd, J = 1,5, 2,3 Hz), 7,60 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,71-7,77 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,6 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{17}H_{16}FN_5O_4$: C, 54,69; H, 4,32; N, 18,76. Phát hiện: C, 54,58; H, 4,40; N, 18,67.

Ví dụ so sánh 206

3-Axetyl-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

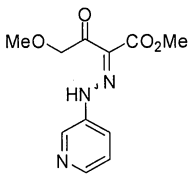


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (dung dịch trong THF 1M, 2,8mL, 2,8mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của 1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (351mg, 0,94mmol) trong THF (100mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (223mg, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 159-161°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,69 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,56 (1H, dd, J = 1,5, 2,3 Hz), 7,64 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,71-7,79 (4H, m), 7,99 (1H, d, J = 2,6 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{16}H_{13}FN_4O_3$: C, 58,54; H, 3,99; N, 17,07. Phát hiện: C, 58,42; H, 4,01; N, 16,98.

Ví dụ so sánh 207

Metyl 4-metoxy-3-oxo-2-(pyridin-3-ylhydrazono)butanoat



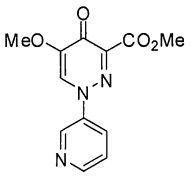
Dung dịch của 3-aminopyridin (20g, 210mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (200mL, 1200mmol) được làm lạnh bằng bể nước đá. Bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch dung dịch của natri nitrit (18g, 260mmol) trong nước (40mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 phút, hỗn hợp được bổ sung vào hỗn

hợp gồm natri axetat (130g, 1300mmol) và metyl 4-metoxyaxetoaxetat (28mL, 210mmol) trong EtOH (300mL) và nước (150mL) ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (150mL), chiết bằng AcOEt (500mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa (300mL x 3) và nước muối (300mL), sấy khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (52g, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu màu nâu:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,50 (3H x 1/2, s), 3,51 (3H x 1/2, s), 3,89 (3H x 1/2, s), 3,93 (3H x 1/2, s), 4,67 (2H x 1/2, s), 4,70 (2H x 1/2, s), 7,35-7,43 (1H, m), 7,67-7,74 (1H x 1/2, m), 7,84-7,91 (1H x 1/2, m), 8,41-8,49 (1H, m), 8,64-8,71 (1H, m), 12,90 (1H x 1/2, s), 14,76 (1H x 1/2, brs).

Ví dụ so sánh 208

Metyl 5-metoxy-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

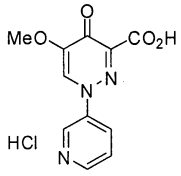


Hỗn hợp gồm metyl 4-metoxy-3-oxo-2-(pyridin-3-ylhydrazono)butanoat (52g, 210mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (80mL, 600mmol) được hồi lưu trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các tinh thể tạo thành được gom bằng cách lọc và rửa bằng AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (35g, hiệu suất 64%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,98 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,48-7,54 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,04 (1H, ddd, J = 8,4, 2,6, 1,5 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ví dụ so sánh 209

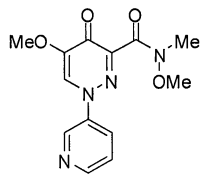
Hydroclorua của axit 5-metoxy-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic



Dung dịch của metyl 5-metoxy-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (2,0g, 7,7mmol) trong dung dịch HCl trong nước 6M (20mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,1g, hiệu suất 95%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,98 (3H, s), 7,78 (1H, dd, J = 8,7, 4,5 Hz), 8,36-8,42 (1H, m), 8,79 (1H, dd, J = 4,5, 1,1 Hz), 9,02 (1H, s), 9,15 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ví dụ so sánh 210

N,5-Dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



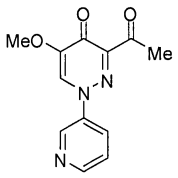
Hỗn hợp gồm hydroclorua của axit 5-metoxy-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (1,0g, 3,5mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,52g, 5,3mmol), TEA (1,5mL, 11mmol) và O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluronium tetrafloborat (1,2g, 3,9mmol) trong DMF (15mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt. Kết tủa được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel bazơ (0/100-20/80 MeOH/AcOEt) thu được sản phẩm nêu ở đề

mục này (0,81g, hiệu suất 79%) dưới dạng các tinh thể màu trắng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,41 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,48 (1H, dd, J = 8,3, 4,5 Hz), 7,97 (1H, s), 8,00-8,05 (1H, m), 8,67 (1H, dd, J = 4,5, 1,3 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ví dụ so sánh 211

3-Axetyl-5-metoxy-1-pyridin-3-ylpyridazin-4(1H)-on

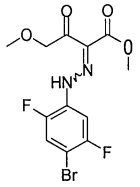


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr trong THF 1M (3,0mL, 3,0mmol) vào dung dịch của N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (0,40g, 1,4mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp được dập tắt bằng nước (0,5mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được chia thành $CHCl_3$ (25mL) và nước muối. Lớp nước được chiết bằng $CHCl_3$ (25mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,21g, hiệu suất 62%) dưới dạng các tinh thể màu vàng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,70 (3H, s), 3,97 (3H, s), 7,49-7,56 (1H, m), 7,95 (1H, s), 8,01-8,08 (1H, m), 8,72 (1H, dd, J = 4,7, 1,3 Hz), 8,95 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ví dụ so sánh 212

Metyl 2-[(4-brom-2,5-diflophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat

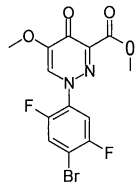


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (7,9g, 115mmol) trong H_2O (20mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 4-brom-2,5-difloanilin (20g, 96mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (96mL, 576mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (12,4mL, 96mmol) và NaOAc (34g, 576mmol) trong MeOH (165mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô ở nhiệt độ trong phòng thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (37g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu đỏ:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,34 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,70 (1H, dd, J = 9,7, 7,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 10,6, 6,1 Hz), 12,16 (1H, s).

Ví dụ so sánh 213

Metyl 1-(4-brom-2,5-diflophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

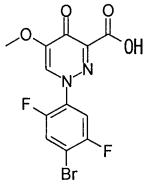


Dung dịch của metyl 2-[(4-brom-2,5-diflophenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat (33g, 90mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (72mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung MeOH và silica gel vào cặn. Hỗn hợp được chưng cất và tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/0 đến 0/1) và sau đó AcOEt/MeOH (4/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (27,9g, hiệu suất 83%) dưới dạng gôm màu nâu:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 8,01 (1H, dd, J = 8,7, 6,8 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 9,8, 6,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 376 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 214

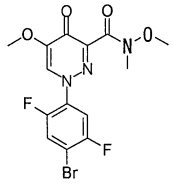
Axit 1-(4-brom-2,5-diflophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic



Dung dịch của metyl 1-(4-brom-2,5-diflophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxylat (25g, 68mmol) và dung dịch NaOH trong nước 2M (68mL) trong EtOH (68mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất và thu được dung dịch trong nước được tạo tính axit bằng dung dịch HCl trong nước 6M (12mL). Kết tủa được gom bằng cách lọc và azeotroped bằng toluen thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (25g, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu nâu: LC-MS (ESI) m/z 376 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 215

1-(4-Brom-2,5-diflophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

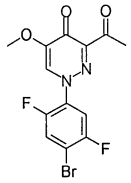


Hỗn hợp gồm axit 1-(4-brom-2,5-diflophenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (25g, 83mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (8,9g, 91mmol), HOBt (12g, 91mmol), trietylamin (24mL,

174mmol) và WSC (17g, 91mmol) trong DMF (160mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng Hexan/AcOEt (1/0 đến 0/1) và sau đó AcOEt/MeOH (10/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (11g, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng: LC-MS (ESI) m/z 405 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 216

3-Axetyl-1-(4-brom-2,5-diflophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

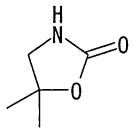


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của 1-(4-brom-2,5-diflophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (5,0g, 12mmol) trong THF (100mL) vào MeMgBr (1,0M trong THF, 50mL, 50mmol) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M (70mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,6g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,50 (3H, s), 3,80 (3H, s), 8,03 (1H, dd, J = 8,9, 6,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 10,0, 6,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 360 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 217

5,5-Dimetyl-1,3-oxazolidin-2-on

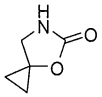


Hỗn hợp gồm 1-amino-2-metylpropan-2-ol (1,03g, 11,6mmol) và CDI (1,87g, 11,6mmol) trong THF (40mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Sau khi chưng cất dung môi, cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel (AcOEt/ hexan = 25%-100%) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,13g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn không màu:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,48 (6H, s), 3,35 (2H, s), 5,86 (1H, brs)

Ví dụ so sánh 218

4-Oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-5-on

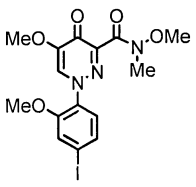


Dung dịch của 1-(aminometyl)xyclopropanol (0,58g, 6,7mmol) và CDI (1,1g, 6,7mmol) trong THF (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (25/75-70/30 AcOEt/hexan) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,42g, hiệu suất 56%) dưới dạng các tinh thể màu trắng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,68-0,75 (2H, m), 1,20-1,27 (2H, m), 3,68 (2H, s), 5,48 (1H, brs).

Ví dụ so sánh 219

1-(4-Iodo-2-metoxyphenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (24,8g, 360mmol) trong H_2O (75mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 2-flo-4-iodoanilin (71,1g, 300mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (300mL). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (43,8g, 300mmol) và NaOAc (147,6g, 1,8mol) trong MeOH (600mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, sấy khô trong không khí qua đêm. Dung dịch của sản phẩm trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (450mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng hexan/AcOEt (1/1). Các sản phẩm thu được (54g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bổ sung dung dịch NaOH trong nước 10% (200mL) vào huyền phù của các sản phẩm (54g) trong THF/MeOH (1/1, 400mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Bổ sung 10% dung dịch HCl trong nước (200mL) vào huyền phù ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Các kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng $^{i}Pr_2O$. Các sản phẩm thu được (45g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

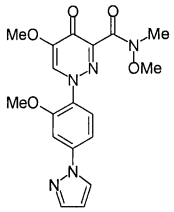
Hỗn hợp gồm các sản phẩm (45g), N-metoxymetanamin hydroclorua (12,4g, 127mmol), HOBt (18,7g, 138mmol), WSC (26,5g, 138mmol) và Et_3N (48,2mL, 346mmol) trong DMF (500mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được chia thành AcOEt và H_2O, và lớp hữu cơ được rửa bằng NaCl dung dịch trong nước, sấy khô trên Na_2SO_4 và chưng cất. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (AcOEt/MeOH = 100/0 đến 95/5) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32,7g, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng và 1-(2-flo-4-iodophenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

(10g, hiệu suất 6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,38 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,89 (3H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,77 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 446 $[M + H]^+$..

Ví dụ so sánh 220

N,5-Dimetoxy-1-[2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



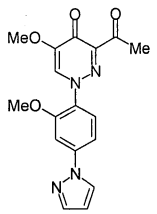
Huyền phù của 1-(4-iodo-2-metoxyphenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (10,7g, 24mmol), pyrazol (1,63g, 24mmol), Cu_2O (0,343g, 2,4mmol), salixylaldoxym (1,32g, 9,6mmol), và Cs_2CO_3 (15,6g, 48mmol) trong CH_3CN (100mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt/THF (1/0-0/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (6,32g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,39 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,99 (3H, s), 6,53 (1H, dd, J = 1,9, 2,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,84 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ so sánh 221

3-Axetyl-5-metoxy-1-[2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]pyridazin-4(1H)-

on

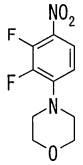


Bổ sung nhỏ giọt MeMgBr (dung dịch trong THF 1M, 50mL, 50mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của N,5-dimetoxy-1-[2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (6,32g, 16,4mmol) trong THF (100mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,53g, hiệu suất 27%) dưới dạng các tinh thể hình lăng kính màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 193-196°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,69 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,00 (3H, s), 6,54 (1H, dd, J = 1,9, 2,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77-7,78 (2H, m), 8,00 (1H, d, J = 2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{17}H_{16}N_4O_4$: C, 59,99; H, 4,74; N, 16,46. Phát hiện: C, 59,68; H, 5,00; N, 16,26.

Ví dụ so sánh 222

4-(2,3-Diflo-4-nitrophenyl)morpholin



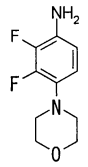
Hỗn hợp gồm 1,2,3-triflo-4-nitrobenzen (4,0mL, 35mmol), morpholin (3,1mL, 35mmol), và K_2CO_3 (4,8g, 35mmol) trong DMSO (35mL) được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (11,5g, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,09-3,51 (4H, m), 3,58-4,08 (4H, m), 6,98 (1H, ddd, J = 9,8, 8,1, 2,1 Hz), 7,94 (1H, ddd, J = 9,9, 8,0, 2,1 Hz). LC-MS (ESI) m/z 245 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 223

2,3-Diflo-4-morpholin-4-ylanilin

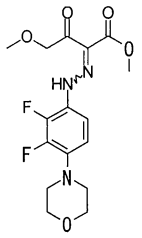


Hỗn hợp gồm 4-(2,3-diflo-4-nitrophenyl)morpholin (11,5g, 47mmol) và Pd-C 10% (ướt 50%, 1,2g) trong EtOH (150mL) được hydro hóa trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ ^{i}Pr$_2$O/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (8,7g, hiệu suất 86%) dưới dạng bột màu đỏ nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,77-2,95 (4H, m), 3,60-3,79 (4H, m), 5,07 (2H, s), 6,49 (1H, td, J = 9,0, 1,9 Hz), 6,62 (1H, td, J = 8,9, 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 215 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 224

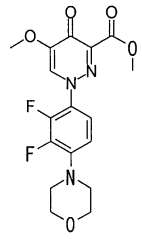
Metyl 2-[(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (3,4g, 49mmol) trong H_2O (10mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 2,3-diflo-4-morpholin-4-ylanilin (8,7g, 41mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (41mL, 244mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (5,2mL, 41mmol) và NaOAc (14,3g, 244mmol) trong MeOH (40mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng dung dịch NaOH trong nước 1M (200mL). Kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô ở nhiệt độ trong phòng thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,7g, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu đỏ: LC-MS (ESI) m/z 372 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 225

Metyl 1-(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxylat

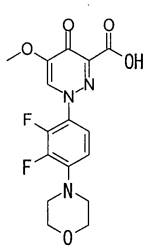


Dung dịch của metyl 2-[(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat (4,7g, 13mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 80 phút. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng $^iPr_2O$ thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,1g, hiệu suất 84%) dưới dạng bột màu nâu:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,13 (4H, dt, J = 4,4, 2,5 Hz), 3,49-4,05 (10H, m), 7,03 (1H, td, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,51 (1H, td, J = 8,5, 2,3 Hz), 8,53 (1H, d, J = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 382 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 226

Axit 1-(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxylic

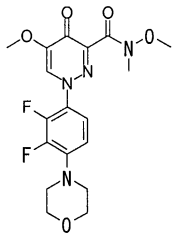


Dung dịch của metyl 1-(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (4,1g, 11mmol) và dung dịch NaOH trong nước 2M (11mL, 22mmol) trong EtOH (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Vào hỗn hợp được bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (21mL). Kết tủa được gom bằng cách lọc và sấy khô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,8g, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,06-3,23 (4H, m), 3,66-3,82 (4H, m), 3,88 (3H, s), 6,84-7,27 (1H, m), 7,36-7,74 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 1,1 Hz), 14,95 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 368 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 227

1-(2,3-Diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

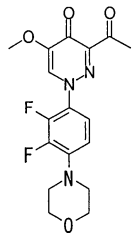


Hỗn hợp gồm axit 1-(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (3,8g, 10mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,1g, 11mmol), HOBt (1,5g, 11mmol), trietylamin (2,9mL, 21mmol) và WSC (2,2g, 11mmol) trong DMF (20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (3,3g, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,05-3,18 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,68-4,02 (7H, m), 7,03 (1H, td, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,27-7,81 (1H, m), 8,50 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 411 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 228

3-Axetyl-1-(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on



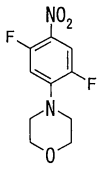
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của 1-(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (1,1g, 2,6mmol) trong THF (25mL) vào MeMgBr (1,0M trong THF, 11mL, 11mmol) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M (11mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng AcOEt, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất

giảm. Cặn được tái kết tinh từ $^{i}Pr_2O$/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (870mg, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,49 (3H, s), 2,90-3,28 (4H, m), 3,64-4,01 (7H, m), 7,05 (1H, td, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,53 (1H, td, J = 8,6, 2,5 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 366 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 229

4-(2,5-Diflo-4-nitrophenyl)morpholin

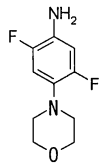


Hỗn hợp gồm 1,2,4-triflo-5-nitrobenzen (4,0mL, 35mmol), morpholin (3,1mL, 35mmol), và K_2CO_3 (4,8g, 35mmol) trong DMSO (35mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt và rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (10g, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,15-3,49 (4H, m), 3,50-3,90 (4H, m), 7,13 (1H, dd, J = 14,3, 7,5 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 13,6, 7,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 245 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 230

2,5-Diflo-4-morpholin-4-ylanilin



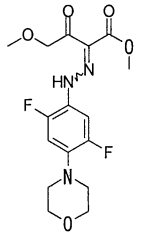
Hỗn hợp gồm 4-(2,5-diflo-4-nitrophenyl)morpholin (11g, 44mmol) và Pd-C

10% (ướt 50%, 1,1g) trong EtOH (150mL) được hydro hóa trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng xelit, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ $^{i}Pr_2O$/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (8,6g, hiệu suất 91%) dưới dạng bột màu đỏ nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,66-2,95 (4H, m), 3,56-3,83 (4H, m), 5,00 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 13,8, 8,5 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 12,8, 8,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 215 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 231

Metyl 2-[(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat

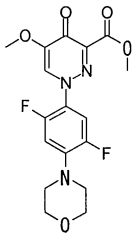


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của $NaNO_2$ (3,3g, 48mmol) trong H_2O (10mL) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp gồm 2,5-diflo-4-morpholin-4-ylanilin (8,6g, 40mmol) và dung dịch HCl trong nước 6M (40mL, 240mmol). Sau khi khuấy trong thời gian 15 phút, dung dịch trong nước thu được được bổ sung vào huyền phù của metyl 4-metoxyaxetoaxetat (5,2mL, 40mmol) và NaOAc (14g, 240mmol) trong MeOH (40mL) được làm lạnh từ trước ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng dung dịch NaOH trong nước 1M (200mL). Kết tủa được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và sấy khô ở nhiệt độ trong phòng thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (9,51g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu đỏ: LC-MS (ESI) m/z 372 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 232

Metyl 1-(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydro-

pyridazin-3-carboxylat

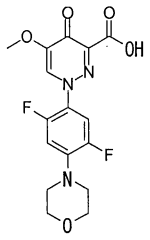


Dung dịch của metyl 2-[(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]-4-metoxy-3-oxobutanoat (2,8g, 7,5mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (18mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 80 phút. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, kết tủa được gom bằng cách lọc và rửa bằng $^{i}Pr_2O$ thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,7g, hiệu suất 95%) dưới dạng bột màu nâu:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,12 (4H, dt, J = 4,4, 2,5 Hz), 3,48-4,31 (10H, m), 7,18 (1H, dd, J = 12,5, 7,6 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 12,5, 7,2 Hz), 8,50 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 382 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 233

Axit 1-(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3-carboxylic



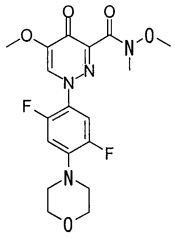
Dung dịch của metyl 1-(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat (2,7g, 7,1mmol) và dung dịch NaOH trong nước 2M (7,2mL, 14,4mmol) trong EtOH (14mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung dung dịch HCl trong nước 1M (14mL) vào hỗn hợp. Kết tủa được gom bằng cách lọc và sấy khô dưới áp suất giảm thu được

sản phẩm nêu ở đề mục này (2,5g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,00-3,24 (4H, m), 3,67-3,82 (4H, m), 3,88 (3H, s), 7,23 (1H, dd, J = 12,7, 7,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 12,8, 7,2 Hz), 8,83 (1H, d, J = 1,1 Hz), 14,95 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 368 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 234

1-(2,5-Diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

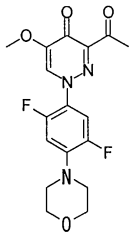


Hỗn hợp gồm axit 1-(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylic (2,5g, 6,8mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,73g, 7,5mmol), HOBt (1,0g, 7,5mmol), trietylamin (2,0mL, 14mmol) và WSC (1,4g, 7,5mmol) trong DMF (28mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$ và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,6g, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,01-3,19 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,62-3,91 (7H, m), 7,17 (1H, dd, J = 12,7, 7,7 Hz), 7,62-7,82 (1H, m), 8,48 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 411 $[M + H]^+$.

Ví dụ so sánh 235

3-Axetyl-1-(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

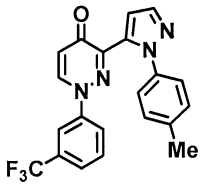


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch của 1-(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-N,5-dimetoxy-N-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (0,51g, 1,2mmol) trong THF (40mL) vào MeMgBr (1,0M trong THF, 5,0mL, 5,0mmol) ở nhiệt độ -78°C dưới N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl trong nước 1M (5,0mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng AcOEt, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt/MeOH (10/0 đến 10/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (340mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,49 (3H, s), 2,91-3,21 (4H, m), 3,54-3,89 (7H, m), 7,19 (1H, dd, J = 12,7, 7,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 12,8, 7,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 366 $[M + H]^+$.

Ví dụ 1

3-[1-(4-Metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



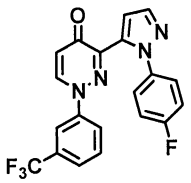
Bổ sung 4-metylphenylhydrazin hydroclorua (237mg, 1,5mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (337mg, 1,0mmol) trong etanol (100mL).

Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(4-metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (108mg, 27%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,33 (s, 3H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 397,15.; điểm nóng chảy 164-165°C.

Ví dụ 2

3-[1-(4-Flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

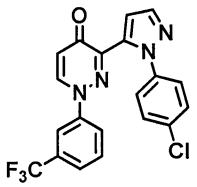


Bổ sung 4-flophenylhydrazin hydroclorua (244mg, 1,5mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (337mg, 1,0mmol) trong etanol (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(4-flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (119mg, 30%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 3H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,68(d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 401,14.; điểm nóng chảy 130-131°C.

Ví dụ 3

3-[1-(4-Clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

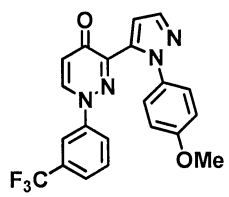


Bổ sung 4-clophenylhydrazin hydroclorua (269mg, 1,5mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (337mg, 1,0mmol) trong etanol (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (126mg, 30%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,57 (m, 2H), 7,68 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 417,08.; điểm nóng chảy 166-167°C.

Ví dụ 4

3-[1-(4-Metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



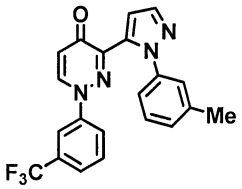
Bổ sung 4-metoxyphenylhydrazin hydroclorua (262mg, 1,5mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-

(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (337mg, 1,0mmol) trong etanol (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (154mg, 37%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,76 (s, 3H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 413,16. ; điểm nóng chảy 173-174°C.

Ví dụ 5

3-[1-(3-Metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



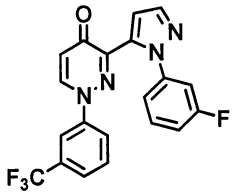
Bổ sung 3-metylphenylhydrazin hydroclorua (237mg, 1,5mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (337mg, 1,0mmol) trong etanol (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(3-metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (84mg, 21%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,31 (s, 3H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H),

7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 397,18.; điểm nóng chảy 142-143°C.

Ví dụ 6

3-[1-(3-Flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



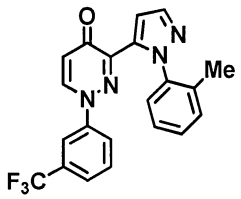
Bổ sung 3-flophenylhydrazin hydroclorua (488mg, 3,0mmol) và Et_3N (0,56mL, 4,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (674mg, 2,0mmol) trong etanol (200mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(3-flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (201mg, 25%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (q, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 401,14.; điểm nóng chảy 104-105°C.

Ví dụ 7

3-[1-(2-Metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-

4(1H)-on

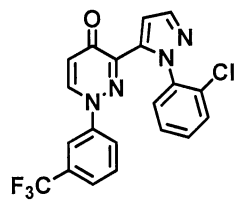


Bổ sung 2-metylphenylhydrazin hydroclorua (237mg, 1,5mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (337mg, 1,0mmol) trong etanol (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(2-metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (85mg, 21%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,92 (s, 3H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 397,11.; điểm nóng chảy 126-127°C.

Ví dụ 8

3-[1-(2-Clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



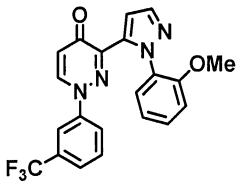
Bổ sung 2-clophenylhydrazin hydroclorua (538mg, 3,0mmol) và Et_3N

(0,56mL, 4,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (674mg, 2,0mmol) trong etanol (200mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(2-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (280mg, 34%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61-7,48 (m, 7H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 417,08.; điểm nóng chảy 139-140°C.

Ví dụ 9

3-[1-(2-Metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



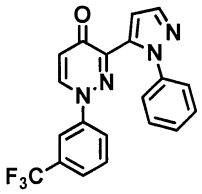
Bổ sung 2-metoxyphenylhydrazin hydroclorua (262mg, 1,5mmol) và Et_3N (0,28mL, 2,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (337mg, 1,0mmol) trong etanol (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-[1-(2-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (78mg, 19%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,46 (s, 3H), 6,69 (d, J = 8Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (t, J =

8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 413,16.; điểm nóng chảy 146-147°C.

Ví dụ 10

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

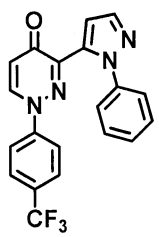


Bổ sung phenylhydrazin (163mg, 1,5mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (337mg, 1,0mmol) trong etanol (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ, và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế sắc ký tạo ra 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on dưới dạng chất rắn màu ghi (55mg, 15%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 6H), 7,51 (s, 1H), 7,61 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 8 Hz, 1H). LC-MS (MH^+) 383,15.; điểm nóng chảy 156-157°C.

Ví dụ 11

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



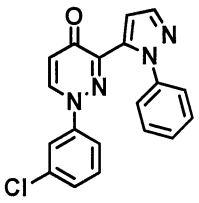
Bổ sung phenylhydrazin (345mg, 3,20mmol) vào dung dịch của 3-[3-

(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 718mg, 2,13mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[4-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (100mg, 12% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.422 phút; Tính toán MS: 382, Phát hiện MS: 383 (M^++H).; điểm nóng chảy 237-238°C.

Ví dụ 12

1-(3-Clophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



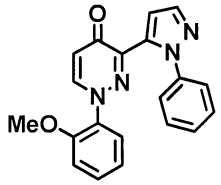
Bổ sung phenylhydrazin (306mg, 2,84mmol) vào dung dịch của 1-(3-clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 573mg, 1,89mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(3-clophenyl)-3-(1-phenyl-1H-

pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (125mg, 19% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,71-6,74 (m, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,39-7,49 (m, 6H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.150 phút; Tính toán MS: 348, Phát hiện MS: 349 (M^++H).; điểm nóng chảy 146-147°C.

Ví dụ 13

1-(2-Metoxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



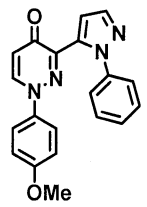
Bổ sung phenylhydrazin (347mg, 3,21mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 639mg, 2,14mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(2-metoxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (35mg, 5% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,82 (s, 3H), 6,37 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 6H), 7,76 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 10,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này

trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.589 phút; Tính toán MS: 344, Phát hiện MS: 345 (M^++H).; điểm nóng chảy 153-154°C.

Ví dụ 14

1-(4-Metoxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

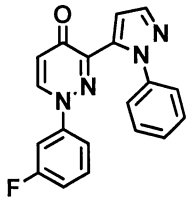


Bổ sung phenylhydrazin (347mg, 3,21mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 640mg, 2,14mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(4-metoxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (127mg, 17% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,81 (s, 3H), 6,67-6,76 (m, 5H), 7,38-7,44 (m, 6H), 7,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.639 phút; Tính toán MS: 344, Phát hiện MS: 345 (M^++H).; điểm nóng chảy 179-180°C.

Ví dụ 15

1-(3-Flophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

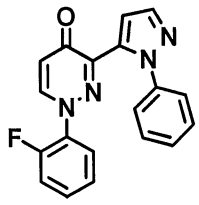


Bổ sung phenylhydrazin (474mg, 4,39mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on (thô, 840mg, 2,93mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(3-flophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (169mg, 17% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,36-6,41 (m, 1H), 6,68-6,75 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.834 phút; Tính toán MS: 332, Phát hiện MS: 333 (M^++H).; điểm nóng chảy 170-171°C.

Ví dụ 16

1-(2-Flophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



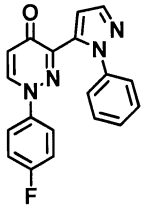
Bổ sung phenylhydrazin (438mg, 4,10mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 776mg, 2,70mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4

giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(2-flophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (278mg, 31% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,39-6,46 (m, 1H), 6,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,27-7,46 (m, 7H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,8, 2,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.634 phút; Tính toán MS: 332, Phát hiện MS: 333 (M^++H).; điểm nóng chảy 124-125°C.

Ví dụ 17

1-(4-Flophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

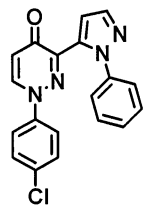


Bổ sung phenylhydrazin (474mg, 4,39mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-flophenyl)pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 840mg, 2,93mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(4-flophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (260mg, 27% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.779 phút; Tính toán MS: 332, Phát hiện MS: 333 (M^++H).; điểm nóng chảy 252-253°C.

Ví dụ 18

1-(4-Clophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

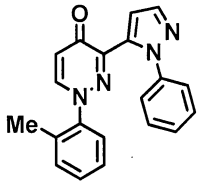


Bổ sung phenylhydrazin (408mg, 3,78mmol) vào dung dịch của 1-(4-clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on (thô, 764mg, 2,52mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(4-clophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (70mg, 8% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,68-6,73 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 6,9, 2,4 Hz, 2H), 7,38-7,46 (m, 6H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.180 phút; Tính toán MS: 348, Phát hiện MS: 349 (M^++H).; điểm nóng chảy 219-220°C.

Ví dụ 19

1-(2-Metylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

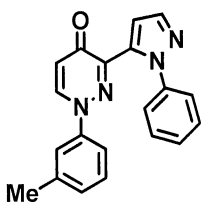


Bổ sung phenylhydrazin (744mg, 6,89mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (thô, 1298mg, 4,59mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(2-metylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (180mg, 12% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,01 (s, 3H), 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 7H), 7,79-7,83 (m, 2H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.679 phút; Tính toán MS: 328, Phát hiện MS: 329 (M^++H).; điểm nóng chảy 120-121°C.

Ví dụ 20

1-(3-Metylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



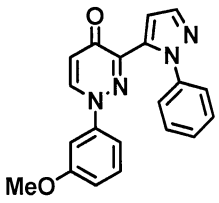
Bổ sung phenylhydrazin (370mg, 3,44mmol) vào dung dịch của 3-[3-

(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (thô, 650mg, 2,29mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(3-metylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (55mg, 7% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,32 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,72-6,74 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 6H), 7,81 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.972 phút; Tính toán MS: 328, Phát hiện MS: 329 (M^++H).; điểm nóng chảy 115-116°C.

Ví dụ 21

1-(3-Metoxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



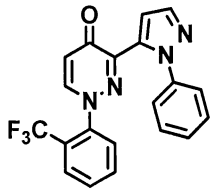
Bổ sung phenylhydrazin (347mg, 3,21mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(3-metoxyphenyl)pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 640mg, 2,14mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(3-metoxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (106mg, 14% cho hai bước) dưới dạng chất rắn

màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,76 (s, 3H), 6,46 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,43 (m, 6H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.753 phút; Tính toán MS: 344, Phát hiện MS: 345 (M^++H).; điểm nóng chảy 110-111°C.

Ví dụ 22

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[2-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



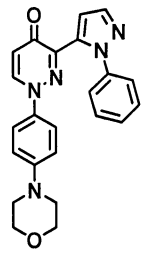
Bổ sung phenylhydrazin (377mg, 3,50mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[2-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 785mg, 2,33mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[2-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (105mg, 12% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97-7,00 (m, 1H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,57-7,60 (m, 2H), 7,75-7,81 (m, 3H); LCMS (pha động: từ 70% nước và CH_3CN 30% đến nước 5% và CH_3CN 95% trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.896 phút; Tính toán MS:

382, Phát hiện MS: 383 (M^++H).; điểm nóng chảy 145-146°C.

Ví dụ 23

1-(4-Morpholin-4-ylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

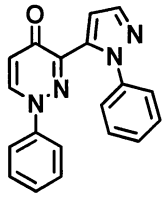


Bổ sung phenylhydrazin (504mg, 4,67mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (thô, 1100mg, 3,11mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(4-morpholin-4-ylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (95mg, 8% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,19 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,71-6,79 (m, 5H), 7,40-7,48 (m, 6H), 7,82 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz,1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.391 phút; Tính toán MS: 399, Phát hiện MS: 400 (M^++H).; điểm nóng chảy 205-206°C.

Ví dụ 24

1-Phenyl-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

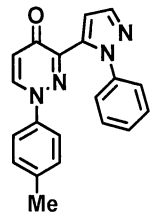


Bổ sung vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-phenyl-pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 620mg, 2,30mmol) trong 20mL metanol được bổ sung phenylhydrazin (996mg, 9,22mmol). Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-phenyl-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (50mg, hiệu suất 7% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 3H), 7,40-7,47 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.548 phút; Tính toán MS: 314, Phát hiện MS: 315 (M^++H).; điểm nóng chảy 179-180°C.

Ví dụ 25

1-(4-Metylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



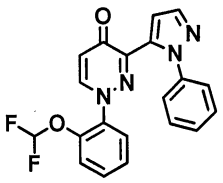
Bổ sung phenylhydrazin (916mg, 8,48mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-metylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (thô, 600mg, 2,12mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và

cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(4-metylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (50mg, 7% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,34 (s, 3H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.789 phút; Tính toán MS: 328, Phát hiện MS: 329 (M^++H).; điểm nóng chảy 182-183°C.

Ví dụ 26

1-[2-(Diflometoxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



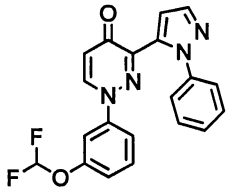
Bổ sung phenylhydrazin (800mg, 7,40mmol) vào dung dịch của 1-[2-(diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 622mg, 1,85mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-[2-(diflometoxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (30mg, 4% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,38 (t, J = 72,0 Hz, 1H), 6,57-6,60 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 6H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha

động: từ 80% nước và 20% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.317 phút; Tính toán MS: 380, Phát hiện MS: 381 (M^++H).; điểm nóng chảy 123-124°C.

Ví dụ 27

1-[3-(Diflometoxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

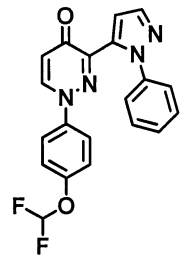


Bổ sung phenylhydrazin (480mg, 4,44mmol) vào dung dịch của 1-[3-(diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on (thô, 993mg, 2,96mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-[3-(diflometoxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (160mg, 14% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,31 (s, 0,25*1H), 6,49 (s, 0,5*1H), 6,62 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 0,25*1H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (dq, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72-7,48 (m, 6H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.027 phút; Tính toán MS: 380, Phát hiện MS: 381 (M^++H).; điểm nóng chảy 159-160°C.

Ví dụ 28

1-[4-(Diflometoxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

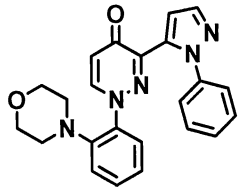


Bổ sung phenylhydrazin (360mg, 3,33mmol) vào dung dịch của 1-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 747mg, 2,22mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-[4-(diflometoxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (190mg, 22% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,35 (s, 0,25*1H), 6,54 (s, 0,5*1H), 6,72 (s, 0,25*1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,42-7,51 (m, 6H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.007 phút; Tính toán MS: 380, Phát hiện MS: 381 (M^++H).; điểm nóng chảy 175-176°C.

Ví dụ 29

1-(2-Morpholin-4-ylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

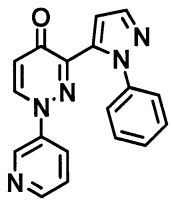


Bổ sung phenylhydrazin (400mg, 3,69mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(2-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (thô, 870mg, 2,46mmol) 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(2-morpholin-4-ylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (50mg, 5% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,73 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,70 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 6,45 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 6H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.641 phút; Tính toán MS: 399, Phát hiện MS: 400 (M^++H).; điểm nóng chảy 200-201°C.

Ví dụ 30

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-pyridin-3-ylpyridazin-4(1H)-on



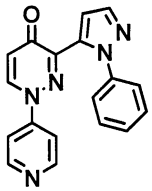
Bổ sung phenylhydrazin (423mg, 3,92mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-pyridin-3-ylpyridazin-4(1H)-on (cặn thô 260mg, 0,98mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong

nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-pyridin-3-ylpyridazin-4(1H)-on (60mg, 19% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,39-7,50 (m, 6H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.872 phút; Tính toán MS: 315, Phát hiện MS: 316 (M^++H).; điểm nóng chảy 176-177°C.

Ví dụ 31

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-pyridin-4-ylpyridazin-4(1H)-on



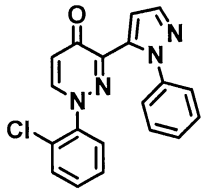
Bổ sung phenylhydrazin (253mg, 2,34mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-pyridin-4-ylpyridazin-4(1H)-on (cặn thô 158mg, 0,58mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-pyridin-4-ylpyridazin-4(1H)-on (30mg, 16% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,72-6,75 (m, 3H), 7,31-7,52 (m, 6H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,50-8,52 (m, 2H); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết

>95%, thời gian giữ = 2.850 phút; Tính toán MS: 315, Phát hiện MS: 316 (M^++H).; điểm nóng chảy 202-203°C.

Ví dụ 32

1-(2-Clophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

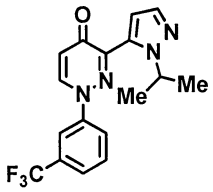


Bổ sung phenylhydrazin (907mg, 8,40mmol) vào dung dịch của 1-(2-clophenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on (thô, 636mg, 2,10mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(2-clophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (60mg, 8% cho hai bước) dưới dạng gel màu đỏ.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,27-7,40 (m, 6H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.662 phút; Tính toán MS: 348, Phát hiện MS: 349 (M^++H).; điểm nóng chảy 138-139°C.

Ví dụ 33

3-[1-(1-Metyletyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

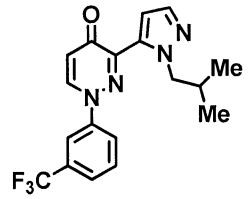


Bổ sung isopropylhydrazin hydroclorua (246mg, 2,2mmol) và Et_3N (0,41mL, 3,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (500mg, 1,5mmol) trong etanol (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1N, chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/AcOEt = 10/90 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/i-Pr_2O thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (323mg, 63%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 4,84 - 5,07 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,04 - 8,13 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H). LC-MS (M^+) 348,55.; điểm nóng chảy 183-184°C.

Ví dụ 34

3-[1-(2-Metylpropyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



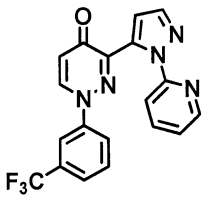
Bổ sung 2-metylpropylhydrazin hydroclorua (274mg, 2,2mmol) và Et_3N (0,41mL, 3,0mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (500mg, 1,5mmol) trong etanol (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được pha

loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1N, chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/AcOEt = 10/90 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/i-Pr_2O thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (289mg, 54%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (d, J = 6,8 Hz, 6 H), 2,12 (dt, J = 13,6, 6,8 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,74 - 7,93 (m, 2 H), 7,98 - 8,26 (m, 2 H), 8,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H). LC-MS (M^+) 362,77.; điểm nóng chảy 120-121°C.

Ví dụ 35

3-(1-Pyridin-2-yl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



Bổ sung 2-hydrazinpyridin (388mg, 3,6mmol) và Et_3N (0,66mL, 4,7mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (800mg, 2,4mmol) trong etanol (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, cô trong chân không, tinh chế bằng HPLC và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (460mg, 51%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,57 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,18 - 7,42 (m, 1 H), 7,60 - 8,10 (m, 7 H), 8,21 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) . LC-MS (M^+) 383,82.; điểm nóng chảy 189-190°C.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các

điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: Sepax HP-C18 (30 × 50 mm S-10μm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

Gradient: 0 phút (A/B = 90/10) → 1,20 phút (A/B = 90/10) → 4,75 phút (A/B = 0/100) → 7,80 phút (A/B = 0/100) →7,90 phút (A/B = 90/10) → 9,00 phút (A/B = 90/10)

Tốc độ chảy: 70mL/phút

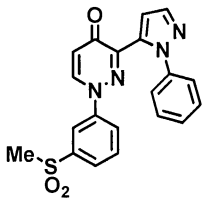
Bộ phát hiện: UV 220nm

Nồng độ: 80mg/mL

Dung tích phụt: 1250μL

Ví dụ 36

1-[3-(Metylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



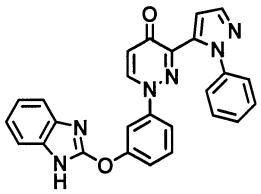
Hỗn hợp gồm 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on và 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,727g, 2,02mmol) trong axit axetic (25mL, 80% trong nước) được xử lý bằng kali permanganat (0,500g, 3,16mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ. Sau thời điểm này, phản ứng được cô trực tiếp để loại bỏ axit axetic và được trung hòa bằng natri bicacbonat bão hòa đến độ pH = 7. Sau khi chiết bằng etyl axetat (3 × 100mL),

các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký nhanh (silica, metylen clorua đến 94:6 metylen clorua : metanol), sau đó kết tinh từ metanol và hai bước tinh chế sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế thu được 1-[3-(metylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,062g, 8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,26 (s, 3H), 6,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 393 $[M + H]^+$; điểm nóng chảy 199-200°C.

Ví dụ 37

1-[3-(1H-Benzimidazol-2-yloxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

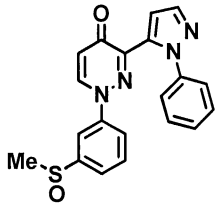


Hỗn hợp gồm 1-(3-hydroxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,113g, 0,342mmol) và 2-clobenzimidazol (0,075g, 0,49mmol) trong Et_3N (1mL) được bịt kín và khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 14 giờ và sau đó ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 64 giờ. Sau thời điểm này, phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50mL), rửa bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (40mL), và sau đó bằng natri hydroxyt 2N (3 × 20mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký nhanh (silica, metylen clorua đến 1:19 metanol/metylen clorua) thu được 1-[3-(1H-benzimidazol-2-yloxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (33mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,12–7,19 (m, 4H), 7,25–7,34 (m, 5H), 7,37–7,46 (m, 3H), 7,47 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 12,43 (s, 1H); APCI MS m/z 447 $[M + H]^+$; điểm nóng chảy 149-150°C.

Ví dụ 38

1-[3-(Metylsulfinyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

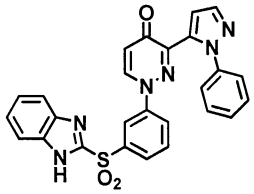


Hỗn hợp gồm 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on và 1-[3-(metylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,180g, 0,50mmol), natri bicacbonat (0,168g, 2,0mmol) trong metylen clorua (8mL) được xử lý bằng axit 3-cloperoxybenzoic (0,140g, 77%, 0,62mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 2 giờ. Sau thời điểm này, phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua (20mL), dập tắt bằng natri thiosulfat (10%, 30mL) và chiết bằng metylen clorua (2 × 20mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký nhanh (silica, metylen clorua đến 1:10 metanol/metylen clorua), tiếp theo sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế thu được 1-[3-(metylsulfinyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (84mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,85 (s, 3H), 6,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91-7,93 (m, 2H), 8,00 (dt, J = 8,9, 1,1 Hz, 1H), 8,11-8,12 (m, 1H), 8,60 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 377 $[M + H]^+$.

Ví dụ 39

1-[3-(1H-Benzimidazol-2-ylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

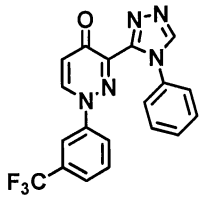


Dung dịch của hỗn hợp gồm 1-[3-(1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on và 1-[3-(1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,312g, 0,68mmol), axit 3-cloperbenzoic (0,327g chất rắn tinh khiết 77%, 1,46mmol) và natri bicacbonat (0,227g, 2,70mmol) trong diclometan (20mL) được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời điểm đó, phản ứng được pha loãng bằng diclometan (40mL) và dập tắt bằng dung dịch natri bisulfit bão hòa (50mL). Lớp hữu cơ được tách và lớp nước chiết bằng diclometan (2 × 60mL) và etyl axetat (2 × 50mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$) và cô. Sản phẩm cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, metylen clorua đến 95:5 diclometan/metanol), sau đó kết tinh từ metanol và sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) pha ngược điều chế thu được 1-[3-(1H-benzimidazol-2-ylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,005g, 2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 6H), 7,44 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,64-7,75 (m, 3H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 14,17 (br s, 1H); ESI MS m/z 495 [M + H]$^+$; điểm nóng chảy 160-161°C.

Ví dụ 40

3-(4-Phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

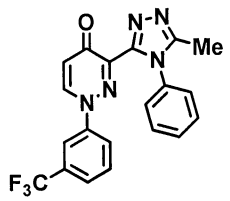


Dung dịch của 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carbohydrazit (0,2g, 0,67mmol) và N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (0,09mL, 0,67mmol) trong axetonitril (2mL) được đun ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 45 phút. Sau thời điểm đó, bổ sung axit axetic (2mL) và anilin (0,06mL, 0,66mmol) và nhiệt độ được nâng lên đến nhiệt độ 125°C trong 2 giờ nữa. Trong thời gian này, axetonitril để được cất loại. Phản ứng sau đó được cô thành cặn tối màu và sản phẩm cặn tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, etyl axetat đến 4:1 etyl axetat /metanol) thu được 3-(4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (0,137g, 53%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt that được tái kết tinh khi để yên.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30-7,41 (2H, m), 7,41-7,52 (3H, m), 7,57-7,72 (4H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,43 (1H, s); APCI MS m/z 384 $[C_{19}H_{12}F_3N_5O + H]^+$; điểm nóng chảy 103-104°C.

Ví dụ 41

3-(5-Metyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

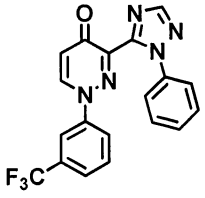


Dung dịch của 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carbohydrazit (0,207g, 0,69mmol) và N,N-dimetylaxetamit dimetylaxetal (0,1mL, 0,68mmol) trong axetonitril (2mL) được đun ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau thời điểm đó, bổ sung axit axetic (2mL) và anilin (0,06mL, 0,66mmol) và nhiệt độ được nâng lên đến nhiệt độ 125°C trong nữa 2 giờ. Trong thời gian này, axetonitril để được cất loại. Phản ứng sau đó được cô thành cặn màu tối và sản phẩm cặn tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, etyl axetat đến 4:1 etyl axetat /metanol) thu được chất rắn màu vàng that được tái kết tinh từ etyl axetat/hexans thu được 3-(5-metyl-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (0,126g, 46%) dưới dạng các tinh thể màu vàng sáng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,40 (s, 3H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,56-7,71 (m, 4H), 8,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H); APCI MS m/z 398 $[M + H]^+$; điểm nóng chảy 191-192°C.

Ví dụ 42

3-(1-Phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



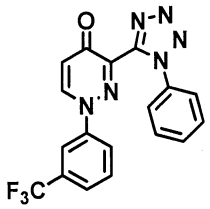
Dung dịch của N-[(dimetylamino)metyliden]-4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit (0,119g, 0,35mmol) trong axit axetic (5,0mL) được xử lý bằng phenyl hydrazin (0,070mL, 0,71mmol). Dung dịch thu được được đun dưới điều kiện đun vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 phút. Sau thời điểm đó phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sản phẩm cặn tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel,

etyl axetat đến 85:15 etyl axetat/metanol) thu được chất rắn không màu, chất rắn này được tái kết tinh từ etyl axetat/hexan thu được 0,126g (46%) 3-(1-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on dưới dạng các tinh thể không màu.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,56-7,70 (m, 2H), 8,17-8,31 (m, 2H); APCI MS m/z 384 $[M + H]^+$; điểm nóng chảy 167-168°C.

Ví dụ 43

3-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



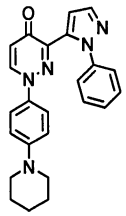
Dung dịch của 3-[1H-benzotriazol-1-yl(phenylimino)metyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,094g, 0,20mmol), natri azit (0,030g, 0,46mmol), và tetrabutylamoni bromua (0,015g, 0,047mmol) trong metylen clorua (5mL) và nước (5mL) được xử lý bằng axit trifloaxetic (0,040mL, 0,52mmol) và khuấy 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau thời điểm đó, lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng metylen clorua (3 × 25mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch HCl bão hòa trong nước (50mL), sấy khô ($MgSO_4$), và cô. Sản phẩm cặn tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, 80:20 hexan/etyl axetat thành etyl axetat) thu được chất rắn màu trắng tuyền that được tái kết tinh từ etyl axetat/hexan thu được 0,034g (56%) 3-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on dưới dạng các tinh thể không màu.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43-7,59 (m,

5H), 7,59-7,75 (m, 4H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H); APCI MS m/z 385 $[M + H]^+$; điểm nóng chảy 172-173°C.

Ví dụ 44

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(4-piperidin-1-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on

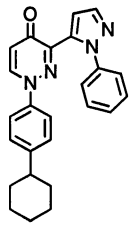


Bổ sung phenylhydrazin (858mg, 7,94mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-piperidin-1-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 700mg, 1,99mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(4-piperidin-1-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (30mg, 4% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,51-1,60 (m, 2H), 1,67-1,70 (m, 4H), 3,18 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 6,65-6,70 (m, 3H), 6,74-6,77 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 5H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.532 phút; Tính toán MS: 397, Phát hiện MS: 398 (M^++H).

Ví dụ 45

1-(4-Xyclohexylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

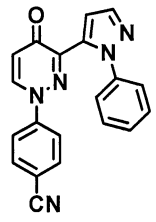


Bổ sung phenylhydrazin (615mg, 5,70mmol) vào dung dịch của 1-(4-xyclohexylphenyl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]pyridazin-4(1H)-on (thô, 500mg, 1,42mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-(4-xyclohexylphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (170mg, 30% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,23-1,44 (m, 5H), 1,75-1,84 (m, 5H), 2,47-2,53 (m, 1H), 6,69-6,73 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38-7,49 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 40% nước và 60% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.358 phút; Tính toán MS: 396, Phát hiện MS: 397 (M^++H).

Ví dụ 46

4-[4-Oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]benzonitril



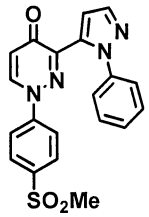
Bổ sung phenylhydrazin (500mg, 4,62mmol) vào dung dịch của 4-{3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-4-oxopyridazin-1(4H)-yl}benzonitril (thô, 340mg, 1,16mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và

cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 4-[4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]benzonitril (18mg, 4% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40-7,52 (m, 5H), 7,57 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 80% nước và 20% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.077 phút; Tính toán MS: 339, Phát hiện MS: 340 (M^++H).

Ví dụ 47

1-[4-(Metylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

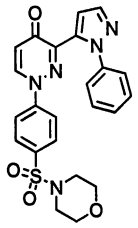


Bổ sung phenylhydrazin (765mg, 7,08mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(metylsulfonyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 615mg, 1,77mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (42mg, 6% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,26 (s, 3H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,84-7,89 (m, 3H), 8,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >90%, thời gian giữ = 3.102 phút; Tính toán MS: 392, Phát hiện MS: 393 (M^++H).

Ví dụ 48

1-[4-(Morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



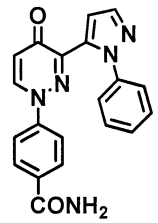
Bổ sung phenylhydrazin (367mg, 3,40mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (cặn thô 355mg, 0,85mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-[4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (60mg, 15% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 2H), 7,39-7,48 (m, 6H), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 80% nước và 20% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh

khiết >95%, thời gian giữ = 3.035 phút; Tính toán MS: 463, Phát hiện MS: 464 (M^++H).

Ví dụ 49

4-[4-Oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]benzamit

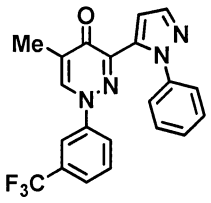


Bổ sung phenylhydrazin (946mg, 8,76mmol) vào dung dịch của 4-{3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-4-oxopyridazin-1(4H)-yl}benzamit (cặn thô 682mg, 2,19mmol) trong 20mL metanol. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1N và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 4-[4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]benzamit (50mg, 6% cho hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,26 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 5H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.663 phút; Tính toán MS: 357, Phát hiện MS: 358 (M^++H).

Ví dụ 50

5-Metyl-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

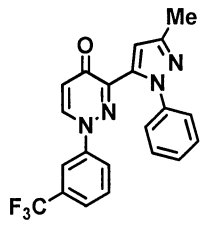


Lò vi sóng chứa 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-metyl-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,215g, 0,61mmol) và phenylhydrazin (0,24mL, 2,44mmol) trong axit axetic (3mL) được đun ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 phút. Nguyên liệu thô được cô và hòa tan trong etyl axetat (20mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (3 x 10mL), sấy khô (Na_2SO_4), lọc và cô tạo ra một cặn thô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel; 35:65 etyl axetat/hexan thành etyl axetat) tạo ra 5-metyl-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,0545g, 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng tuyền.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,06 (s, 3H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 6H), 7,52 (s, 1H), 7,59 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H) 9,00 (s, 1H); APCI MS m/z 397 $[M+H]^+$; điểm nóng chảy 147-150°C.

Ví dụ 51

3-(3-Metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



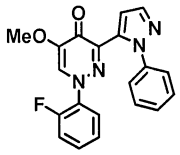
Dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)but-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (0,270g, 0,77mmol) và phenyl hydrazin (0,200mL, 2,0mmol) trong axit axetic (5,0mL) được đun dưới các điều kiện vi sóng ở nhiệt độ 120°C

trong thời gian 10 phút. Sau thời điểm này, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trên silica gel. Sản phẩm cặn tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, 50:50 etyl axetat/hexan trên etyl axetat) để tách hai chất đồng phân, tiếp theo sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) pha ngược điều chế và kết tinh từ dietyl ete thu được 3-(3-metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (0,048g, 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,42 (s, 3H), 6,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,30-7,49 (m, 6H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H); APCI MS m/z 397 $[M + H]^+$; điểm nóng chảy 167-168°C.

Ví dụ 52

1-(2-Flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Dung dịch của 3-axetyl-1-(2-flophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (1,89g, 7,2mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (20mL) được hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm.

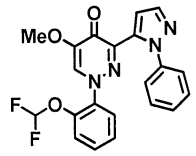
Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (2,34mL, 21,6mmol) trong AcOH (20mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa liên tiếp bằng dung dịch HCl trong nước 1M, dung dịch NaOH trong nước 1M, và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/2) và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,53g, hiệu suất

59%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 163-165°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,90 (3H, s), 6,43 (1H, dt, J = 1,5, 7,9 Hz), 6,98-7,04 (1H, m), 7,18 (1H, ddd, J = 1,1, 8,3, 11,3 Hz), 7,28-7,46 (7H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 363 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{15}FN_4O_2$: C, 66,29; H, 4,17; N, 15,46. Phát hiện: C, 66,09; H, 4,22; N, 15,42.

Ví dụ 53

1-[2-(Diflometoxy)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

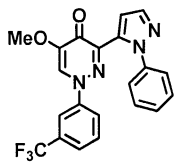


Dung dịch của 1-[2-(diflometoxy)phenyl]-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (0,50g, 1,369mmol) và phenylhydrazin (0,269mL, 2,74mmol) trong AcOH (5mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa liên tiếp bằng dung dịch HCl trong nước 1M, dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (7/3-0/10) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,38g, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng tuyền:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,88 (3H, s), 6,37 (1H, t, J = 72,3 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz), 7,09-7,16 (1H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 7,34-7,42 (6H, m), 7,76-7,78 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 411 $[M + H]^+$. Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{16}F_2N_4O_3$: C, 61,15; H, 4,07; N, 13,79. Phát hiện: C, 61,23; H, 4,11; N, 13,71.

Ví dụ 54

5-Metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

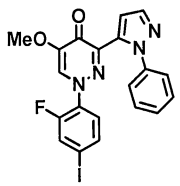


Dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-metoxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (3,41g, 9,29mmol) và phenylhydrazin (1,83mL, 18,6mmol) trong AcOH (25mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa liên tiếp bằng dung dịch HCl trong nước 1M, dung dịch NaOH trong nước 1M, và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,70g, hiệu suất 71%) dưới dạng các tinh thể không màu: điểm nóng chảy 139-141°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,98 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,34-7,47 (7H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,92 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 413 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$: C, 61,17; H, 3,67; N, 13,59. Phát hiện: C, 61,15; H, 3,65; N, 13,57.

Ví dụ 55

1-(2-Flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



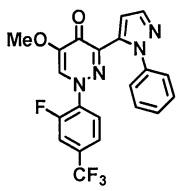
Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (2,02g, 5,2mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (30mL) được hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm.

Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (1,54mL, 15,6mmol) trong AcOH (20mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa liên tiếp bằng dung dịch HCl trong nước 1M, dung dịch NaOH trong nước 1M, và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,14g, hiệu suất 45%) dưới dạng các tinh thể màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 194-196°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,90 (3H, s), 6,04 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,30-7,47 (7H, m), 7,54 (1H, dd, J = 1,9, 10,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 489 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{14}FIN_4O_2$: C, 49,20; H, 2,89; N, 11,47. Phát hiện: C, 48,94; H, 3,01; N, 11,54.

Ví dụ 56

1-[2-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



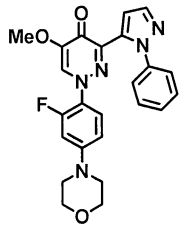
Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,50mmol), $FSO_2CF_2CO_2Me$ (0,318mL, 2,5mmol), HMPA (0,435mL, 2,5mmol), và CuI (114mg, 0,6mmol) trong DMF (2,5mL) được khuấy trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar.

Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (71,7mg, hiệu suất 33%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 169-171°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,92 (3H, s), 6,42-6,47 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,37-7,49 (7H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 431 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{14}F_4N_4O_2$: C, 58,61; H, 3,28; N, 13,02. Phát hiện: C, 58,50; H, 3,36; N, 12,93.

Ví dụ 57

1-(2-Flo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



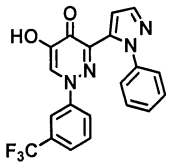
Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), morpholin (0,053mL, 0,6mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol), và NaOtBu (67,3mg, 0,7mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (148mg, hiệu suất 66%) dưới dạng các tinh

thể màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 226-228°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,16-3,19 (4H, m), 3,83-3,87 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,31 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 2,6, 14,7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,45 (5H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 448 $[M + H]^+$.Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{22}FN_5O_3$: C, 64,42; H, 4,96; N, 15,65. Phát hiện: C, 64,33; H, 4,98; N, 15,59.

Ví dụ 58

5-Hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



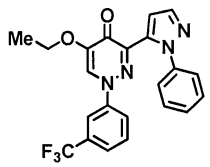
TMSCl (3,17mL, 25mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của NaI (3,75g, 25mmol) trong CH_3CN (150mL). Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, 5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (2,06g, 5mmol) được bổ sung vào huyền phù thu được. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng hexan/AcOEt (1/1) và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,68g, hiệu suất 84%) dưới dạng bột không màu: điểm nóng chảy 246-248°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,17 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 7,53-7,64 (3H, m), 7,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,83

(1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{13}F_3N_4O_2$: C, 60,30; H, 3,29; N, 14,07. Phát hiện: C, 60,09; H, 3,33; N, 14,02.

Ví dụ 59

5-Etoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

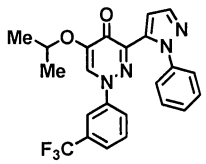


Huyền phù của 5-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (100mg, 0,25mmol), iodoetan (0,040mL, 0,50mmol), và K_2CO_3 (104mg, 0,75mmol) trong DMF (1mL) được khuấy trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (94,1mg, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng tuyền:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,52 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,33-7,46 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,94 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 427 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$: C, 61,97; H, 4,02; N, 13,14. Phát hiện: C, 61,82; H, 4,15; N, 13,17.

Ví dụ 60

5-(1-Metyletoxy)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on

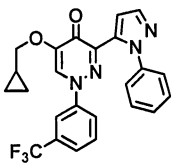


Huyền phù của 5-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (100mg, 0,25mmol), 2-iodopropan (0,050mL, 0,50mmol), và K_2CO_3 (104mg, 0,75mmol) trong DMF (1mL) được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (79,5mg, hiệu suất 72%) dưới dạng các tinh thể hình lăng kính không màu: điểm nóng chảy 137-139°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,38 (6H, d, J = 6,4 Hz), 4,96-5,09 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,33-7,46 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,01 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 441 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{19}F_3N_4O_2$: C, 62,72; H, 4,35; N, 12,72. Phát hiện: C, 62,74; H, 4,40; N, 12,81.

Ví dụ 61

5-(Xyclopropylmetoxy)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on



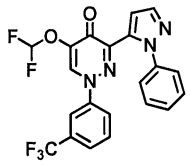
Huyền phù của 5-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (100mg, 0,25mmol), (brommetyl)xyclopropan (0,048mL, 0,50mmol), và K_2CO_3 (104mg, 0,75mmol) trong DMF (1mL) được

khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) và kết tinh từ MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (103mg, hiệu suất 91%) dưới dạng các tinh thể hình lăng kính không màu: điểm nóng chảy 72-78°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,32-0,47 (2H, m), 0,60-0,76 (2H, m), 1,26-1,39 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,18 (1H, s), 7,33-7,46 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,99 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 453 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{19}F_3N_4O_2 \cdot 0{,}5H_2O$: C, 62,47; H, 4,37; N, 12,14. Phát hiện: C, 62,19; H, 4,41; N, 12,15.

Ví dụ 62

5-(Diflometoxy)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on



Hỗn hợp gồm 5-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (398mg, 1,0mmol), CF_2ClCO_2Na (305mg, 2,0mmol), K_2CO_3 (207mg, 1,5mmol), DMF (2mL), và H_2O (0,4mL) được khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 100°C. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (3/1) và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (267mg, hiệu suất 59%) dưới

dạng các tinh thể hình lăng kính không màu: điểm nóng chảy 132-134°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7,06 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,16-7,66 (10H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,33 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 449 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{13}F_5N_4O_2$: C, 56,26; H, 2,92; N, 12,50. Phát hiện: C, 55,98; H, 2,82; N, 12,43.

Ví dụ 63

1-(2-Flophenyl)-5-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

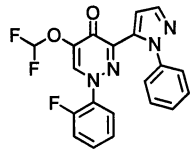


TMSCl (1,27mL, 10mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của NaI (1,50g, 10mmol) trong CH_3CN (60mL). Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, 1-(2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,725g, 2mmol) được bổ sung vào huyền phù thu được. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng hexan/AcOEt (1/1) và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,648g, hiệu suất 93%) dưới dạng các tinh thể hình lăng kính màu trắng tinh: điểm nóng chảy 218-220°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,10 (1H, dt, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 7,32-7,54 (7H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,6 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{19}H_{13}FN_4O_2$: C, 65,51; H, 3,76; N, 16,08. Phát hiện: C, 65,73; H, 3,88; N, 16,24.

Ví dụ 64

5-(Diflometoxy)-1-(2-flophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

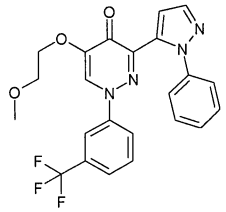


Hỗn hợp gồm 1-(2-flophenyl)-5-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (557mg, 1,6mmol), CF_2ClCO_2Na (488mg, 3,2mmol), K_2CO_3 (332mg, 2,4mmol), DMF (3mL), và H_2O (0,6mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (2/1) và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (485mg, hiệu suất 76%) dưới dạng các tinh thể hình lăng kính không màu: điểm nóng chảy 109-114°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,46 (1H, dd, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,00-7,06 (1H, m), 7,08-7,59 (9H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,20 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 399 $[M + H]^+$.Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{13}F_3N_4O_2$: C, 60,30; H, 3,29; N, 14,07. Phát hiện: C, 60,50; H, 3,41; N, 14,20.

Ví dụ 65

5-(2-Metoxyetoxy)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on

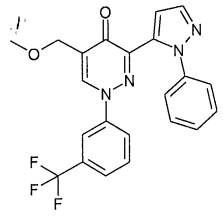


Huyền phù của 5-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (100mg, 0,25mmol), 2-brometyl metyl ete (0,070mL, 0,75mmol), và K_2CO_3 (104mg, 0,75mmol) trong DMF (1mL) được khuấy trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/2) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (89,9mg, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt :

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,45 (3H, s), 3,78-3,81 (2H, m), 4,42-4,44 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,20 (1H, s), 7,34-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,29 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 457 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{19}F_3N_4O_3 \cdot 0{,}25H_2O$: C, 59,93; H, 4,26; N, 12,16. Phát hiện: C, 59,87; H, 4,09; N, 12,15.

Ví dụ 66

5-(Metoxymetyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on



Dung dịch của 3-axetyl-5-(metoxymetyl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (1,39g, 4,26mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (15mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt ba lần. Các dịch chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm.

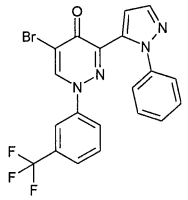
Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (1,18mL, 12mmol) trong MeOH

(15mL) được hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (2/1) và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (759mg, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 137-139°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,55 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 1,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 1,9, 7,9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,35-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,34 (1H, t, J = 1,1 Hz). LC-MS (ESI) m/z 427 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$: C, 61,97; H, 4,02; N, 13,14. Phát hiện: C, 61,60; H, 4,05; N, 13,07.

Ví dụ 67

5-Brom-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



Hỗn hợp gồm 3-axetyl-5-brom-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (332mg, 0,92mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (3,3mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Bổ sung AcOH (3,3mL) và phenylhydrazin (0,181mL, 1,84mmol) vào cặn. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 90 phút. Bổ sung phenylhydrazin (0,091mL, 0,92mmol) vào hỗn hợp. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt,

rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này (151mg, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 145-146°C.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 7,27 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,52 (6H, m), 7,54-7,64 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,52 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{12}BrF_3N_4O$: C, 52,08; H, 2,62; N, 12,15. Phát hiện: C, 52,07; H, 2,75; N, 12,28.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5μm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

Gradient: 0 phút (A/B = 60/40) → 1,20 phút (A/B = 60/40) → 4,75 phút (A/B = 0/100) → 7,75 phút (A/B = 0/100) →7,85 phút (A/B = 60/40) → 8,50 phút (A/B = 60/40)

Tốc độ chảy: 70mL/phút

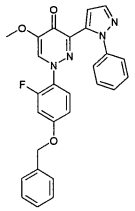
Bộ phát hiện: UV 220nm

Nồng độ: 98mg/mL

Dung tích phụt: 825μL

Ví dụ 68

1-[4-(Benzyloxy)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-pyridazin-4(1H)-on



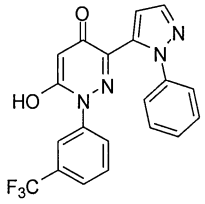
Dung dịch của 3-axetyl-1-[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (5,82g, 15,8mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (50mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm.

Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (3,11mL, 31,6mmol) trong AcOH (50mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa liên tiếp bằng dung dịch HCl trong nước 1M, dung dịch NaOH trong nước 1M, và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng AcOEt và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng THF. Tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được nêu ở đề mục này (5,57g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 181-183°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,89 (3H, s), 5,06 (2H, s), 6,35 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,60 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 9,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,6, 12,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,31-7,45 (10H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 469 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{27}H_{21}FN_4O_3$: C, 69,22; H, 4,52; N, 11,96. Phát hiện: C, 69,04; H, 4,60; N, 11,98.

Ví dụ 69

6-Hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

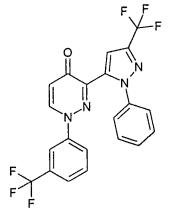


Bổ sung clotrimetylsilan (0,46mL, 3,6mmol) vào dung dịch của natri iodua (0,55g, 0,73mmol) trong MeCN (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, 5-metoxy-6-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-3(2H)-on (0,30g, 0,73mmol) được bổ sung vào huyền phù thu được. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và sau đó hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng diisopropyl ete/hexan và tái kết tinh từ AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,21g, hiệu suất 73%) dưới dạng các tinh thể màu trắng: điểm nóng chảy 241-243°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,16 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,42 (3H, m), 7,45-7,54 (4H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 12,23 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 399 [M + H]$^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{13}F_3N_4O_2$: C, 60,30; H, 3,29; N, 14,07. Phát hiện: C, 60,35; H, 3,37; N, 14,10.

Ví dụ 70

3-[1-Phenyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on



Bổ sung NaOMe (28% trong MeOH, 245mg, 1,27mmol) vào dung dịch của etyl trifloaxetat (0,139mL, 1,17mmol) trong metyl tert-butyl ete (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch của 3-axetyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (300mg, 1,06mmol) trong THF (1,5mL) và metyl tert-butyl ete (1,5mL) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không. Bổ sung phenylhydrazin (0,209mL, 2,12mmol) và AcOH (3,5mL) vào cặn. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt, rửa bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100), kết tinh bằng AcOEt/hexan và tinh chế bằng HPLC thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,6mg, hiệu suất 2%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 190-191°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,81 (10H, m), 8,97 (1H, d, J = 8,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{12}F_6N_4O$: C, 56,01; H, 2,69; N, 12,44. Phát hiện: C, 55,70; H, 2,81; N,12,23.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5μm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) TFA trong nước cất 0,1%, (B) TFA trong axetonitril 0,1%

Gradient: 0 phút (A/B = 52/48) → 10,00 phút (A/B = 52/48) → 10,50 phút (A/B = 0/100) → 12,50 phút (A/B = 0/100) →12,60 phút (A/B = 52/48) → 13,00 phút (A/B = 52/48)

Tốc độ chảy: 20mL/phút

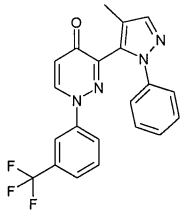
Bộ phát hiện: UV 220nm

Nồng độ: 100mg/mL

Dung tích phụt: 100µL

Ví dụ 71

3-(4-Metyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



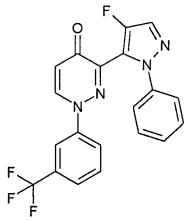
Bổ sung NaOMe (28% trong MeOH, 326mg, 1,69mmol) vào huyền phù của 3-propanoyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (384mg, 1,30mmol) trong metyl format (3,8mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và kết tinh bằng AcOEt/hexan. Bổ sung phenylhydrazin (0,405mL, 4,12mmol) và MeOH (6,7mL) vào chất rắn. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và kết tinh bằng AcOEt/heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (161mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 208-211°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 2,09 (3H, s), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,26-7,35 (3H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 7,64-7,85 (5H, m), 8,95 (1H, d, J = 8,2 Hz).

Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{15}F_3N_4O$: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Phát hiện: C, 63,46; H, 3,92; N, 13,98.

Ví dụ 72

3-(4-Flo-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

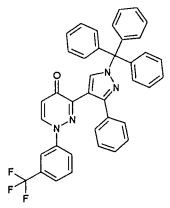


Hỗn hợp gồm 3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (49,0mg, 0,128mmol) và selectfluor (45,4mg, 0,128mmol) trong MeCN (1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 ngày. Bổ sung selectfluor (45,4mg, 0,128mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày. Bổ sung selectfluor (45,4mg, 0,128mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày. Bổ sung selectfluor (45,4mg, 0,128mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày. Bổ sung selectfluor (272mg, 0,768mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (11,7mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 156-158°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,67 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33-7,50 (5H, m), 7,63-7,83 (4H, m), 7,97 (1H, d, J = 4,1 Hz), 8,96 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ 73

3-(3-Phenyl-1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



Bổ sung nhỏ giọt nBuLi (1,6 M dung dịch trong hexan, 25mL, 40mmol) ở nhiệt độ -78°C vào dung dịch của 4-brom-3-phenyl-1-trityl-1H-pyrazol (7,96g, 20,6mmol) và $B(OiPr)_3$ (6,92mL, 30mmol) trong THF (75mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến 0°C, dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa, và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (2/1-0/1) và kết tinh từ MeOH thu được (3-phenyl-1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)boronic acid (5,73g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

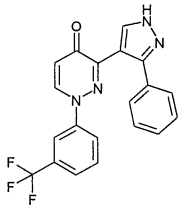
Hỗn hợp gồm 3-brom-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (319mg, 1,0mmol), (3-phenyl-1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)boronic acid (645mg, 1,5mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (58mg, 0,05mmol), Na_2CO_3 (318mg, 3,0mmol), DME (7,5mL), và H_2O (1,5mL) được hồi lưu qua đêm dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1) và kết tinh từ MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (418mg, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 216-218°C;

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J =

2,3, 7,9 Hz), 7,23-7,39 (20H, m), 7,47-7,54 (3H, m), 8,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,67 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 625 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{39}H_{27}F_3N_4O$: C, 74,99; H, 4,36; N, 8,97. Phát hiện: C, 74,84; H, 4,39; N, 9,01.

Ví dụ 74

3-(3-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

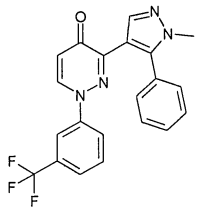


Hỗn hợp gồm 3-(3-phenyl-1-trityl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (1,50g, 2,4mmol), TFA (5mL), và CH_2Cl_2 (15mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa bằng dung dịch NaOH trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (751mg, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 206-208°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 6,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,67 (9H, m), 8,33 (0,35H, brs), 8,65 (0,65H, brs), 8,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 13,17-13,46 (1H, m). LC-MS (ESI) m/z 383 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{13}F_3N_4O \cdot 0{,}35H_2O$: C, 61,81; H, 3,55; N, 14,42. Phát hiện: C, 61,83; H, 3,61; N, 14,49.

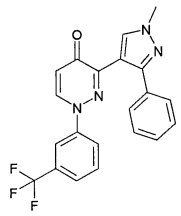
Ví dụ 75

3-(1-Metyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



Ví dụ 76

3-(1-Metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



Huyền phù của 3-(3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (325mg, 0,85mmol), iodometan (0,081mL, 1,3mmol), và K_2CO_3 (235mg, 1,7mmol) trong DMF (3mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được 3-(1-metyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)-phenyl]pyridazin-4(1H)-on (100mg, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 193-195°C;

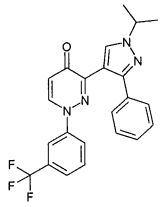
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,74 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,25 (1H, s), 7,33-7,40 (3H, m), 7,45-7,52 (4H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,67 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 397 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{15}F_3N_4O$: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Phát hiện: C, 63,56; H, 3,88; N, 14,09.

Rửa giải tiếp để tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được 3-(1-metyl-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (66mg, hiệu suất

20%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 181-183°C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4,00 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,3, 8,3 Hz), 7,35-7,40 (5H, m), 7,49-7,55 (3H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,70 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 397 $[M + H]^+$. Phân tích Phát hiện: C, 63,56; H, 3,85; N, 14,14.

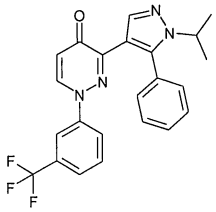
Ví dụ 77

3-[1-(1-Metyletyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on



Ví dụ 78

3-[1-(1-Metyletyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on



Huyền phù của 3-(3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (325mg, 0,85mmol), 2-iodopropan (0,130mL, 1,3mmol), và K_2CO_3 (235mg, 1,7mmol) trong DMF (3mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt tiếp theo tách bằng phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế thu được các

hợp chất nêu ở đề mục này.

3-[1-(1-Metyletyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on: chất rắn màu trắng (27,8mg, hiệu suất 8%, kết tinh từ hexan/AcOEt); điểm nóng chảy 138-140°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,60 (6H, d, J = 6,8 Hz), 4,53-4,67 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz), 7,34-7,41 (5H, m), 7,49-7,57 (3H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,74 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 425 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{19}F_3N_4O$: C, 65,09; H, 4,51; N, 13,20. Phát hiện: C, 64,68; H, 4,50; N, 12,98.

3-[1-(1-Metyletyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on: chất rắn màu trắng (17,0mg, hiệu suất 5%, tái kết tinh từ hexan/AcOEt); điểm nóng chảy 183-186°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,45 (6H, d, J = 6,4 Hz), 4,25-4,38 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz), 7,25 (1H, s), 7,32-7,38 (3H, m), 7,45-7,52 (4H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,69 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 425 $[M + H]^+$. Phân tích Phát hiện: C, 64,95; H, 4,59; N, 13,14.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: YMC CombiPrep Pro C18 RS (50 × 20 mmI.D. S-5μm, 8nm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

Gradient: 0 phút (A/B = 64/36) → 1 phút (A/B = 64/36) → 30 phút (A/B = 64/36) → 30,30 phút (A/B = 0/100) →33,30 phút (A/B = 0/100) → 30,60 phút (A/B = 64/36) → 35 phút (A/B = 64/36)

Tốc độ chảy: 25mL/phút

Bộ phát hiện: UV 220nm

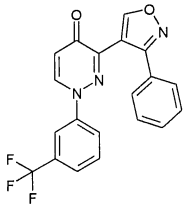
Nồng độ: 100mg/mL

Dung tích phụt: 0,150mL

Thời gian giữ: 20,9 phút (ví dụ 77) và 24,5 phút (ví dụ 78)

Ví dụ 79

3-(3-Phenylisoxazol-4-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

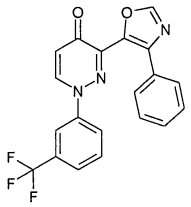


Bổ sung Et_3N (0,108mL, 0,782mmol) vào dung dịch của 3-etynyl-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (104mg, 0,391mmol) và N-hydroxy-benzencarboxymidoyl clorua (122mg, 0,782mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 43/57) và kết tinh bằng AcOEt/heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (82,4mg, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 217-219°C.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,87 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,50-7,59 (3H, m), 7,86-7,92 (2H, m), 7,94-8,02 (3H, m), 8,15-8,26 (2H, m), 9,09 (1H, d, J = 8,2 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{12}F_3N_3O_2$: C, 62,67; H, 3,16; N, 10,96. Phát hiện: C, 62,60; H, 3,19; N, 10,95.

Ví dụ 80

3-(4-Phenyl-1,3-oxazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

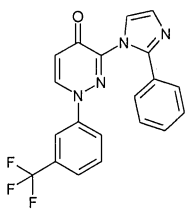


Bổ sung N-metyliden-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1-phenylmetanamin (53,8mg, 0,197mmol) và K_2CO_3 (35,4mg, 0,256mmol) vào dung dịch của 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carbaldehyt (52,8mg, 0,197mmol) trong MeCN (0,4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 ngày. Huyền phù được pha loãng bằng nước, chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/AcOEt = 90/10 đến 0/100) và kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,6mg, hiệu suất 25%) dưới dạng một chất rắn:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33-7,43 (3H, m), 7,64-7,70 (2H, m), 7,72-7,83 (2H, m), 7,92-8,01 (2H, m), 8,65 (1H, s), 9,02 (1H, d, J = 7,7 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{12}F_3N_3O_2 \cdot 0{,}2H_2O$: C, 62,08; H, 3,23; N, 10,86. Phát hiện: C, 62,08; H, 3,38; N, 10,67.

Ví dụ 81

3-(2-Phenyl-1H-imidazol-1-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



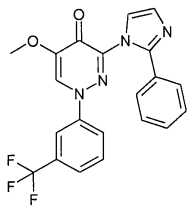
Dung dịch của 3-amino-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (200mg,

0,783mmol) và glyoxal (dung dịch 40%, 0,0895mL, 0,783mmol) trong MeOH (2mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Bổ sung benzaldehyt (0,159mL, 1,57mmol) và NH_4Cl (84mg, 1,57mmol) vào dung dịch. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 90 phút. Bổ sung H_3PO_4 (0,106mL) vào hỗn hợp. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng AcOEt, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (9,3mg, hiệu suất 3%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 204-205°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,33-7,41 (3H, m), 7,44-7,50 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,64-7,81 (4H, m), 9,06 (1H, d, J = 8,0 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{13}F_3N_4O$: C, 62,83; H, 3,43; N, 14,65. Phát hiện: C, 62,50; H, 3,64; N, 14,56.

Ví dụ 82

5-Metoxy-3-(2-phenyl-1H-imidazol-1-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



Dung dịch của 3-amino-5-metoxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (300mg, 1,05mmol) và glyoxal (dung dịch 40%, 0,240mL, 2,10mmol) trong MeOH (3mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Bổ sung benzaldehyt (0,428mL, 4,21mmol) và NH_4Cl (225mg, 4,21mmol) vào dung dịch.

Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Bổ sung H_3PO_4 (0,142mL) vào hỗn hợp. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và bằng HPLC và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (126mg, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 167-170°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,94 (3H, s), 7,19 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,31-7,49 (5H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,68-7,91 (4H, m), 8,80 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2 \cdot 0,7H_2O$: C, 59,35; H, 3,89; N, 13,18. Phát hiện: C, 59,28; H, 3,69; N, 13,12.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5μm)

Nhiệt độ cột: 25˚C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

Gradient: 0 phút (A/B = 90/10) → 1,20 phút (A/B = 90/10) → 4,75 phút (A/B = 0/100) → 7,75 phút (A/B = 0/100) → 7,85 phút (A/B = 90/10) → 8,50 phút (A/B = 90/10)

Tốc độ chảy: 70mL/phút

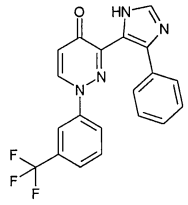
Bộ phát hiện: UV 220nm

Nồng độ: 94mg/mL

Dung tích phụt: 600μL

Ví dụ 83

3-(4-Phenyl-1H-imidazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

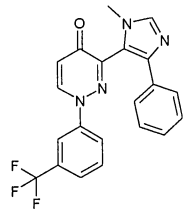


Hỗn hợp gồm 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carbaldehyt (129mg, 0,479mmol) và NH_3 (30% dung dịch trong nước, 0,168mL, 1,29mmol) trong THF (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung N-metyliden-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1-phenylmetanamin (131mg, 0,479mmol) và piperazin (41,3mg, 0,479mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 40/60 đến 0/100 và AcOEt/MeOH = 100/0 đến 70/30) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (85,6mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,22-7,44 (3H, m), 7,57-7,85 (7H, m), 8,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 12,75 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{13}F_3N_4O \cdot 0,7H_2O$: C, 60,82; H, 3,67; N, 14,19. Phát hiện: C, 60,79; H, 3,76; N,13,84.

Ví dụ 84

3-(1-Metyl-4-phenyl-1H-imidazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

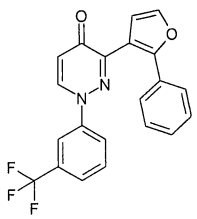


Hỗn hợp gồm 4-oxo-1-[3-(triflometyl)phenyl]-1,4-dihydropyridazin-3-carbaldehyt (129mg, 0,479mmol) và $MeNH_2$ (40% dung dịch trong nước, 0,050mL, 0,575mmol) trong DMF (3,5mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Bổ sung N-metyliden-1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1-phenylmetanamin (131mg, 0,479mmol) và K_2CO_3 (66,2mg, 0,479mmol) vào hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 27 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng AcOEt, rửa bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 40/60 đến 0/100 và AcOEt/MeOH = 100/0 đến 70/30) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (145mg, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 214-216°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,60 (3H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,32 (3H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,71-7,89 (4H, m), 7,91-7,98 (1H, m), 9,04 (1H, d, J = 8,0 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{15}F_3N_4O$: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Phát hiện: C, 63,50; H, 3,89; N, 14,04.

Ví dụ 85

3-(2-Phenylfuran-3-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



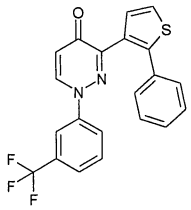
Hỗn hợp gồm 3-brom-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (300mg,

0,940mmol), axit (2-phenylfuran-3-yl)boronic (265mg, 1,41mmol), Na_2CO_3 (299mg, 2,82mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (54,3mg, 0,047mmol) trong DME (3,6mL) và nước (1,1mL) được đun đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng AcOEt, rửa bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 80/20 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,9mg, hiệu suất 7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 159-163°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,32-7,43 (3H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,69-7,76 (2H, m), 7,78-7,82 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,85-7,92 (1H, m), 8,96 (1H, d, J = 8,0 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{13}F_3N_2O_2 \cdot 0,3H_2O$: C, 65,05; H, 3,54; N, 7,22. Phát hiện: C, 65,20; H, 3,63; N, 7,29.

Ví dụ 86

3-(2-Phenylthiophen-3-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



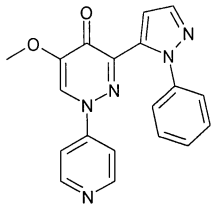
Hỗn hợp gồm 3-brom-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (137mg, 0,428mmol), axit (2-phenylthiophen-3-yl)boronic (87,4mg, 0,428mmol), Na_2CO_3 (136mg, 1,28mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (24,7mg, 0,021mmol) trong DME (1,6mL) và nước (0,49mL) được đun đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng AcOEt, rửa bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 80/20 đến 0/100) và

tái kết tinh bằng AcOEt/heptan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (38,6mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 167-168°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30-7,41 (5H, m), 7,47 (1H, brs), 7,51 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,55-7,72 (4H, m), 8,91 (1H, d, J = 8,0 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{13}F_3N_2OS$: C, 63,31; H, 3,29; N, 7,03. Phát hiện: C, 63,08; H, 3,37; N, 7,01.

Ví dụ 87

5-Metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-pyridin-4-ylpyridazin-4(1H)-on



Hỗn hợp gồm 3-axetyl-5-metoxy-1-pyridin-4-ylpyridazin-4(1H)-on (2,9g, 12mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (20mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm.

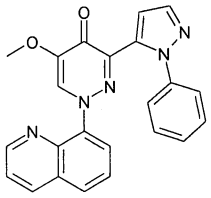
Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (2,3mL, 23mmol) trong AcOH (30mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt/hexan (30/70-100/0) thu được các tinh thể màu vàng nhạt. Các tinh thể được rửa bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH/AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,76g, hiệu suất 19%) dưới dạng các tinh thể màu trắng: điểm nóng chảy 195-197°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,90 (3H, s), 7,17-7,23 (3H, m), 7,35-7,50 (5H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,52 (2H, dd, J = 4,8, 1,5 Hz), 8,64 (1H, s).

LC-MS (ESI) m/z 346 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{19}H_{15}N_5O_2$: C, 66,08; H, 4,38; N, 20,28. Phát hiện: C, 65,85; H, 4,30; N, 20,25.

Ví dụ 88

5-Metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-quinolin-8-ylpyridazin-4(1H)-on



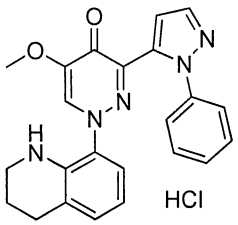
Hỗn hợp gồm 3-brom-5-metoxy-1-quinolin-8-ylpyridazin-4(1H)-on (70mg, 0,217mmol), 1-phenyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (88,1mg, 0,326mmol), KOAc (42,6mg, 0,434mmol) và $PdCl_2\{P(t\text{-}Bu)_2(Ph\text{-}p\text{-}NMe_2)\}_2$ (7,7mg, 0,0109mmol) trong BuOH (1,1mL) và nước (0,1mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 16 giờ dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, chiết bằng AcOEt, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100 và AcOEt/MeOH = 100/0 đến 70/30) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (69,9mg, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 189-192°C.

^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 6,98 (1H, s), 7,31-7,49 (6H, m), 7,58-7,73 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,67 (1H, s), 8,99 (1H, d, J = 4,1 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{17}N_5O_2$: C, 69,86; H, 4,33; N, 17,71. Phát hiện: C, 69,61; H, 4,37; N, 17,57.

Ví dụ 89

5-Metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-

yl)pyridazin-4(1H)-on hydroclorua

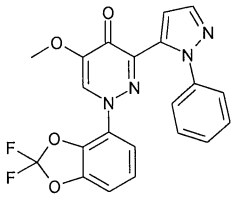


Hỗn hợp gồm 5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-quinolin-8-ylpyridazin-4(1H)-on (42,6mg, 0,108mmol) và PtO_2 (4,0mg, 0,018mmol) trong TFA (1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 ngày dưới khí quyển H_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH, lọc qua đệm xelit, pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100). Bổ sung HCl 4N trong AcOEt và tán nhỏ bằng toluen/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 1,69-1,82 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,12 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,75 (3H, s), 6,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,64 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,94 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,12-7,44 (5H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,14 (1H, s).

Ví dụ 90

1-(2,2-Diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



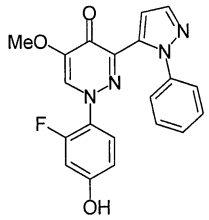
Dung dịch của 1-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (2,0g, 5,3mmol) và phenylhydrazin

(1,0mL, 11mmol) trong AcOH (20mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, và rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (30/70-100/0 AcOEt/Hexan) thu được các tinh thể màu vàng. Các tinh thể cặn được tái kết tinh từ AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,1g, hiệu suất 51%) dưới dạng các tinh thể màu trắng: điểm nóng chảy 181-183°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,95 (3H, s), 6,19 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 6,89 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,36-7,47 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 425 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{14}F_2N_4O_4$: C, 59,44; H, 3,33; N, 13,22. Phát hiện: C, 59,43; H, 3,44; N, 13,22.

Ví dụ 91

1-(2-Flo-4-hydroxyphenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

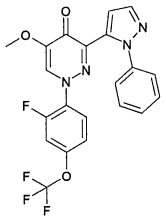


Hỗn hợp gồm 1-[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (5,53g, 11,8mmol), Pd-C 10% (ướt 50%, 3,0g), THF (150mL), và MeOH (150mL) được hydro hóa trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,07g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 223-224°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,75 (3H, s), 6,60 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 8,7 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 2,6, 12,8 Hz), 6,90-6,96 (2H, m), 7,28-7,44 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,44 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 379 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{15}FN_4O_3 \cdot 0,5H_2O$: C, 62,01; H, 4,16; N, 14,46. Phát hiện: C, 62,18; H, 4,16; N, 14,49.

Ví dụ 92

1-[2-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Dung dịch của 3-axetyl-1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (2,8g, 8,1mmol) và N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal (8,5mL, 40mmol) trong toluen (50mL) được hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm.

Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (2,0mL, 20mmol) trong AcOH (30mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, và rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (10/90-100/0 AcOEt/hexan) thu được 2,4g sản phẩm thô.

1g sản phẩm cặn được tinh chế bằng preparative HPLC, và đoạn kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch cặn được tạo tính kiềm bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Các tinh thể cặn

được tái kết tinh từ AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,66g) dưới dạng các tinh thể màu trắng: điểm nóng chảy 117-118°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,90 (3H, s), 6,43 (1H, t, J = 8,7 Hz), 6,85-6,90 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 11,5, 1,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,47 (5H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 $[M + H]^+$. Phân tích Tính toán đối với $C_{21}H_{14}F_4N_4O_3$: C, 56,51; H, 3,16; N, 12,55. Phát hiện: C, 56,51; H, 3,14; N, 12,61.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5μm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

Gradient: 0 phút (A/B = 90/10) → 1 phút (A/B = 90/10) → 4,75 phút (A/B = 0/100) → 7,40 phút (A/B = 0/100) →7,41 phút (A/B = 90/10) → 8,50 phút (A/B = 90/10)

Tốc độ chảy: 70mL/phút

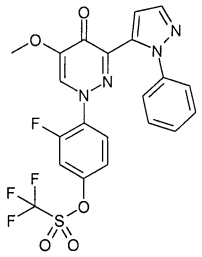
Bộ phát hiện: UV 220nm

Nồng độ: 100mg/mL

Dung tích phụt: 10mL

Ví dụ 93

3-Flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat

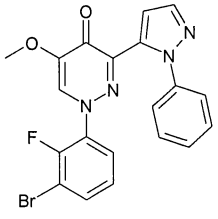


NaH (60% trong dầu, 0,552g, 13,8mol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của 1-(2-flo-4-hydroxyphenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (4,01g, 10,6mmol) và N-phenylbis(triflo-metansulfonimit) (4,18g, 11,7mmol) trong THF (600mL). Sau khi khuấy trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, rửa bằng nước và nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/2) và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (4,73g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 108-110°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,91 (3H, s), 6,46 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,94 (1H, ddd, J = 1,5, 2,6, 9,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,6, 10,9 Hz), 7,34-7,47 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 511 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{14}F_4N_4O_5S$: C, 49,42; H, 2,76; N, 10,98. Phát hiện: C, 49,30; H, 2,79; N, 10,96.

Ví dụ 94

1-(3-Brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

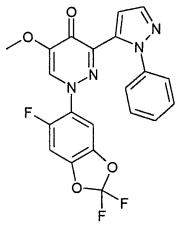


Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (2,98g, 8,74mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (30mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 3,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Bổ sung AcOH (30mL) và phenylhydrazin (1,72mL, 17,5mmol) vào cặn. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng EtOH thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,29g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng: điểm nóng chảy 186-191°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,08-7,15 (1H, m), 7,17-7,26 (1H, m), 7,28-7,47 (5H, m), 7,74-7,86 (2H, m), 8,55 (1H, d, J = 2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{14}BrFN_4O_2$: C, 54,44; H, 3,20; N, 12,70. Phát hiện: C, 54,70; H, 3,30; N, 12,82.

Ví dụ 95

5-Metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



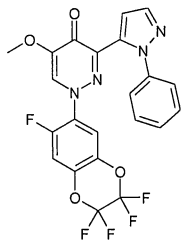
Hỗn hợp gồm 3-brom-5-metoxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (145mg, 0,383mmol), 1-phenyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (155mg, 0,575mmol), K_2CO_3 (106mg, 0,766mmol) và $PdCl_2\{P(t\text{-}Bu)_2(Ph\text{-}p\text{-}NMe_2)\}_2$ (13,6mg, 0,0192mmol) trong toluen (1,9mL) và nước (0,19mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 18 giờ

dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (102mg, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 200-202°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,27-7,47 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,86 (1H, d, J = 9,4 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{13}F_3N_4O_4$: C, 57,02; H, 2,96; N, 12,67. Phát hiện: C, 56,94; H, 3,01; N, 12,59.

Ví dụ 96

5-Metoxy-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



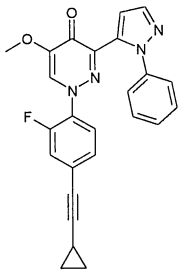
Hỗn hợp gồm 3-brom-5-metoxy-1-(2,2,3,3,7-pentaflo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-6-yl)pyridazin-4(1H)-on (200mg, 0,466mmol), 1-phenyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (189mg, 0,699mmol), K_2CO_3 (129mg, 0,932mmol) và $PdCl_2\{P(t\text{-}Bu)_2(Ph\text{-}p\text{-}NMe_2)\}_2$ (16,5mg, 0,0233mmol) trong toluen (2,3mL) và nước (0,23mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 20 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước, nước muối và dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (150mg, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 192-

194°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,28-7,48 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 10,5 Hz), 8,51 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{22}H_{13}F_5N_4O_4$: C, 53,67; H, 2,66; N, 11,38. Phát hiện: C, 53,73; H, 2,72; N, 11,33.

Ví dụ 97

1-[4-(Xyclopropyletynyl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



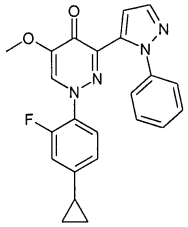
Hỗn hợp gồm 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (255mg, 0,5mmol), xyclopropyletylen (0,0846mL, 1,0mmol), i-Pr_2NEt (0,348mL, 2,0mmol), CuI (9,5mg, 0,05mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17,5mg, 0,025mmol) và PPh_3 (6,6mg, 0,025mmol) trong DMF (1mL) được đun đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 90 phút dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (181mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng: điểm nóng chảy 145-146°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300MHz): δ ppm 0,74-0,82 (2H, m), 0,88-0,98 (2H, m), 1,58 (1H, tt, J = 8,2, 5,1 Hz), 3,77 (3H, s), 6,91-7,01 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 7,28-7,51 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{19}FN_4O_2$: C, 70,41; H, 4,49; N, 13,14. Phát hiện: C, 70,33; H, 4,60; N, 13,08.

Ví dụ 98

1-(4-Xyclopropyl-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



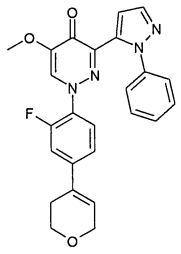
Hỗn hợp gồm 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (255mg, 0,5mmol), axit xyclopropylboronic (55,8mg, 0,65mmol), K_3PO_4 (372mg, 1,75mmol), $Pd(OAc)_2$ (5,6mg, 0,025mmol) và trixyclohexylphosphin (14mg, 0,05mmol) trong toluen (2,25mL) và nước (0,11mL) được đun đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (128mg, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 140-142°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 0,70-0,82 (2H, m), 0,96-1,10 (2H, m), 1,94-2,09 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,87-7,01 (3H, m), 7,09-7,18 (1H, m), 7,28-7,50 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{19}FN_4O_2$: C, 68,65; H, 4,76; N, 13,92. Phát hiện: C, 68,47; H, 4,82; N, 13,84.

Ví dụ 99

1-[4-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-

pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

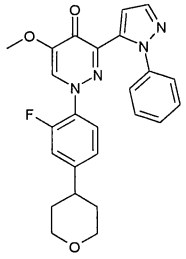


Hỗn hợp gồm pinacol este củ axit 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (459mg, 0,9mmol), 3,6-dihydro-2H-pyran-4-boronic (210mg, 1,0mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (52mg, 0,045mmol), Na_2CO_3 (212mg, 2,0mmol), DME (4mL), và H_2O (1mL) được hồi lưu qua đêm dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, kết tủa được gom bằng cách lọc và tái kết tinh từ THF/MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (364mg, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 229-231°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,40-2,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,82 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,22-4,27 (2H, m), 6,43-6,48 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,29-7,46 (6H, m), 7,52 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 445 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{21}FN_4O_3$: C, 67,56; H, 4,76; N, 12,61. Phát hiện: C, 67,31; H, 4,58; N, 12,52.

Ví dụ 100

1-[2-Flo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

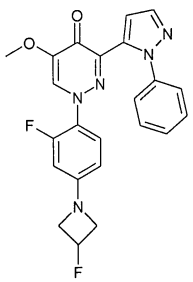


Hỗn hợp gồm 1-[4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (300mg, 0,675mmol), Pd-C 10% (ướt 50%, 300mg), THF (30mL), và MeOH (30mL) được hydro hóa trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (255mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 187-189°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,57-1,83 (4H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 3,45-3,58 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,09 (2H, td, J = 3,0, 11,3 Hz), 6,35 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 1,5, 8,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,46 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{23}FN_4O_3$: C, 67,25; H, 5,19; N, 12,55. Phát hiện: C, 67,13 H, 5,13; N, 12,57.

Ví dụ 101

1-[2-Flo-4-(3-floazetidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



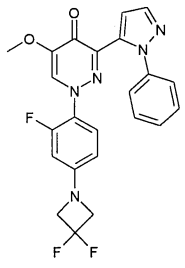
Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-

yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 3-floazetidin hydroclorua (66,9mg, 0,6mmol), NaO-t-Bu (125mg, 1,3mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được đun đến 90°C trong thời gian 13 giờ dưới N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (88mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 162-163°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 3,86-4,04 (2H, m), 4,12-4,29 (2H, m), 5,36-5,64 (1H, m), 6,25 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz), 6,81-6,95 (2H, m), 7,25-7,48 (5H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,36 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{19}F_2N_5O_2$: C, 63,44: H, 4,40: N, 16,08. Phát hiện: C, 63,62: H, 4,44: N, 15,92.

Ví dụ 102

1-[4-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



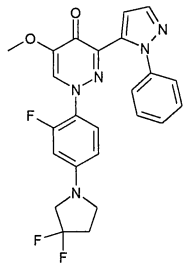
Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (77,7mg, 0,6mmol), NaO-t-Bu (125mg, 1,3mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được đun đến 90°C trong thời gian 16 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch

trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (123mg, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 204-206°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,76 (3H, s), 4,35 (4H, t, J = 12,4 Hz), 6,36 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz), 6,87-6,99 (2H, m), 7,25-7,49 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,5 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$: C, 60,93; H, 4,00; N, 15,45. Phát hiện: C, 61,00; H, 3,99; N, 15,50.

Ví dụ 103

1-[4-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Huyền phù của 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (204mg, 0,4mmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (71,8mg, 0,5mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,2mg, 0,01mmol), Xantphos (23,1mg, 0,04mmol), và NaOtBu (96,1mg, 1,0mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được cho sắc ký cột silica gel bazơ tiếp theo tinh chế bằng HPLC điều chế. Tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được nêu ở đề mục này (21,0mg, hiệu suất 11%) dưới dạng chất rắn màu vàng: điểm nóng chảy 195-197°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,46-2,60 (2H, m), 3,52 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,66 (2H, t, J = 12,8 Hz), 3,89 (3H, s), 6,09 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 6,23 (1H, dd, J = 2,6, 13,9 Hz), 6,33 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,44 (5H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 468 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{20}F_3N_5O_2$: C, 61,67; H, 4,31; N, 14,98. Phát hiện: C, 61,51; H, 4,38; N, 14,89.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5 μm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

Gradient: 0 phút (A/B = 60/40) → 1 phút (A/B = 60/40) → 4,75 phút (A/B = 0/100) → 7,40 phút (A/B = 0/100) → 7,41 phút (A/B = 60/40) → 8,50 phút (A/B = 60/40)

Tốc độ chảy: 70mL/phút

Bộ phát hiện: UV 220nm

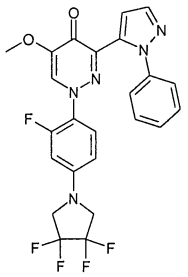
Nồng độ: 50mg/mL

Dung tích phụt: 0,150mL

Thời gian giữ: 2,44 phút

Ví dụ 104

1-[2-Flo-4-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

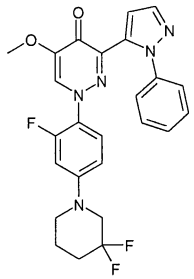


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (488mg, 1,0mmol), 3,3,4,4-tetraflopyrolidin hydroclorua (215mg, 1,2mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol), và NaOtBu (250mg, 2,6mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) được khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được cho sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1-0/1) và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (366mg, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 175-177°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,75-3,89 (7H, m), 6,10 (1H, ddd, J = 0,8, 2,6, 9,0 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 2,6, 13,6 Hz), 6,35 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,34-7,46 (5H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 504 $[M + H]^+$.Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{18}F_5N_5O_2$: C, 57,26; H, 3,60; N, 13,91. Phát hiện: C, 57,17; H, 3,61; N, 13,79.

Ví dụ 105

1-[4-(3,3-Diflopiperidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

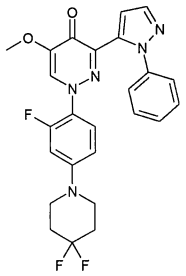


Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 3,3-diflopiperidin hydroclorua (94,6mg, 0,6mmol), NaO-t-Bu (125mg, 1,3mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được đun đến 90°C trong thời gian 14 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (132mg, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng: điểm nóng chảy 182-187°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 1,68-1,81 (2H, m), 1,97-2,16 (2H, m), 3,34-3,43 (2H, m), 3,67 (2H, t, J = 11,9 Hz), 3,76 (3H, s), 6,73-7,10 (4H, m), 7,24-7,50 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,39 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{22}F_3N_5O_2$: C, 62,36; H, 4,61; N, 14,55. Phát hiện: C, 62,60; H, 4,60; N, 14,31.

Ví dụ 106

1-[4-(4,4-Diflopiperidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

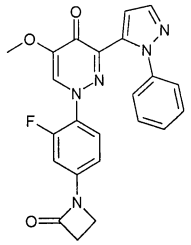


Huyền phù của 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (408mg, 0,8mmol), 4,4-diflopiperidin hydroclorua (158mg, 1,0mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,6mg, 0,04mmol), Xantphos (92,6mg, 0,16mmol), và NaOtBu (192mg, 2,0mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/2-0/1) và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (96,0mg, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng-xanh lá cây: điểm nóng chảy 192-194°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,01-2,14 (4H, m), 3,38-3,42 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,31 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 2,3, 9,0 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 2,6, 14,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,34-7,45 (5H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 482 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{22}F_3N_5O_2$: C, 62,36; H, 4,61; N, 14,55. Phát hiện: C, 62,13; H, 4,62; N, 14,43.

Ví dụ 107

1-[2-Flo-4-(2-oxoazetidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

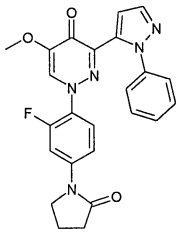


Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), azetidin-2-on (42,6mg, 0,6mmol), K_3PO_4 (212mg, 1,0mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,012mL, 0,1mmol) và CuI (9,5mg, 0,05mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được đun đến 110°C trong thời gian 18 giờ dưới Ar. Bổ sung azetidin-2-on (42,6mg, 0,6mmol) vào hỗn hợp. Hỗn hợp được đun đến 110°C trong thời gian 24 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (95mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 189-194°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,15 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,68 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,77 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7, 1,5 Hz), 7,29-7,48 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{18}FN_5O_3$: C, 64,03; H, 4,21; N, 16,23. Phát hiện: C, 63,75; H, 4,16; N, 16,22.

Ví dụ 108

1-[2-Flo-4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

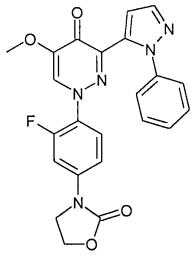


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 2-pyrolidinon (0,046mL, 0,6mmol), CuI (9,5mg, 0,05mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,012mL, 0,1mmol), và K_3PO_4 (212mg, 1,0mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được hồi lưu trong thời gian 6 giờ dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng THF và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (73,6mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 200-202°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,16-2,26 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 3,82-3,87 (2H, m), 3,90 (3H, s), 6,40 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,10 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,77-7,83 (3H, m). LC-MS (ESI) m/z 446 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{20}FN_5O_3 \cdot 0{,}25H_2O$: C, 64,06; H, 4,59; N, 15,59. Phát hiện: C, 64,08; H, 4,57; N, 15,49.

Ví dụ 109

1-[2-Flo-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



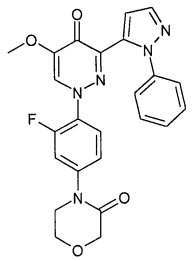
Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-

yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 2-oxazolidon (52,2mg, 0,6mmol), CuI (9,5mg, 0,05mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,012mL, 0,1mmol), và K_3PO_4 (212mg, 1,0mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (159mg, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 218-220°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,90 (3H, s), 4,03-4,08 (2H, m), 4,51-4,56 (2H, m), 6,42 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,66 (1H, dd, J = 2,3, 13,6 Hz), 7,78 (2H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 448 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{18}FN_5O_4$: C, 61,74; H, 4,06; N, 15,65. Phát hiện: C, 61,48; H, 4,07; N, 15,54.

Ví dụ 110

4-{3-Flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl}morpholin-3-on



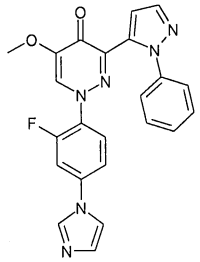
Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 3-morpholinon (60,7mg, 0,6mmol), CuI (9,5mg, 0,05mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,012mL, 0,1mmol), và K_3PO_4 (212mg, 1,0mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được hồi lưu trong thời gian 6 giờ dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp

suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (136mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 193-195°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,75-3,79 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,04-4,07 (2H, m), 4,35 (2H, s), 6,41 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,33-7,46 (6H, m), 7,78-7,80 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 462 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{20}FN_5O_4$: C, 62,47; H, 4,37; N, 15,18. Phát hiện: C, 62,31; H, 4,33; N, 15,25.

Ví dụ 111

1-[2-Flo-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

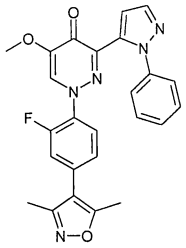


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), imidazol (40,8mg, 0,6mmol), CuI (9,5mg, 0,05mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,012mL, 0,1mmol), và Cs_2CO_3 (326mg, 1,0mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt/THF (1/0-0/1) và kết tinh từ MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (16,5mg, hiệu suất 8%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 235-236°C (phân hủy);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,93 (3H, s), 6,49 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,03 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 8,7 Hz), 7,22-7,27 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,38-7,49 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,86 (1H, t, J = 1,1 Hz). LC-MS (ESI) m/z 429 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{17}FN_6O_2$: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Phát hiện: C, 64,35 H, 3,90; N, 19,43.

Ví dụ 112

1-[4-(3,5-Dimetylisoxazol-4-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



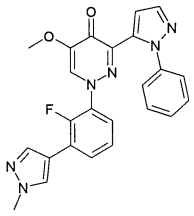
Hỗn hợp gồm axit 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (230mg, 0,45mmol), 3,5-dimetylisoxazol-4-boronic (70mg, 0,50mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (29mg, 0,025mmol), Na_2CO_3 (106mg, 1,0mmol), DME (4mL), và H_2O (1mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng THF và tái kết tinh từ $MeOH/H_2O$ thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (121mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 200-202°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,27 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,49 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,89 (1H, ddd, J = 0,8, 1,9, 8,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 1,9, 12,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,47 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 458 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với

$C_{25}H_{20}FN_5O_3$: C, 65,64; H, 4,41; N, 15,31. Phát hiện: C, 65,55; H, 4,32; N, 15,33.

Ví dụ 113

1-[2-Flo-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

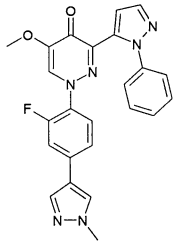


Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-[2-flo-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (243mg, 0,708mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (2,4mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Bổ sung AcOH (2,4mL) và phenylhydrazin (0,139mL, 1,42mmol) vào cặn. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 20/80 đến 0/100) và tái kết tinh bằng EtOH/AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (193mg, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 218-221°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,97 (2H, d, J = 1,9 Hz), 7,13-7,50 (6H, m), 7,72-7,84 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,55 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ví dụ 114

1-[2-Flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

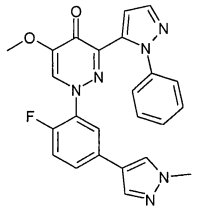


Hỗn hợp gồm pinacol este của axit 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (230mg, 0,45mmol), 1-metyl-1H-pyrazol-4-boronic (104mg, 0,50mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (29mg, 0,025mmol), Na_2CO_3 (106mg, 1,0mmol), DME (4mL), và H_2O (1mL) được hồi lưu qua đêm dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng THF và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (162mg, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 195-197°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,91 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,38 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,06 (1H, ddd, J = 0,8, 1,9, 8,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 1,9, 12,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,47 (5H, m), 7,64 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 443 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{19}FN_6O_2$: C, 65,15; H, 4,33; N, 18,99. Phát hiện: C, 65,15; H, 4,30; N, 19,02.

Ví dụ 115

1-[2-Flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-[2-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (200mg, 0,585mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (2,0mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Bổ sung AcOH (2,0mL) và phenylhydrazin (0,115mL, 1,17mmol) vào cặn. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và bằng HPLC và tái kết tinh bằng EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (118mg, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 93-102°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,20-7,52 (7H, m), 7,63-7,71 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,83 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 1,6 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{19}FN_6O_2 \cdot 1{,}3H_2O$: C, 61,88; H, 4,67; N, 18,04. Phát hiện: C, 61,63; H, 4,64; N, 18,09.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: YMC CombiPrep Pro C18 RS (50 × 20 mmI.D. S-5μm, 8nm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

Gradient: 0 phút (A/B = 95/5) → 1,00 phút (A/B = 95/5) → 5,70 phút (A/B =

0/100) → 7,30 phút (A/B = 0/100) →7,40 phút (A/B = 95/5) → 8,00 phút (A/B = 95/5)

Tốc độ chảy: 20mL/phút

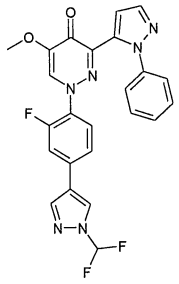
Bộ phát hiện: UV 220nm

Nồng độ: 89mg/mL

Dung tích phụt: 100µL

Ví dụ 116

1-{4-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2-flophenyl}-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



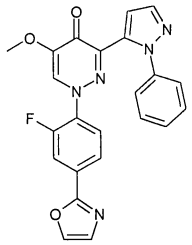
Hỗn hợp gồm pinacol este của axit 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (230mg, 0,45mmol), 1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-boronic (122mg, 0,50mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (17mg, 0,015mmol), Na_2CO_3 (106mg, 1,0mmol), DME (4mL), và H_2O (1mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ $MeOH/H_2O$ thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (183mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 185-187°C;

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,92 (3H, s), 6,41 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,03-7,48 (10H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, d, J =

0,8 Hz). LC-MS (ESI) m/z 479 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{17}F_3N_6O_2$: C, 60,25; H, 3,58; N, 17,57. Phát hiện: C, 60,19; H, 3,48; N, 17,52.

Ví dụ 117

1-[2-Flo-4-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



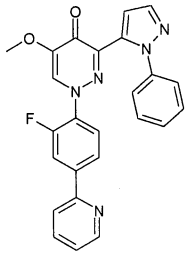
Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 2-(tributylstannanyl)-1,3-oxazol (0,209mL, 1,0mmol) và Pd $(PPh_3)_4$ (57,8mg, 0,05mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 11 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100 và AcOEt/MeOH = 100/0 đến 70/30) và tái kết tinh bằng EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (113mg, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng: điểm nóng chảy 223-225°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,79 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,31-7,51 (6H, m), 7,77-7,83 (2H, m), 7,96 (1H, dd, J = 11,5, 1,7 Hz), 8,34 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,6 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{16}FN_5O_3 \cdot 0{,}1H_2O$: C, 64,06; H, 3,79; N, 16,24. Phát hiện: C, 63,92; H, 3,67; N, 16,23.

Ví dụ 118

1-(2-Flo-4-pyridin-2-ylphenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-

yl)pyridazin-4(1H)-on

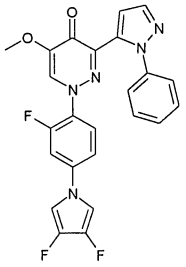


Hỗn hợp gồm muối lithi 3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl triflometansulfonat (200mg, 0,392mmol), (2-pyridin)xyclic-triolborat (167mg, 0,784mmol), 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl (12,9mg, 0,0431mmol), CuI (14,9mg, 0,0784mmol) và $Pd(OAc)_2$ (4,4mg, 0,0196mmol) trong DMF (1,2mL) được đun đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 13 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và trên silica gel (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (68,9mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 206-208°C;

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,80 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,31-7,53 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,91-8,02 (2H, m), 8,08-8,20 (2H, m), 8,55 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,72 (1H, d, J = 4,5 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{18}FN_5O_2$: C, 68,33; H, 4,13; N, 15,94. Phát hiện: C, 68,15; H, 4,18; N, 15,83.

Ví dụ 119

1-[4-(3,4-Diflo-1H-pyrol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



KOtBu (236mg, 2,1mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của 1-[2-flo-4-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (352mg, 0,7mmol) trong DMSO (3,5mL). Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được cho sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1-0/1) tiếp theo tinh chế bằng HPLC điều chế. Tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được hợp chất nêu ở đề mục này (105mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 212-214°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,91 (3H, s), 6,42 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,68-6,78 (2H, m), 6,87 (1H, ddd, J = 1,1, 2,6, 9,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,6, 12,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,36-7,48 (5H, m), 7,78-7,79 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 464 $[M + H]^+$.Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{16}F_3N_5O_2$: C, 62,20; H, 3,48; N, 15,11. Phát hiện: C, 62,20; H, 3,51; N, 15,01.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: YMC CombiPrep ODS-A (20 × 50 mm S-5 μm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

Gradient: 0,00 phút (A/B = 60/40) → 1,00 phút (A/B = 60/40) → 4,75 phút (A/B = 0/100) → 7,39 phút (A/B = 0/100) → 7,40 phút (A/B = 100/0) → 7,50

phút (A/B = 100/0)

Tốc độ chảy: 25mL/phút

Bộ phát hiện: UV 220nm

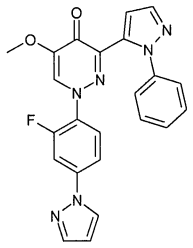
Nồng độ: 33,3mg/mL

Dung tích phụt: 0,300mL

Thời gian giữ: 2,35 phút

Ví dụ 120

1-[2-Flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

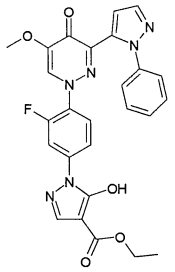


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (4,88g, 10mmol), pyrazol (0,681g, 10mmol), Cu_2O (0,143g, 1mmol), salixylaldoxym (0,549g, 4mmol), và Cs_2CO_3 (6,52g, 20mmol) trong CH_3CN (100mL) được hồi lưu trong thời gian 5 giờ dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/THF (1/2) và tái kết tinh từ $EtOH/H_2O$ thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,90g, hiệu suất 44%) dưới dạng bột màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 214-216°C; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,92 (3H, s), 6,44 (1H, t, J = 9,0

Hz), 6,53 (1H, dd, J = 1,9, 2,3 Hz), 7,30 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,37-7,48 (5H, m), 7,61 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 429 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{17}FN_6O_2$: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Phát hiện: C, 64,41; H, 4,00; N, 19,54.

Ví dụ 121

Etyl 1-{3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl}-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm tert-butyl 1-{3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl}hydrazincarboxylat (2,02g, 4,1mmol), TFA (5mL), và CH_2Cl_2 (10mL) được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm.

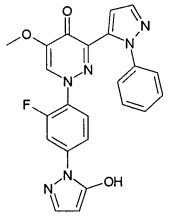
Huyền phù của cặn, dietyl etoxymetylenmalonat (0,829mL, 4,1mmol), và K_2CO_3 (1,70g, 12,3mmol) trong EtOH (20mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng AcOEt và tái kết tinh từ EtOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,43g, hiệu suất 67%) dưới dang chất rắn màu da cam nhạt: điểm nóng chảy 188-193°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,92 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,45 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,37-7,48

(5H, m), 7,55 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,77-7,82 (3H, m), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{26}H_{21}FN_6O_5$: C, 60,46; H, 4,10; N, 16,27. Phát hiện: C, 60,28; H, 4,17; N, 16,37.

Ví dụ 122

1-[2-Flo-4-(5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

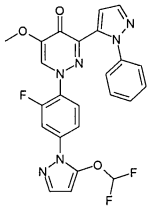


Hỗn hợp gồm etyl 1-{3-flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl}-5-hydroxy-1H-pyrazol-4-carboxylat (1,41g, 2,73mmol), 4 M NaOH (40mL), và EtOH (40mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, HCl đặc (20mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt/THF (2/1) và tái kết tinh từ THF/MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (387mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 221-229°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,78 (3H, s), 5,57 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,14 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,31-7,51 (6H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 7,79-7,84 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 1,9 Hz), 12,17 (1H, brs). LC-MS (ESI) m/z 445 $[M + H]^+$.

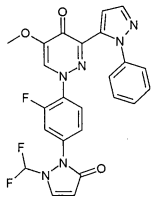
Ví dụ 123

1-{4-[5-(Diflometoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-flophenyl}-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Ví dụ 124

1-{4-[2-(Diflometyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-2-flophenyl}-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Hỗn hợp gồm 1-[2-flo-4-(5-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (373mg, 0,84mmol), CF_2ClCO_2Na (256mg, 1,68mmol), K_2CO_3 (232mg, 1,68mmol), DMF (2,5mL), và H_2O (0,5mL) được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ AcOEt thu được 1-{4-[5-(diflometoxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-flophenyl}-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (168mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 177-179°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,92 (3H, s), 6,07-6,08 (1H, m), 6,45 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,59 (1H, t, J = 71,8 Hz), 7,34-7,47 (7H, m), 7,58 (1H, dd, J = 2,3, 12,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 495 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{17}F_3N_6O_3$:

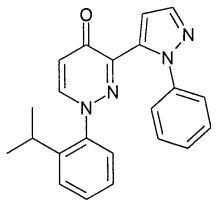
C, 58,30; H, 3,47; N, 17,00. Phát hiện: C, 58,17; H, 3,46; N, 16,91.

Rửa giải tiếp để tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được 1-{4-[2-(diflometyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]-2-flophenyl}-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (63,5mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 161-163°C;

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3,91 (3H, s), 5,99 (1H, d, J = 4,1 Hz), 6,40 (1H, t, J = 60,7 Hz), 6,47 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,09 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 8,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,47 (6H, m), 7,79-7,81 (3H, m). LC-MS (ESI) m/z 495 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{17}F_3N_6O_3 \cdot 0,5H_2O$: C, 57,26; H, 3,60; N, 16,69. Phát hiện: 57,38; H, 3,52; N, 16,78.

Ví dụ 125

1-[2-(1-Metyletyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



3-{[2-(1-Metyletyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (0,98g, 3,98mmol) được hòa tan trong 10mL *N,N*-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

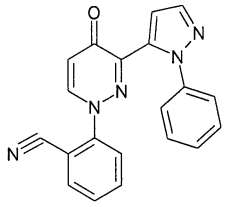
Bổ sung phenylhydrazin (1,72g, 15,93mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (40mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (80mg, hiệu suất 6%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,08 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 6,61

(1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,16-7,21 (1H, m), 7,26-7,41 (7H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút) độ tinh khiết là 90%, thời gian giữ = 3.158 phút; Tính toán MS: 356; Phát hiện MS: 357 $[M + H]^+$.

Ví dụ 126

2-[4-Oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]benzonitril



2-[2-(1-Axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]benzonitril (4,00g, 17,47mmol) được hòa tan trong 40mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

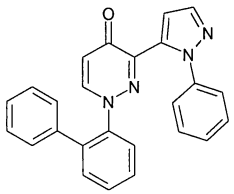
Bổ sung phenylhydrazin (3,77g, 34,94mmol) vào dung dịch của cặn trong 80mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (80mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (350mg, hiệu suất 6%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,32-7,40 (6H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (pha động: từ 80% nước và 20% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian

giữ = 2.881 phút; Tính toán MS: 339; Phát hiện MS: 340 $[M + H]^+$.

Ví dụ 127

1-Biphenyl-2-yl-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



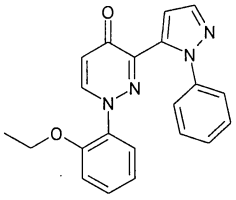
3-(Biphenyl-2-ylhydrazono)pentan-2,4-dion (420mg, 1,50mmol) được hòa tan trong 4mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (648mg, 6,00mmol) vào dung dịch của cặn trong 10mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (30mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (184mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,0, 0,8 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27-7,45 (12H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,6 Hz); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.272 phút; Tính toán MS: 390; Phát hiện MS: 391 $[M + H]^+$.

Ví dụ 128

1-(2-Etoxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



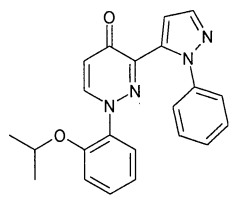
3-[(2-Etoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (2,00g, 8,06mmol) được hòa tan trong 20mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (3,48g, 32,24mmol) vào dung dịch của cặn trong 60mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (80mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (75mg, hiệu suất 2%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,36 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,05 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,78 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 7,39-7,43 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (pha động: từ 80% nước và 20% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.375 phút; Tính toán MS: 358; Phát hiện MS: 359 $[M + H]^+$.

Ví dụ 129

1-[2-(1-Metyletoxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



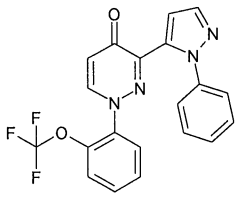
3-{[2-(1-Metyletoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (0,53g, 2,02mmol) được hòa tan trong 6mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (0,87g, 8,08mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (40mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 1%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,26 (6H, d, J = 6,0 Hz), 4,50-4,54 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,79 (1H, td, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,36-7,42 (5H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.151 phút; Tính toán MS: 372; Phát hiện MS: 373 $[M + H]^+$.

Ví dụ 130

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[2-(triflometoxy)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



3-{[2-(Triflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (0,43g, 1,5mmol) được hòa tan trong 20mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

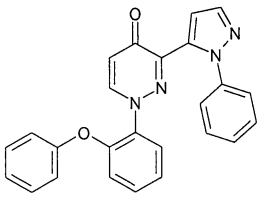
Bổ sung phenylhydrazin (486mg, 4,5mmol) vào dung dịch của cặn trong

40mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (40mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,67 (dt, J = 8,0, 1,6 Hz, 2H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,36-7,46 (m, 7H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.118 phút; Tính toán MS: 398; Phát hiện MS: 399 $[M + H]^+$.

Ví dụ 131

1-(2-Phenoxyphenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



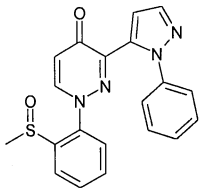
3-[(2-Phenoxyphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1,00g, 3,37mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (1,46g, 13,48mmol) vào dung dịch của cặn trong 30mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (30mL), rửa bằng dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (55mg, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,55 (2H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,86-6,89 (2H, m), 6,94-7,01 (2H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,25-7,41 (8H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.410 phút; Tính toán MS: 406; Phát hiện MS: 407 $[M + H]^+$.

Ví dụ 132

1-[2-(Metylsulfinyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



3-{[2-(Metylsulfinyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (0,66g, 2,48mmol) được hòa tan trong 8mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, sau đó cô dưới áp suất giảm.

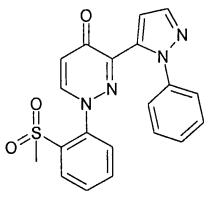
Bổ sung phenylhydrazin (1,07g, 9,92mmol) vào dung dịch của cặn trong 15mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (40mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (32mg, hiệu suất 3%) dưới dạng chất rắn màu đỏ:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,63 (3H, s), 6,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,30-7,40 (5H, m), 7,60 (1H, td, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,70 (1H, t, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,07 (1H, d, J

= 8,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút) độ tinh khiết 93%, thời gian giữ = 2.720 phút; Tính toán MS: 376; Phát hiện MS: 377 $[M + H]^+$.

Ví dụ 133

1-[2-(Metylsulfonyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

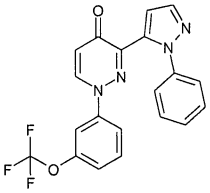


Bổ sung dung dịch H_2O_2 trong nước 30% (362mg, 3,19mmol) vào dung dịch của 1-[2-(metylsulfinyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (60% purity, 300mg, 0,80mmol) trong 20mL axit axetic, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 18 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, nước được bổ sung, chiết bằng AcOEt, rửa bằng nước, Na_2CO_3 dung dịch trong nước và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và sau đó cô. Cặn được tinh chế bằng prep.-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (20mg, hiệu suất 6%) dưới dạng chất rắn màu đỏ:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,89 (3H, s), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,24-7,35 (4H, m), 7,41-7,43 (2H, m), 7,70-7,77 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,16-8,18 (1H, m); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >90%, thời gian giữ = 3.073 phút; Tính toán MS: 392; Phát hiện MS: 393 $[M + H]^+$.

Ví dụ 134

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometoxy)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



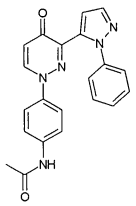
3-{[3-(Triflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (0,43g, 1,5mmol) được hòa tan trong 20mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (486mg, 4,5mmol) vào dung dịch của cặn trong 40mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (40mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (105mg, hiệu suất 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,56 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 7H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.450 phút; Tính toán MS: 398; Phát hiện MS: 399 $[M + H]^+$.

Ví dụ 135

N-{4-[4-Oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl}axetamit



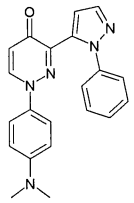
N-{4-[2-(1-Axetyl-2-oxopropyliden)hydrazino]phenyl}axetamit (500mg, 1,92mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (829mg, 7,68mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (51mg, hiệu suất 7,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,20 (3H, s), 6,70-6,77 (3H, m), 7,41-7,44 (8H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.870 phút; Tính toán MS: 371, Phát hiện MS: 372 $[M + H]^+$.

Ví dụ 136

1-[4-(Dimetylamino)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



3-{[4-(Dimetylamino)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (500mg, 2,02mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm.

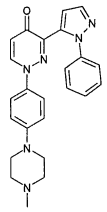
Bổ sung phenylhydrazin (656mg, 6,07mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl

trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (17mg, hiệu suất 2,4%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,98 (6H, s), 6,53 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,67-6,70 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,41-7,46 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >90%, thời gian giữ = 3.658 phút; Tính toán MS: 357, Phát hiện MS: 358 $[M + H]^+$.

Ví dụ 137

1-[4-(4-Metylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



3-{[4-(4-Metylpiperazin-1-yl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (610mg, 2,02mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm.

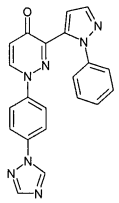
Bổ sung phenylhydrazin (872mg, 8,08mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 1,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,47 (3H, s), 2,71-2,75 (4H, m), 3,28 (4H, t, J =

4,8 Hz),6,67-6,77 (5H, m), 7,37-7,44 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,6 Hz) ; LCMS (pha động: từ 80% nước và 20% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.522 phút; Tính toán MS: 412, Phát hiện MS: 413 $[M + H]^+$.

Ví dụ 138

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



3-{[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (500mg, 1,84mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm.

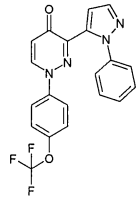
Bổ sung phenylhydrazin (795mg, 7,36mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (33mg, hiệu suất 4,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (2H, dd, J = 7,2, 2,0 Hz), 7,42-7,50 (6H, m), 7,62 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,57(1H, s); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời

gian giữ = 2.992 phút; Tính toán MS: 381, Phát hiện MS: 382 $[M + H]^+$.

Ví dụ 139

3-(1-Phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[4-(triflometoxy)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



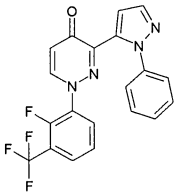
3-{[4-(Triflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (1,58g, 6,124mmol) được hòa tan trong 30mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (2,0g, 18,4mmol) vào dung dịch của cặn trong 40mL metanol, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (15mg, hiệu suất 0,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40-7,47 (m, 6H), 7,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 60% nước và 40% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.860 phút; Tính toán MS: 398; Phát hiện MS: 399 $[M + H]^+$

Ví dụ 140

1-[2-Flo-3-(triflometyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



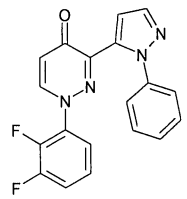
3-{[2-Flo-3-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (900mg, 3,1mmol) được hòa tan trong 1mL N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal và 2mL DMF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (1g, 9,3mmol) vào dung dịch của cặn trong 25mL t-BuOH, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (38mg, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,62-6,66 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,49 (m, 6H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.333 phút; Tính toán MS: 400; Phát hiện MS: 401 $[M + H]^+$.

Ví dụ 141

1-(2,3-Diflophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



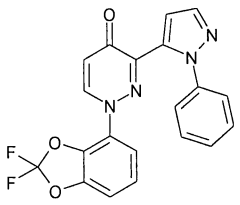
3-[(2,3-Diflophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (900mg, 1,16mmol) được hòa tan trong 3,5mL N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal và 5,5mL DMF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (376mg, 3,48mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL t-BuOH, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (22mg, hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,23 (td, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,36-7,45 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.824 phút; Tính toán MS: 350; Phát hiện MS: 351 $[M + H]^+$.

Ví dụ 142

1-(2,2-Diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

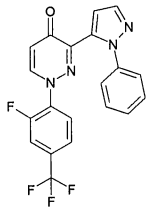


Hỗn hợp gồm 3-[(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)hydrazono]pentan-2,4-dion (3,0g, 10mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (30mL) được hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm.

Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (2,0mL, 21mmol) trong AcOH (30mL) được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, và rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (5/95-40/60 AcOEt/hexan) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,1g, hiệu suất 51%) dưới dạng các tinh thể màu trắng: điểm nóng chảy 105-107°C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,16 (1H, dd, J = 8,3, 1,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,35-7,49 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 395 $[M + H]^+$. Phân tích Tính toán đối với $C_{20}H_{12}F_2N_4O_3$: C, 60,92; H, 3,07; N, 14,21. Phát hiện: C, 60,91; H, 3,13; N, 14,30.

Ví dụ 143

1-[2-Flo-4-(triflometyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



3-{[2-Flo-4-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (720mg, 2,48mmol) được hòa tan trong 1mL N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal và 2mL DMF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

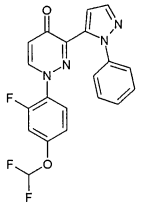
Bổ sung phenylhydrazin (803mg, 7,44mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL t-BuOH, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước

dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (16mg, hiệu suất 2%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,43 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 7H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.421 phút; Tính toán MS: 400; Phát hiện MS: 401 $[M + H]^+$.

Ví dụ 144

1-[4-(Diflometoxy)-2-flophenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



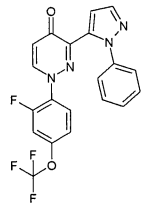
3-{[4-(Diflometoxy)-2-flophenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (300mg, 1,04mmol) được hòa tan trong 1mL N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal và 2mL DMF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (337mg, 3,12mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL t-BuOH, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (35mg, hiệu suất 9%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,34-6,70 (m, 4H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 12,0, 2,4 Hz, 1H), 7,36-7,46 (m, 5H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.065 phút; Tính toán MS: 398; Phát hiện MS: 399 $[M + H]^+$.

Ví dụ 145

1-[2-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



3-{[2-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (200mg, 0,65mmol) được hòa tan trong 1mL N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal và 2mL DMF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

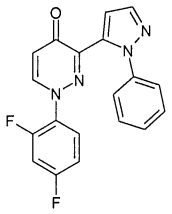
Bổ sung phenylhydrazin (211mg, 1,96mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL t-BuOH, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (35mg, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,44 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 6H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70%

nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.432 phút; Tính toán MS: 416; Phát hiện MS: 417 $[M + H]^+$.

Ví dụ 146

1-(2,4-Diflophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



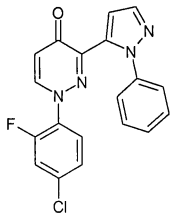
3-[(2,4-Diflophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (550mg, 2,29mmol) được hòa tan trong 1,5mL N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal và 3mL DMF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (742mg, 6,87mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL t-BuOH, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (42mg, hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,36-6,41 (m, 1H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,77 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,36-7,47 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS [pha động: từ 70% nước (0,1% TFA) và 30% CH_3CN đến 5% nước (0,1% TFA) và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút] độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.829 phút; Tính toán MS: 350; Phát hiện MS: 351 $[M + H]^+$.

Ví dụ 147

1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



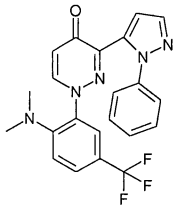
3-[(4-Clo-2-flophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1g, 3,9mmol) được hòa tan trong 1,76mL N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal và 3mL DMF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (1,26g, 11,7mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL t-BuOH, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (59mg, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,27 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 50% nước và 50% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút) độ tinh khiết 93%, thời gian giữ = 1.622 phút; Tính toán MS: 366; Phát hiện MS: 367 $[M + H]^+$.

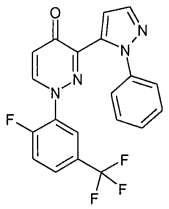
Ví dụ 148

1-[2-(Dimetylamino)-5-(triflometyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Ví dụ 149

1-[2-Flo-5-(triflometyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



3-{[2-Flo-5-(triflometyl)phenyl]hydrazono}pentan-2,4-dion (630mg, 2,2mmol) được hòa tan trong 4,6mL DMF và N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal (1,0mL, 1,1 đương lượng), và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (713mg, 6,6mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL toluen, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (40mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được 1-[2-flo-5-(triflometyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (43mg, hiệu suất 5%) và 1-[2-(dimetylamino)-5-(triflometyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (20mg, hiệu suất 2%).

1-[2-Flo-5-(triflometyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on: chất rắn màu vàng;

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H),

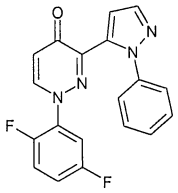
7,30-7,44 (m, 7H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.205 phút; Tính toán MS: 400; Phát hiện MS: 401 $[M + H]^+$.

1-[2-(Dimetylamino)-5-(triflometyl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on: chất rắn màu trắng;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,57 (s, 6H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 5H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.479 phút; Tính toán MS: 425; Phát hiện MS: 426 $[M + H]^+$.

Ví dụ 150

1-(2,5-Diflophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(2,5-Diflophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (1,455g, 6,06mmol) được hòa tan trong 20mL DMF và sau đó bổ sung 4,3mL N,N-dimetylformamit diisopropyl axetal, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 120°C, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

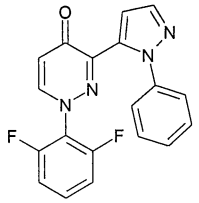
Bổ sung phenylhydrazin (1,96g, 18,18mmol) vào dung dịch của cặn trong 35mL t-BuOH, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 80°C, và

cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (40mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (66mg, hiệu suất 3%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,02-6,06 (m, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,32-7,52 (m, 6H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H); LCMS [pha động: từ 80% nước (0,1% TFA) và 20% CH_3CN đến 5% nước (0,1% TFA) và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút] độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.347 phút; Tính toán MS: 350; Phát hiện MS: 351 $[M + H]^+$.

Ví dụ 151

1-(2,6-Diflophenyl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



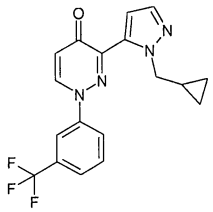
3-[(2,6-Diflophenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (400mg, 1,67mmol) được hòa tan trong 1mL N,N-dimetylformamit di-tert-butyl axetal và 2mL DMF và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm.

Bổ sung phenylhydrazin (541mg, 5mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL toluen, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 60°C, và cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch trong nước dung dịch HCl trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21-7,42 (m, 6H), 7,73-7,75 (m, 2H); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >94%, thời gian giữ = 2.497 phút; Tính toán MS: 350; Phát hiện MS: 351 $[M + H]^+$.

Ví dụ 152

3-[1-(Xyclopropylmetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



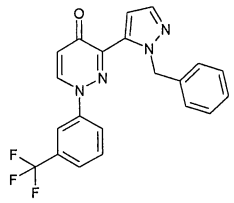
Dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (675mg, 2mmol), xyclopropylmetylhydrazin hydroclorua (490mg, 4mmol), và Et_3N (0,558mL, 4mmol) trong MeOH (20mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (315mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 155-157°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,35-0,44 (2H, m), 0,45-0,57 (2H, m), 1,24-1,40 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68-7,74 (2H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 7,94 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 7,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{18}H_{15}F_3N_4O$: C, 60,00; H,

4,20; N, 15,55. Phát hiện: C, 60,07; H, 4,24; N, 15,56.

Ví dụ 153

3-(1-Benzyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

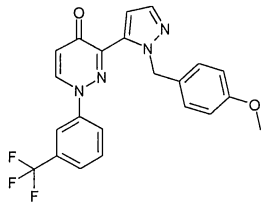


Dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (0,675g, 2,0mmol), benzylhydrazin dihydroclorua (1,56g, 8,0mmol), và Et_3N (2,23mL, 16mmol) trong MeOH (20mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (375mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 156-157°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 5,75 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,84-6,91 (2H, m), 7,18-7,24 (3H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,47-7,53 (2H, m), 7,64-7,67 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{15}F_3N_4O$: C, 63,63; H, 3,81; N, 14,14. Phát hiện: C, 63,63; H, 3,85; N, 14,16.

Ví dụ 154

3-[1-(4-Metoxybenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on

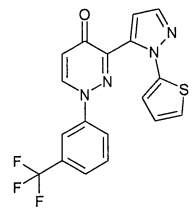


Dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (675mg, 2mmol), (4-metoxybenzyl)hydrazin hydroclorua (755mg, 4mmol), và Et_3N (0,558mL, 4mmol) trong MeOH (20mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và tái kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (367mg, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 159-161°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,73 (3H, s), 5,67 (2H, s), 6,69-6,75 (3H, m), 6,81-6,86 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,45-7,51 (1H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,65-7,71 (3H, m), 8,17 (1H, d, J = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 427 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$: C, 61,97; H, 4,02; N, 13,14. Phát hiện: C, 61,95; H, 4,14; N, 13,08.

Ví dụ 155

3-(1-Thiophen-2-yl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



Bổ sung 2-iodothiophen (0,16mL, 1,5mmol) vào hỗn hợp gồm đồng (I) oxyt (0,028g, 0,20mmol), salixylaldoxym (0,11g, 0,78mmol), Cs_2CO_3 (0,64g,

2,0mmol) và 3-(1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,30g, 0,98mmol) trong MeCN (8mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt và nước, và lọc. Dịch lọc được chia thành AcOEt và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (20/80-100/0 AcOEt/hexan) thu được các tinh thể màu vàng. Các tinh thể được tinh chế bằng Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế và tái kết tinh từ AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (11mg, hiệu suất 3%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 5,5, 3,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 3,8, 1,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 5,5, 1,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (1H, brs), 7,42 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,51-7,57 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 389 $[M + H]^+$.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5μm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

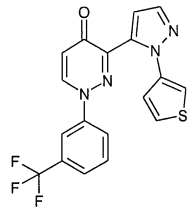
Gradient: 0 phút (A/B = 90/10) → 1 phút (A/B = 90/10) → 4,75 phút (A/B = 0/100) → 7,40 phút (A/B = 0/100) →7,41 phút (A/B = 90/10) → 8,50 phút (A/B = 90/10)

Tốc độ chảy: 70mL/phút

Bộ phát hiện: UV 220nm

Ví dụ 156

3-(1-Thiophen-3-yl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



Bổ sung 3-iodothiophen (0,15mL, 1,5mmol) vào hỗn hợp gồm đồng (I) oxyt (0,028g, 0,20mmol), salixylaldoxym (0,11g, 0,78mmol), Cs_2CO_3 (0,64g, 2,0mmol) và 3-(1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,30g, 0,98mmol) trong MeCN (8mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 ngày và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 ngày. Hỗn hợp được pha loãng bằng AcOEt và nước, và lọc. Dịch lọc được chia thành AcOEt và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel (20/80-100/0 AcOEt/hexan) thu được các tinh thể màu vàng. Các tinh thể được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế và tái kết tinh từ AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (7mg, hiệu suất 2%) dưới dạng các tinh thể màu trắng tuyền:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 6,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 4,5, 1,9 Hz), 7,24 (1H, s), 7,30-7,34 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,41 (1H, s), 7,50-7,57 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,23 (1H, d, J = 7,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 389 $[M + H]^+$.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: Waters SunFire Column C18 (30 × 50 mm S-5μm)

Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: (A) 0,1% TFA trong nước cất, (B) 0,1% TFA trong axetonitril

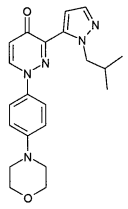
Gradient: 0 phút (A/B = 90/10) → 1 phút (A/B = 90/10) → 4,75 phút (A/B = 0/100) → 7,40 phút (A/B = 0/100) →7,41 phút (A/B = 90/10) → 8,50 phút (A/B = 90/10)

Tốc độ chảy: 70mL/phút

Bộ phát hiện: UV 220nm

Ví dụ 157

3-[1-(2-metylpropyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on



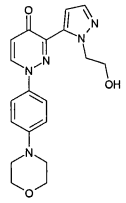
Bổ sung 2-metylpropylhydrazin (300mg, 3,39mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (300mg, 0,85mmol) trong 20mL metanol, hỗn hợp thu được được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng axit axetic dung dịch trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (48mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,83 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,17-2,25 (1H, m), 3,25-3,27 (4H, m), 3,89-3,92 (4H, m), 4,34 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,45-7,49 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.396

phút; Tính toán MS:379, Phát hiện MS: 380 $[M + H]^+$.

Ví dụ 158

3-[1-(2-Hydroxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on

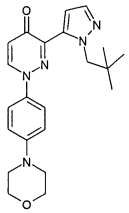


Bổ sung 2-hydroxyetylhydrazin (414mg, 5,36mmol)vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (476mg, 1,34mmol) trong 20mL metanol, hỗn hợp thu được được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng dung dịch axit axetic trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (36mg, hiệu suất 7,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,20-3,22 (4H, m), 3,87-3,89 (4H, m), 4,03-4,05 (2H, m), 4,33-4,36 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,98 (2H, dd, J = 6,8, 2,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,51-7,53 (3H, m), 8,14 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (pha động: từ 95% nước và 5% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.770 phút; Tính toán MS: 367, Phát hiện MS: 368 $[M + H]^+$.

Ví dụ 159

3-[1-(2,2-Dimetylpropyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)-pyridazin-4(1H)-on

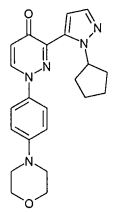


Bổ sung 2,2-dimetylpropylhydrazin (346mg, 3,39mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on (300mg, 0,85mmol) trong 20mL metanol, hỗn hợp thu được được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng axit axetic dung dịch trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (75mg, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,83 (9H, s), 3,22-3,25 (4H, m), 3,88-3,90 (4H, m), 4,41 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (pha động: từ 70% nước và 30% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 2.656 phút; Tính toán MS: 393, Phát hiện MS: 394 (M^++H).

Ví dụ 160

3-(1-Xyclopentyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on



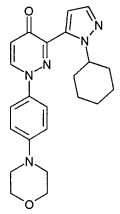
Bổ sung xyclopentylhydrazin (340mg, 3,39mmol) vào dung dịch của 3-[3-(dimetylamino)prop-2-enoyl]-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on

(300mg, 0,85mmol) trong 20mL metanol, hỗn hợp thu được được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, và sau đó cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng axit axetic dung dịch trong nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (30mg, hiệu suất 9%) dưới dạng chất rắn màu nâu:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,46-1,69 (5H, m), 1,92-1,96 (1H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,14-2,19 (1H, m), 3,22-3,25 (4H, m), 3,87-3,90 (4H, m), 5,10 (1H, quintet, J = 3,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,44-7,47 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,6 Hz); LCMS (pha động: từ 90% nước và 10% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.196 phút; Tính toán MS: 391, Phát hiện MS: 392 $[M + H]^+$.

Ví dụ 161

3-(1-Xyclohexyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(4-morpholin-4-ylphenyl)pyridazin-4(1H)-on



3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)hydrazono]pentan-2,4-dion (500mg, 1,73mmol) được hòa tan trong 10mL N,N-dimetylformamit dimetyl axetal, và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm.

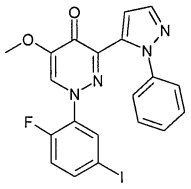
Bổ sung xyclohexylhydrazin (790mg, 6,92mmol) vào dung dịch của cặn trong 20mL metanol, và hỗn hợp thu được được hồi lưu trong thời gian 4 giờ, sau đó cô. Cặn được hòa tan trong diclometan (20mL), rửa bằng axit axetic dung dịch trong

nước 1M và nước muối, sấy khô trên Na_2SO_4 khan, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng prep-HPLC thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (50mg, hiệu suất 7,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,21-1,35 (3H, m), 1,63-1,69 (1H, m), 1,85-1,87 (2H, m), 2,00-2,06 (4H, m), 3,21-3,25 (4H, m), 3,87-3,90 (4H, m), 4,58-4,65 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,45-7,50 (2H, m), 7,59-7,62 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,0 Hz); LCMS (pha động: từ 80% nước và 20% CH_3CN đến 5% nước và 95% CH_3CN trong thời gian 6 phút, cuối cùng dưới các điều kiện này trong thời gian 0,5 phút), độ tinh khiết >95%, thời gian giữ = 3.318 phút; Tính toán MS: 405, Phát hiện MS: 406 $[M + H]^+$.

Ví dụ 162

1-(2-Flo-5-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



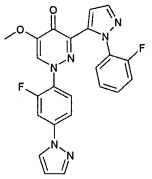
Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-(2-flo-5-iodophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (3,88g, 10,0mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (38,8mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Bổ sung AcOH (38,8mL) và phenylhydrazin (1,97mL, 20,0mmol) vào cặn. Hỗn hợp được đun đến hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không, pha loãng bằng dung dịch HCl trong nước 1M, chiết bằng AcOEt, rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tán nhỏ bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,95g, hiệu suất

60%) dưới dạng chất rắn màu vàng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 6,99 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,23-7,50 (7H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,84 (1H, ddd, J = 8,7, 4,5, 2,3 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ví dụ 163

3-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on



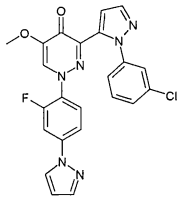
Huyền phù của 3-axetyl-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (197mg, 0,600mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Bổ sung AcOH (2,0mL) và 2-flophenylhydrazin (151mg, 1,20mmol) vào cặn. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi chưng cất dung môi, cặn được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa (25mL) và chiết bằng AcOEt (25mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được kết tinh từ AcOEt thu được chất rắn thô, chất rắn này được tái kết tinh từ EtOH/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (125mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 202-206°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,79 (3H, s), 6,64 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,96 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,23-7,33 (3H, m), 7,41-7,53 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,84 (2H, dd, J = 4,0, 1,7 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 12,3, 2,5 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 $[M + H]^+$. Phân

tích tính toán đối với $C_{23}H_{16}F_2N_6O_2 \cdot 0,4H_2O$: C, 60,90; H, 3,73; N, 18,53. Phát hiện: C, 60,68; H, 3,69; N, 18,39.

Ví dụ 164

3-[1-(3-Clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on

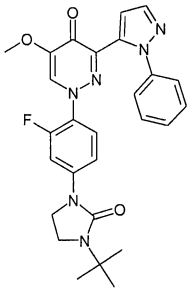


Huyền phù của 3-axetyl-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-pyridazin-4(1H)-on (393mg, 1,20mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (4,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Bổ sung AcOH (4mL) và 3-clophenylhydrazin hydroclorua (429mg, 2,40mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi chưng cất dung môi, cặn được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa (25mL) và chiết bằng AcOEt (25mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được kết tinh từ AcOEt thu được chất rắn thô, chất rắn này được tái kết tinh từ EtOH/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (242mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu da cam: điểm nóng chảy 186-190°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,80 (3H, s), 6,64 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,27-7,34 (1H, m), 7,44 (3H, dd, J = 16,6, 10,2 Hz), 7,34-7,52 (1H, m), 7,84 (3H, dd, J = 3,6, 1,7 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 8,56 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,6 Hz): LC-MS (ESI) m/z 463 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{16}ClFN_6O_2 \cdot 0,03H_2O$: C, 59,61; H, 3,49; N, 18,14. Phát hiện: C, 59,32; H, 3,50; N, 17,92.

Ví dụ 165

1-[4-(3-tert-Butyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

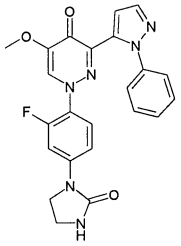


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (488mg, 1,0mmol), 1-tert-butylimidazolidin-2-on (171mg, 1,2mmol), CuI (19mg, 0,1mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,024mL, 0,2mmol), và K_3PO_4 (425mg, 2,0mmol) trong toluen (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ dưới khí quyển N_2. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/1), AcOEt only và sau đó AcOEt/MeOH (10/1) và tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (198mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 238-239°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,36 (9H, s), 3,29 (3H, s), 3,44-3,59 (2H, m), 3,64-3,76 (2H, m), 6,92-7,03 (2H, m), 7,23-7,51 (6H, m), 7,70 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 503 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{27}H_{27}FN_6O_3$: C, 64,53; H, 5,42; N, 16,72. Phát hiện: C, 64,31; H, 5,38; N, 16,58.

Ví dụ 166

1-[2-Flo-4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

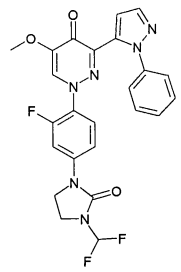


Hỗn hợp gồm 1-[4-(3-tert-butyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (503mg, 1,0mmol) trong axit trifloaxetic (3,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được chưng cất. Cặn được tái kết tinh từ AcOEt/MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (334mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 259-260°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,40-3,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,82-3,93 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,23-7,49 (7H, m), 7,73 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 447 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{19}FN_6O_3 \cdot 0,75H_2O$: C, 60,06; H, 4,49; N, 18,27. Phát hiện: C, 60,05; H, 4,26; N, 18,16.

Ví dụ 167

1-{4-[3-(Diflometyl)-2-oxoimidazolidin-1-yl]-2-flophenyl}-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



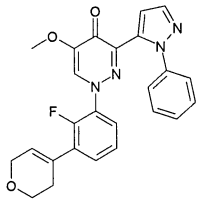
Hỗn hợp gồm 1-[2-flo-4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (100mg, 0,22mmol), natri

clodifloaxetat (40mg, 0,26mmol), và 18-crown-6 (12mg, 0,044mmol) trong axetonitril (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 0 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung silica gel vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được chưng cất, và tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt/MeOH (1/0 đến 10/1) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (2,5mg, hiệu suất 2,3%) dưới dạng bột màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,11-1,40 (4H, m), 3,61-3,86 (4H, m), 6,96 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,01-7,15 (1H, m), 7,16-7,50 (6H, m), 7,71 (1H, dd, J = 13,6, 2,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 497 $[M + H]^+$.

Ví dụ 168

1-[3-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



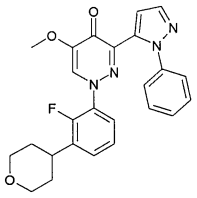
Hỗn hợp gồm 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (441mg, 1,0mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyran (231mg, 1,1mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (57,8mg, 0,05mmol) và Na_2CO_3 (233mg, 2,2mmol) trong DME (8,8mL) và nước (2,2mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 15 giờ dưới N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (380mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy

138-141°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 2,42 (2H, brs), 3,74-3,89 (5H, m), 4,21-4,29 (2H, m), 6,15 (1H, brs), 6,92-7,10 (2H, m), 7,17-7,59 (7H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,52 (1H, s). Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{21}FN_4O_3$: C, 67,56; H, 4,76; N, 12,61. Phát hiện: C, 67,42; H, 4,83; N, 12,44.

Ví dụ 169

1-[2-Flo-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

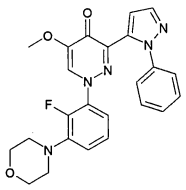


Hỗn hợp gồm 1-[3-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (190mg, 0,427mmol) và Pd/C (10% Pd, ướt 50%, 19mg) trong MeOH (10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ under H_2. Hỗn hợp được lọc qua đệm xelit, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (152mg, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 1,60-1,85 (4H, m), 3,39-3,56 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,91-4,04 (2H, m), 6,92-7,04 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,27-7,54 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ví dụ 170

1-(2-Flo-3-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

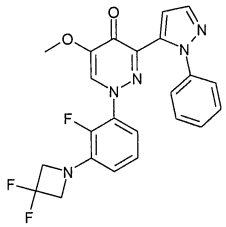


Hỗn hợp gồm 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (221mg, 0,5mmol), morpholin (0,0525mL, 0,6mmol), NaOt-Bu (67,3mg, 0,7mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được đun đến 90°C trong thời gian 18 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng $NaHCO_3$ dung dịch trong nước, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan và EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (139mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 187-189°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 2,97-3,08 (4H, m), 3,70-3,80 (7H, m), 6,61-6,72 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,06-7,17 (2H, m), 7,26-7,47 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{22}FN_5O_3$: C, 64,42; H, 4,96; N, 15,65. Phát hiện: C, 64,47; H, 4,99; N, 15,55.

Ví dụ 171

1-[3-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



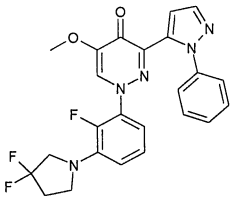
Hỗn hợp gồm 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (177mg, 0,4mmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (62,2mg,

0,48mmol), NaOt-Bu (99,9mg, 1,04mmol), Xantphos (99,9mg, 0,173mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (39,7mg, 0,043mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được đun đến 90°C trong thời gian 16 giờ dưới N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (58,8mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 4,42 (4H, t, J = 12,6 Hz), 6,43-6,82 (1H, m), 6,90-7,49 (8H, m), 7,79 (1H, s), 8,39-8,60 (1H, m).

Ví dụ 172

1-[3-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



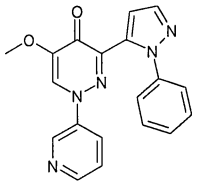
Hỗn hợp gồm 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (221mg, 0,5mmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (86,1mg, 0,6mmol), NaOt-Bu (125mg, 1,3mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được đun đến 90°C trong thời gian 4 giờ dưới N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (119mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 2,42-2,50 (2H, m), 3,56 (2H, t, J = 7,4

Hz), 3,71-3,88 (5H, m), 6,43-6,54 (1H, m), 6,84-7,13 (3H, m), 7,27-7,49 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{20}F_3N_5O_2 \cdot 0{,}2H_2O$: C, 61,20; H, 4,37; N, 14,87. Phát hiện: C, 61,36; H, 4,45; N, 14,56.

Ví dụ 173

5-Metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-pyridin-3-ylpyridazin-4(1H)-on



Hỗn hợp gồm 3-axetyl-5-metoxy-1-pyridin-3-ylpyridazin-4(1H)-on (0,21g, 0,86mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (10mL, 75mmol) được đun dến hồi lưu. MeOH (10mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi hồi lưu trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm.

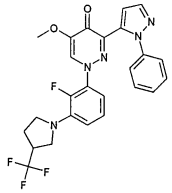
Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (0,17mL, 1,7mmol) trong AcOH (10mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng AcOEt, và rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel bazơ (30/70-100/0 AcOEt/hexan) thu được các tinh thể màu nâu. Các tinh thể được tái kết tinh từ 2-propanolheptan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (70mg, hiệu suất 24%) dưới dạng các tinh thể màu be: điểm nóng chảy 210-212°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,88 (3H, s), 7,16 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,50 (6H, m), 7,54-7,59 (1H, m), 7,81 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 4,7, 1,3 Hz), 8,65 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 346 $[M + H]^+$. Phân tích Tính toán đối với $C_{19}H_{15}N_5O_2$: C, 66,08; H, 4,38; N, 20,28. Phát

hiện: C, 65,85; H, 4,34; N, 20,11.

Ví dụ 174

1-{2-Flo-3-[3-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]phenyl}-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

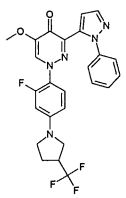


Hỗn hợp gồm 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (300mg, 0,68mmol), 3-(triflometyl)pyrolidin hydroclorua (143mg, 0,82mmol), NaOt-Bu (170mg, 1,8mmol), Xantphos (31mg, 0,054mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (12mg, 0,014mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) được đun ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 14 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt=10/90 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (131mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,09-2,40 (2H, m), 3,05 (1H, s), 3,38-3,75 (4H, m), 3,83-3,99 (3H, m), 5,88-6,07 (1H, m), 6,65 (1H, td, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,80-6,95 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,30-7,49 (5H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,74-7,80 (1H, m); Tính toán MS: 499; Phát hiện MS: 500 $[M + H]^+$.

Ví dụ 175

1-{2-Flo-4-[3-(triflometyl)pyrolidin-1-yl]phenyl}-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

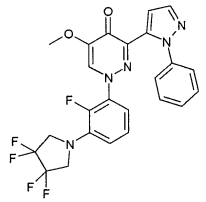


Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (300mg, 0,61mmol), 3-(triflometyl)pyrolidin hydroclorua (130mg, 0,74mmol), NaOt-Bu (154mg, 1,6mmol), Xantphos (28mg, 0,049mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (11mg, 0,012mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) được đun đến 90°C trong thời gian 12 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/ AcOEt =10/90 đến 0/100) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (138mg, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,17-2,42 (2H, m), 3,01-3,21 (1H, m), 3,30-3,63 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,11 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,20-6,37 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,47 (5H, m), 7,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz); Tính toán MS: 499; Phát hiện MS: 500 $[M + H]^+$.

Ví dụ 176

1-[2-Flo-3-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



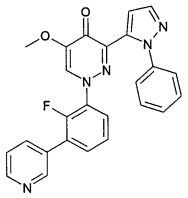
Huyền phù của 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (221mg, 0,500mmol), 3,3,4,4-tetraflopyrolidin hydroclorua (108mg, 0,600mmol), natri tert-butoxyt (125mg, 1,300mmol), Xantphos (23mg, 0,040mmol), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (9mg, 0,010mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 5% $NaHCO_3$ dung dịch trong nước (20mL) và chiết bằng AcOEt (20mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng

nước muối (40mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel (AcOEt/hexan = 60%-100%) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (95,4mg, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn vô định hình:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,84-3,96 (7H, m), 6,11 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,60 (1H, td, J = 8,3, 1,5 Hz), 6,90-6,98 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,41 (5H, m), 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 504 $[M + H]^+$.

Ví dụ 177

1-(2-Flo-3-pyridin-3-ylphenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



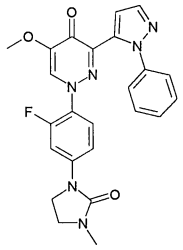
Dung dịch của 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (177mg, 0,400mmol), axit 3-pyridinboronic (54,1mg, 0,440mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (23mg, 0,020mmol) và Na_2CO_3 (93mg, 0,88mmol) trong DME (3,6mL) và nước (0,9mL) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 5 giờ dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp được rót vào 5% $NaHCO_3$ dung dịch trong nước (20mL) và chiết bằng AcOEt (20mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (MeOH/AcOEt = 0%-10%) và kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (84,8mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn không màu: điểm nóng chảy 147-153°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,78 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,04-7,17 (1H, m), 7,28-7,51 (6H, m), 7,56 (1H, dd, J = 7,7, 5,1 Hz), 7,63-7,75

(1H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 7,9, 1,9 Hz), 8,58-8,68 (2H, m), 8,81 (1H, s). LC-MS (ESI) m/z 440 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{18}FN_5O_2$: C, 68,33; H, 4,13; N, 15,94. Phát hiện: C, 68,04; H, 4,03; N, 15,80.

Ví dụ 178

1-[2-flo-4-(3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

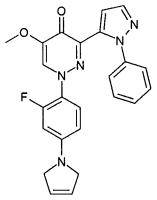


Hỗn hợp gồm 1-[2-flo-4-(2-oxoimidazolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (40mg, 0,09mmol), iodometan (0,02mL, 0,36mmol), và natri hydrit (60% trong dầu) (7,0mg, 0,18mmol) trong DMF (4,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng H_2O, và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ $^iPr_2O$/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (24mg, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 208-209°C;

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,79 (3H, s), 3,42-3,58 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,78-3,86 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,22-7,51 (6H, m), 7,73 (1H, dd, J = 14,1, 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 461 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{21}FN_6O_3 \cdot 0{,}75H_2O$: C, 60,06; H, 4,49; N, 18,27. Phát hiện: C, 60,05; H, 4,26; N, 18,16.

Ví dụ 179

1-[4-(2,5-Dihydro-1H-pyrol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

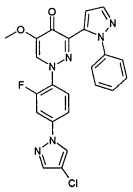


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 3-pyroline (0,046mL, 0,6mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol), và NaOtBu (67,3mg, 0,7mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng hexan/THF (1/2) và tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (109mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng: điểm nóng chảy 204-207°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,89 (3H, s), 4,09 (4H, s), 5,97 (2H, t, J = 4,1 Hz), 6,07 (1H, dd, J = 2,6, 9,0 Hz), 6,19 (1H, dd, J = 2,6, 14,3 Hz), 6,32 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,33-7,45 (5H, m), 7,72 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 430 $[M + H]^+$.Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{20}FN_5O_2$: C, 67,12; H, 4,69; N, 16,31. Phát hiện: C, 67,03; H, 4,76; N, 16,16.

Ví dụ 180

1-[4-(4-Clo-1H-pyrazol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (488mg, 1,0mmol), 4-clo-1H-pyrazol (103mg, 1,0mmol), Cu_2O (14,3mg, 0,1mmol), salixylaldoxym (54,9mg, 0,4mmol), và Cs_2CO_3 (652mg, 2,0mmol) trong CH_3CN (10mL) được hồi lưu qua đêm dưới khí quyển Ar. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được cho sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt tiếp theo tinh chế bằng HPLC điều chế. Tái kết tinh từ MeOH/H_2O thu được nêu ở đề mục này (68,1mg, hiệu suất 15%) dưới dạng bột màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 190-192°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,92 (3H, s), 6,43 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,23 (1H, ddd, J = 1,1, 2,3, 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,48 (5H, m), 7,57 (1H, dd, J = 2,6, 12,4 Hz), 7,68 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 0,8 Hz). LC-MS (ESI) m/z 463 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{16}ClFN_6O_2$: C, 59,68; H, 3,48; N, 18,16. Phát hiện: C, 59,81; H, 3,50; N, 18,14.

Phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện ở các điều kiện mô tả dưới đây.

Cột: CHIRALPAK AS CC001 (50 mm ID × 500 mmL)

Nhiệt độ cột: 30°C

Pha động: MeOH

Tốc độ chảy: 60mL/phút

Bộ phát hiện: UV 220nm

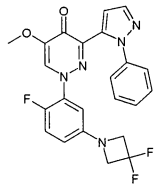
Nồng độ: 111mg/mL

Dung tích phụt: 1mL

Thời gian giữ: 18,8 phút

Ví dụ 181

1-[5-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

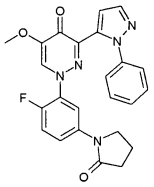


Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-5-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), 3,3-difloazetidin hydroclorua (77,7mg, 0,6mmol), NaOtBu (125mg, 1,3mmol), Xantphos (46,3mg, 0,08mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (18,3mg, 0,02mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được đun đến 90°C trong thời gian 13 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng EtOH/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (92mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng:

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,77 (3H, s), 4,25 (4H, t, J = 12,2 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 6,4, 3,0 Hz), 6,63-6,72 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,25-7,48 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,45 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$: C, 60,93; H, 4,00; N, 15,45. Phát hiện: C, 60,97; H, 3,94; N, 15,47.

Ví dụ 182

1-[2-Flo-5-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

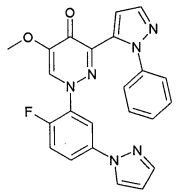


Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-5-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), pyrolidin-2-on (0,0456mL, 0,6mmol), K_3PO_4 (212mg, 1,0mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,012mL, 0,1mmol) và CuI (9,5mg, 0,05mmol) trong 1,4-dioxan (2mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 13 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (126mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 171-174°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 2,02-2,19 (2H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 3,69-3,87 (5H, m), 6,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,22-7,58 (7H, m), 7,74-7,89 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{20}FN_5O_3$: C, 64,71; H, 4,53; N, 15,72. Phát hiện: C, 64,59; H, 4,45; N, 15,67.

Ví dụ 183

1-[2-Flo-5-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

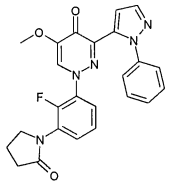


Hỗn hợp gồm 1-(2-flo-5-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,5mmol), pyrazol (34,0mg, 0,5mmol), 2-hydroxybenzaldehyt oxym (27,4mg, 0,2mmol), Cu_2O (7,2mg, 0,05mmol) và Cs_2CO_3 (326mg, 1,0mmol) trong axetonitril (1mL) được đun đến hồi lưu trong thời gian 14 giờ dưới Ar. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa, chiết bằng AcOEt, sấy khô trên Na_2SO_4, lọc, cô trong chân không, tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel bazơ (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và trên silica gel (hexan/AcOEt = 50/50 đến 0/100) và tái kết tinh bằng AcOEt/hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,3mg, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 186-187°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ ppm 3,78 (3H, s), 6,59-6,66 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,17-7,27 (1H, m), 7,30-7,42 (4H, m), 7,56-7,67 (1H, m), 7,76-7,90 (3H, m), 7,93-8,02 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 1,9 Hz). Phân tích tính toán đối với $C_{23}H_{17}FN_6O_2$: C, 64,48; H, 4,00; N, 19,62. Phát hiện: C, 64,21; H, 4,08; N, 19,42.

Ví dụ 184

1-[2-Flo-3-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



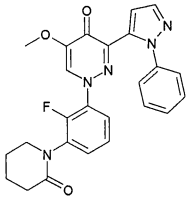
Huyền phù của 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (221mg, 0,5mmol), 2-pyrolidinon (46μL, 0,60mmol), N,N'-dimetyletylendiamin (22μL, 0,20mmol), CuI (19mg, 0,10mmol), và K_3PO_4 (212mg, 1,00mmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 5% $NaHCO_3$ dung dịch trong nước

(20mL) và chiết bằng AcOEt (20mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (AcOEt/hexan = 50%-100%) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (89,4mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn vô định hình:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 2,26 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,59 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,80 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,89 (3H, s), 6,36 (1H, dd, J = 15,5, 1,9 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,34-7,49 (6H, m), 7,73-7,83 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 446 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{20}FN_5O_3 \cdot 0{,}2H_2O$: C, 64,19; H, 4,58; N, 15,59. Phát hiện: C, 64,00; H, 4,51; N, 15,56.

Ví dụ 185

1-[2-Flo-3-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



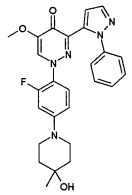
Huyền phù của 1-(3-brom-2-flophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (221mg, 0,500mmol), 2-piperidon (59,5mg, 0,600mmol), N,N'-dimetyletylendiamin (0,022mL, 0,200mmol), CuI (19mg, 0,10mmol) và K_3PO_4 (212mg, 1,00mmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 5% $NaHCO_3$ dung dịch trong nước (20mL) và chiết bằng AcOEt (20mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (AcOEt/hexan = 50%-100%) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (52,3mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn vô định

hình:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 1,97 (4H, t, J = 3,4 Hz), 2,54-2,63 (2H, m), 3,56 (2H, brs), 3,88 (3H, s), 6,36 (1H, dd, J = 15,5, 1,9 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 16,2, 1,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 14,7, 1,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,35-7,44 (2H, m), 7,40 (3H, d, J = 4,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 460 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{22}FN_5O_3 \cdot 0{,}5H_2O$: C, 64,34; H, 4,93; N, 15,00. Phát hiện: C, 64,12; H, 4,73; N, 15,13.

Ví dụ 186

1-[2-Flo-4-(4-hydroxy-4-metylpiperidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

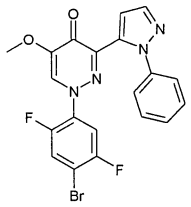


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,500mmol), 4-metylpiperidin-4-ol hydroclorua (91mg, 0,60mmol), natri tert-butoxyt (187mg, 1,95mmol), Xantphos (23mg, 0,040mmol), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (9mg, 0,010mmol) trong 1,4-dioxan (2,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 5% $NaHCO_3$ dung dịch trong nước (20mL) và chiết bằng AcOEt (20mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (MeOH/AcOEt = 0%-20%). Cặn được tái kết tinh từ AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (76,2mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,14 (3H, s), 1,39-1,60 (4H, m), 3,20 (2H, ddd, J = 13,2, 8,7, 5,3 Hz), 3,40-3,52 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,36 (1H, s), 6,70 (1H, dd, J = 9,0, 2,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 1,9 Hz), 6,79-6,94 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,29 (1H, s), 7,35-7,47 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,37 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 476 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{26}H_{26}FN_5O_3$: C, 65,67; H, 5,51; N, 14,73. Phát hiện: C, 65,53; H, 5,50; N, 14,66.

Ví dụ 187

1-(4-Brom-2,5-diflophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



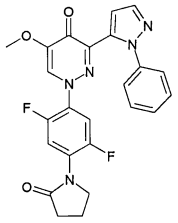
Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-(4-brom-2,5-diflophenyl)-5-metoxypyridazin-4(1H)-on (3,57g, 10mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (16mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong AcOH (20mL) và bổ sung phenylhydrazin (2,0mL, 20mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/0 đến 0/1) và tái kết tinh từ $^iPr_2O$/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (1,05g, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt: điểm nóng chảy 211-213°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 3,77 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,9, 6,6 Hz), 7,22-7,62 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 10,2, 6,0 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 460 [M +

H]$^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{20}H_{13}BrF_2N_4O_2$: C, 52,31; H, 2,85; N, 12,20. Phát hiện: C, 52,51; H, 2,95; N, 12,20.

Ví dụ 188

1-[2,5-Diflo-4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

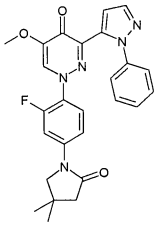


Huyền phù của 1-(4-brom-2,5-diflophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (200mg, 0,44mmol), pyrolidin-2-on (0,040mL, 0,53mmol), CuI (17mg, 0,088mmol), N,N'-dimetyletan-1,2-diamin (0,019mL, 0,18mmol), và K_3PO_4 (187mg, 0,88mmol) trong 1,4-dioxan (4,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 80^{o}C trong thời gian 14 giờ dưới khí quyển N_2. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng hexan/AcOEt (1/0 đến 0/1) sau đó AcOEt/MeOH (10/1) và tái kết tinh từ AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (12mg, hiệu suất 6%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt:

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,06-2,23 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,69-3,91 (4H, m), 7,27-7,42 (2H, m), 7,43-7,56 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 11,3, 6,4 Hz), 7,85-7,91 (2H, m), 7,95 (1H, dd, J = 10,5, 7,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,60 (1H, d, J = 1,5 Hz). LC-MS (ESI) m/z 464 [M + H]$^+$.

Ví dụ 189

1-[4-(4,4-Dimetyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

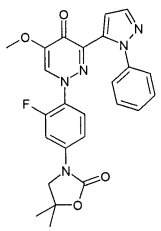


Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,500mmol), 4,4-dimetyl-2-pyrolidinon (67,9mg, 0,600mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,012mL, 0,10mmol), CuI (9,5mg, 0,050mmol), và K_3PO_4 (212mg, 1,00mmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 5% $NaHCO_3$ dung dịch trong nước (20mL) và chiết bằng AcOEt (20mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (AcOEt/ hexan = 50%-100%) và sắc ký cột siica gel (AcOEt/hexan = 50%-100%) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (142,8mg, hiệu suất 60%):

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,16 (6H, s), 2,39-2,44 (2H, m), 3,58-3,63 (2H, m), 3,77 (3H, s), 6,94-6,98 (1H, m), 6,98-7,08 (1H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,35-7,49 (4H, m), 7,68-7,88 (2H, m), 8,37-8,55 (1H, m). LC-MS (ESI) m/z 474 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{26}H_{24}FN_5O_3 \cdot 0{,}2H_2O$: C, 65,45; H, 5,16; N, 14,68. Phát hiện: C, 65,17; H, 5,16; N, 14,55.

Ví dụ 190

1-[4-(5,5-Dimetyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



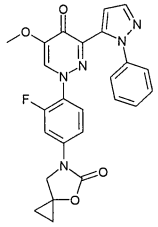
Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-

yl)pyridazin-4(1H)-on (244mg, 0,500mmol), 5,5-dimetyl-1,3-oxazolidin-2-on (69,1mg, 0,600mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,012mL, 0,100mmol), CuI (9,5mg, 0,050mmol), và K_3PO_4 (212mg, 1,00mmol) trong 1,4-dioxan (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C dưới khí quyển Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 5% $NaHCO_3$ dung dịch trong nước (20mL) và chiết bằng AcOEt (20mL x 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), làm khô bằng $MgSO_4$, và chưng cất. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ (MeOH/AcOEt = 0%-10%) thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (157,4mg, hiệu suất 66%):

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 1,49 (6H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,05 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,33 (1H, s), 7,37-7,48 (3H, m), 7,68 (1H, dd, J = 13,4, 2,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 476 [M + H]$^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{25}H_{22}FN_5O_4$: C, 63,15; H, 4,66; N, 14,73. Phát hiện: C, 63,09; H, 4,70; N, 14,85.

Ví dụ 191

6-{3-Flo-4-[5-metoxy-4-oxo-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-1(4H)-yl]phenyl}-4-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-5-on



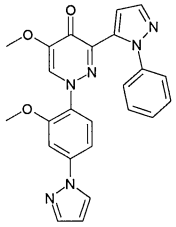
Huyền phù của 1-(2-flo-4-iodophenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on (0,24g, 0,50mmol), 4-oxa-6-azaspiro[2,4]heptan-5-on (0,068g, 0,60mmol), trans-1,2-diaminoxyclohexan (0,024mL, 0,20mmol), CuI (0,019g, 0,10mmol), và K_3PO_4 (0,21g, 1,0mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) được khuấy ở nhiệt độ 110°C dưới khí quyển Ar trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được

pha loãng bằng AcOEt và lọc qua đệm silica gel bazơ, và sau đó silica gel được rửa bằng AcOEt. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được sắc ký trên silica gel bazơ (0/100-3/97 MeOH/AcOEt) thu được các tinh thể màu trắng. Các tinh thể được tái kết tinh từ AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,17g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng: điểm nóng chảy 200-201°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 0,85-0,92 (2H, m), 1,33-1,40 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,39 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,96 (1H, ddd, J = 8,9, 2,5, 1,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,35-7,45 (5H, m), 7,68 (1H, dd, J = 13,7, 2,5 Hz), 7,77-7,79 (2H, m). LC-MS (ESI) m/z 474 $[M + H]^+$. Phân tích Tính toán đối với $C_{25}H_{20}FN_5O_4 \cdot H_2O$: C, 62,94; H, 4,31; N, 14,68. Phát hiện: C, 62,83; H, 4,42; N, 14,77.

Ví dụ 192

5-Metoxy-1-[2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Hỗn hợp gồm 3-axetyl-5-metoxy-1-[2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-pyridazin-4(1H)-on (1,50g, 4,41mmol), N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (15mL), và MeOH (15mL) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm.

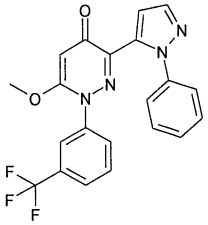
Dung dịch của cặn và phenylhydrazin (0,868mL, 8,82mmol) trong AcOH (15mL) được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch HCl trong nước 1M và chiết bằng AcOEt. Dịch chiết được rửa bằng dung dịch NaOH trong nước 1M và nước

muối, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel bazơ rửa giải bằng AcOEt và kết tinh từ hexan/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,921g, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng tuyền: điểm nóng chảy 133-135°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,90 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 1,9, 2,6 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,36-7,46 (5H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,86 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 2,6 Hz). LC-MS (ESI) m/z 441 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{20}N_6O_3$: C, 65,45; H, 4,58; N, 19,08. Phát hiện: C, 65,37; H, 4,65; N, 18,88.

Ví dụ 193

6-Metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on



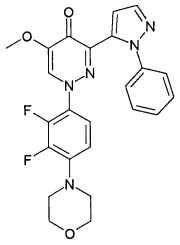
Bổ sung nhỏ giọt trimetylsilyldiazometan (dung dịch trong dietylete 2M, 8,0mL, 16,0mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch 6-hydroxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on (0,23g, 0,58mmol) trong MeOH (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt/hexan (20/80-100/0) và tái kết tinh từ AcOEt/hexan thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (0,023g, hiệu suất 10%) dưới dạng các tinh thể màu trắng: điểm nóng chảy 139-141°C;

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 3,90 (3H, s), 6,14 (1H, s), 6,97-7,02 (1H, m),

7,13 (1H, s), 7,22 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,31-7,44 (6H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 413 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$: C, 61,17; H, 3,67; N, 13,59. Phát hiện: C, 61,19; H, 3,71; N, 13,69.

Ví dụ 194

1-(2,3-Diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on

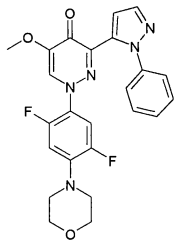


Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-(2,3-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-pyridazin-4(1H)-on (200mg, 0,55mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong AcOH (2,0mL) và phenylhydrazin (0,11mL, 1,1mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột siica gel rửa giải bằng AcOEt/MeOH (1/0 đến 10/1) và tái kết tinh từ $^iPr_2O$/AcOEt thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (141mg, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng: điểm nóng chảy 182-183°C;

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,98-3,22 (4H, m), 3,62-3,87 (7H, m), 6,78-6,92 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,21-7,54 (5H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,9 Hz). LC-MS (ESI) m/z 466 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{21}F_2N_5O_3$: C, 61,93; H, 4,55; N, 15,05. Phát hiện: C, 61,90; H, 4,58; N, 14,87.

Ví dụ 195

1-(2,5-Diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on



Hỗn hợp gồm 3-axetyl-1-(2,5-diflo-4-morpholin-4-ylphenyl)-5-metoxy-pyridazin-4(1H)-on (340mg, 0,93mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (3,4mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong AcOH (3,4mL) và phenylhydrazin (0,18mL, 1,9mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng AcOEt, và rửa bằng dung dịch trong nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$, và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tái kết tinh từ AcOEt/MeOH thu được sản phẩm nêu ở đề mục này (156mg, hiệu suất 36%) dưới dang chất rắn màu da cam nhạt: điểm nóng chảy 211-212°C;

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 2,99-3,15 (4H, m), 3,60-3,88 (7H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,8, 7,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 12,8, 7,6 Hz), 7,24-7,50 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,3 Hz). LC-MS (ESI) m/z 466 $[M + H]^+$. Phân tích tính toán đối với $C_{24}H_{21}F_2N_5O_3 \cdot 0{,}5H_2O$: C, 60,75; H, 4,67; N, 14,76. Phát hiện: C, 60,98; H, 4,71; N, 14,63.

Ví dụ thử nghiệm 1

Ức chế enzym PDE

Enzym PDE10A ở người được sinh ra từ các tế bào Sf9 hoặc COS-7 được truyền gen đủ dài. Enzyme vô tính được hiết từ các viên tế bào đồng nhất. Enzym chiết ra từ các tế bào Sf9 một phần được tinh chế sử dụng cột ái lực His-tag. Enzym được bảo quản ở nhiệt độ -70°C đến khi sử dụng. Hoạt tính PDE được đo sử dụng SPA (Scintillation Proxymity Assay) (GE Healthcare). Để đánh giá hoạt tính ức chế, 10µL các hợp chất được pha loãng liên tiếp được cấy bằng 20µL enzym PDE trong bộ đệm thử nghiệm (50mM HEPES-NaOH, 8,3mM $MgCl_2$, 1,7mM EGTA, BSA 0,1% (pH = 7,4)) trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Cô lần cuối DMSO trong thử nghiệm 1 phần trăm là các hợp chất được thử nghiệm hai lần trong các tấm bán diện tích 96 lỗ (Corning). Để bắt đầu phản ứng, 10µL chất nền [3H] cGMP (25 hoặc 50nM; vô tính trong các kit SPA từ GE Healthcare hoặc do PerkinElmer bán, một cách tương ứng) được bổ sung đối với dung tích thử nghiệm cuối cùng là 40µL. Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, các hạt yttrium SPA chứa sulphat kẽm được bổ sung (20µL ở nồng độ 6mg/mL) để kết thúc phản ứng PDE. Sau khi lắng xuống trong thời gian 60 phút, các tấm thử nghiệm được tính trong máy đếm nhấp nháy (PerkinElmer) để tính toán tốc độ ức chế và IC_{50}. Tốc độ ức chế được tính trên cơ sở 0% các lỗ kiểm soát bằng DMSO và 100% các lỗ kiểm soát bằng enzyme. Các kết quả được thể hiện trong các bảng 1 và 2.

[Bảng 1]

Ví dụ No.	IC_{50} A: thấp hơn 10nM B: 10 - 200 nhóm	Ức chế phần trăm (1μM)
10	B	98
13	B	96
15	B	97
16	B	97
17	B	97
23	A	102
26	B	97
30	B	87 (ở 0,1μM)
32	B	89
36	A	90 (ở 0,1μM)
39	A	98
46	B	97
48	A	100
49	A	98
52	A	99
54	A	100
57	A	101
59	B	96
64	B	94

[Bảng 2]

Ví dụ No.	IC_{50} A: thấp hơn 10nM B: 10 – 200nM	Ức chế phần trăm (0,1μM)
102	A	103
103	A	99
104	A	99
106	A	100
107	A	104
108	A	103
109	A	99
111	A	97
113	A	99
114	A	102
116	A	99
119	A	100
120	A	100
123	A	99
124	A	97
163	A	101
164	A	101
178	A	92
179	A	96
180	A	96
186	A	100
189	A	100
190	A	100
192	A	101

Ví dụ thử nghiệm 2

Các động vật

Các con chuột đực ICR do CLEA Japan, Inc (Japan) cung cấp. Sau khi đến vườn thú, các con vật được để tối thiểu 1 tuần để thích nghi khí hậu. Các con chuột được nhốt lại dưới chu kỳ sáng/tối 12:12 giờ ở phòng thí nghiệm có kiểm soát nhiệt độ và độ ẩm và để thức ăn và nước tự do. Chăm sóc và sử dụng các con chuột và các biên bản thí nghiệm được sử dụng trong thí nghiệm này được phê chuẩn bởi Ủy ban chăm sóc và sử dụng động vật thí nghiệm (Experimental Animal Care và Use Committee) của Takeda Pharmaceutical Company, Ltd (Osaka, Japan).

Sử dụng thuốc

Các hợp chất được tạo huyền phù trong 0,5% metylxenluloza trong nước muối hoặc nước cất, và được sử dụng trong bụng (i.p.) hoặc qua đường miệng (p.o.), một cách tương ứng. Metamphetamin (Dainippon Sumitomo Pharma Co.,Ltd.) và MK-801 (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) được hòa tan trong nước muối, và sử dụng dưới da (s.c.). Tất cả các thuốc được phân liều theo dung tích 20mL/kg trọng lượng cơ thể chuột.

Đo các nucleotit vòng mô thể vân (Striatal Tissue Cyclic Nucleotides)

Các con chuột đực ICR được giết chết bằng bức xạ vi sóng tập trung của não 30 phút sau khi sử dụng hợp chất. Thể vân được cô lập và đồng nhất trong HCl 0,5N tiếp theo ly tâm. Nồng độ các chất nổi bề mặt của các nucleotit vòng được đo sử dụng các kít enzym thử nghiệm miễn dịch (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI). Tất cả các dữ liệu được biểu thị là trung bình cộng các lỗi chuẩn của trung bình (n=5-7) và được phân tích sử dụng thử nghiệm williams với tập hợp tiêu chuẩn ở #P < 0,025.

Ức chế metamphetamin siêu vận động do (MAP)- hoặc MK-801 gây ra

Các mẫu động vật được sử dụng rộng rãi của rối loạn tâm thần đã được đo mức siêu vận động do các chất kích thích bệnh tinh thần gây ra (cụ thể là amphetamin, cocain, metamphetamin, MK-801 và phenxyclidin) trong các bộ gặm nhấm (Psychopharmacology 1999, vol. 145: 237-250). Các hợp chất được thử nghiệm khả năng gây ra phản tác dụng của nó hoặc siêu vận động do MAP hoặc MK-801 gây ra trong chuột. Chuột đực ICR được tập cho quen trong các phòng tự vận động với các bộ cảm biến tia hồng ngoại (BrainScienceIdea Co., Ltd. Japan) để thí nghiệm. Sau khi quen, các con vật được xử lý lần lượt hoặc bằng chất mang hoặc các hợp chất (3-100mg/kg, sử dụng trong bụng hoặc 1mg/kg, sử dụng qua đường miệng), và MK-801 (0,3mg/kg, sử dụng dưới da) hoặc MAP (2mg/kg, sử dụng dưới da) được sử dụng 30 hoặc 60 phút sau khi sử dụng trong bụng hoặc sử dụng qua đường miệng. Các hoạt tính vận động được đo, và tích tụ các số đếm (30 hoặc 60 phút trước và 90 phút sau khi sử dụng các chất kích thích) được tính trong mỗi nhóm xử lý. Tất cả các dữ liệu được thể hiện là trung bình cộng các lỗi chuẩn của trung bình (n=5-8) và được phân tích sử dụng thử nghiệm williams với tập hợp tiêu chuẩn ở #P < 0,025 hoặc thử nghiệm Dunnett với tập hợp tiêu chuẩn ở *P < 0,025.

Gia tăng các thiếu hụt ức chế phát xung sớm (PPI) do MK-801 gây ra.

PPI là phép đo chọn xung cảm nhận và vận động và là một trong số các phép đo thần kinh tâm thần trong đó người và bộ gặm nhấm có thể được đánh giá theo cách tương tự (Psychopharmacology (Berl) 2001, vol. 156: 117-154). Các tác giả sáng chế đánh giá xem có thể đảo ngược các thiếu hụt PPI do MK-801 gây ra hay không sử dụng chuột đực ICR. Các hợp chất và MK-801 (0,3mg/kg, sử dụng dưới da) được sử dụng trong thời gian lần lượt là 30 phút và 20 phút, trước khi thử nghiệm. Các thử nghiệm áp dụng tám khoang gây giật mình bằng âm thanh SR-LAB (San Diego Instruments, San Diego, CA), mỗi khoang gồm một khoang

trống, một xy lanh Plexiglas được lắp ở sàn và nhốt trong các khoang ngoài làm giảm âm thanh, thông khí. Đặt chuột bên trong các xi lanh để cho phép các kích ứng gây giật mình toàn bộ cơ thể do kích ứng bằng âm thanh gây ra được đo nhờ sự chuyển nạp vận động vào các tín hiệu tương tự bằng thiết bị áp điện lắp vào sàn. Một loa bên trong mỗi khoang tạo ra tiếng ồn cơ sở liên tục và các kích ứng âm thanh khác nhau. Các kỳ thử nghiệm gồm việc đặt các con vật riêng biệt vào trong các khoang gây giật mình và phát ra âm thanh cơ sở (70 dB). Sau khoảng thời gian thích nghi khí hậu 5 phút, mỗi con với 54 thí nghiệm với các thời khoảng thay đổi (7-23 giây). Các thí nghiệm gồm ba loại sau đây: 1) Thí nghiệm chỉ với xung 118 dB có trong thời gian 40 mili giây mà trong thời gian này kích ứng giật mình được ghi trong thời gian 40 mili giây bắt đầu bằng sự công kích 118 dB, 2) hai loại thử nghiệm phát xung sớm gồm 118 dB có trong thời gian 40 mili giây được tiếp tục trong thời gian 100 mili giây, sớm hơn so với trong thời gian 20 mili giây là 76 hoặc 82 dB, trong khi đó kích ứng giật mình được ghi trong thời gian 40 mili giây bằng đầu bằng sự công kích là 118 dB, và 3) không có thí nghiệm kích thích trong đó chỉ có tiếng ồn cơ bản. Phần trăm PPI được tính toán riêng cho mỗi một trong 2 mức dB phát xung sớm sử dụng công thức truyền thống sau: [((giật mình cực đại trung bình lên các thí nghiệm chỉ với xung - giật mình cực đại trung bình lên các thí nghiệm chỉ với phát xung sớm)/ giật mình cực đại trung bình lên các thí nghiệm chỉ với xung) × 100]. Tất cả các dữ liệu là trung bình cộng các lỗi chuẩn của trung bình (n=8-11) và sự tùy thuộc vào liều được đo sử dụng thử nghiệm williams bởi tập hợp tiêu chuẩn ở #P < 0,025. *P<0,05, thí nghiệm t của nghiên cứu viên so với nhóm kiểm soát. $P<0,05, thí nghiệm t của nghiên cứu viên so với nhóm được xử lý bằng MK-801. Các kết quả được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.4.

Đồ thị trên Fig.1 thể hiện sự nâng lên tùy thuộc vào liều lượng của các hàm

lượng cAMP (Fig.1A) và cGMP (Fig.1B) trong chuột thể vân bởi hợp chất A. 30 phút sau khi sử dụng hợp chất A, thể vân được cô lập từ chuột và sau đó các hàm lượng cAMP và cGMP được đo sử dụng các kít EIA.

Đồ thị trên Fig.2 thể hiện sự ức chế tùy thuộc vào liều của metamphetamin (MAP)- hoặc siêu vận động do MK-801 gây ra bởi hợp chất A. Hợp chất A sự vận động tự phát giảm (-30-0 phút). Bằng cách sử dụng 30 phút trước khi xử lý MAP (Fig.2A) hoặc MK-801 (Fig.2B), hợp chất A tạo ra sự ức chế tùy thuộc vào liều siêu vận động (0-90 phút) cho chất kích thích gây ra.

Đồ thị trên Fig.3 thể hiện là đồ thị thể hiện sự đảo ngược của sự thiếu hụt PPI do MK-801 gây ra ở xung 82 dB bởi hợp chất A. Bằng cách sử dụng trong màng bụng trong thời gian 30 phút trước khi thử nghiệm, các hợp chất tạo ra sự đảo ngược tùy thuộc vào liều của các thiếu hụt PPI do MK-801 gây ra. Risperidon (RIS, 0,3mg/kg) cùng đảo ngược đáng kể các thiếu hụt PPI do MK-801 gây ra.

Đồ thị trên Fig.4 thể hiện sự ức chế siêu vận động bởi các hợp chất trong chuột do MK-801 gây ra. Bằng cách sử dụng qua đường miệng 60 phút trước khi xử lý bằng MK-801 (0,3mg/kg, sử dụng dưới da), các hợp chất tạo ra sự ức chế đáng kể sự siêu vận động do các chất kích thích gây ra (trong thời gian từ 0-90 phút).

Các hợp chất trên các hình vẽ (từ Fig.1 đến Fig.4) bao gồm các hợp chất sau.

Hợp chất A (Ví dụ 10)

Hợp chất B (Ví dụ 104)

Hợp chất C (Ví dụ 108)

Hợp chất D (Ví dụ 120)

Hợp chất E (Ví dụ 163)

Hợp chất F (Ví dụ 164)

Hợp chất G (Ví dụ 180)

Hợp chất H (Ví dụ 192)

Ví dụ pha chế 1

(1) Hợp chất của ví dụ 1	10,0g
(2) Lactoza	70,0g
(3) Tinh bột ngô	50,0g
(4) Tinh bột tan được	7,0g
(5) Magie stearat	3,0g

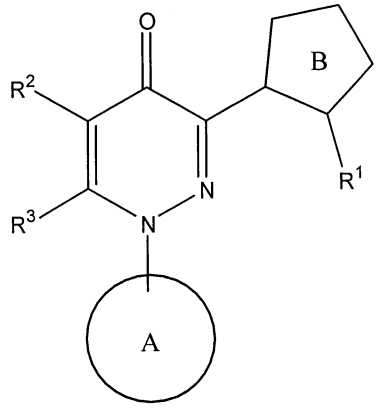
Sau khi 10,0g hợp chất trong phương án 1 và 3,0g magie stearat được tạo hạt trong 70ml dung dịch trong nước của tinh bột tan được (7,0g dưới dạng tinh bột tan được) và sau đó sấy khô, hỗn hợp thu được được trộn với 70,0g lactoza và 50,0g tinh bột ngô (lactoza, tinh bột ngô, tinh bột tan được và magie stearat là tất cả các sản phẩm đúng theo dược điển Nhật xuất bản lần thứ 14). Hỗn hợp được ép để thu được viên nén.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc phòng và điều trị các rối loạn tâm thần như bệnh tâm thần phân liệt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là phần tử thế,

R^2 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc phần tử thế,

vòng A là vòng thơm có thể được thế, và

vòng B là dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế;

trong đó, các phần tử thế cho R^1, R^2, R^3, "vòng thơm có thể được thế", như được thể hiện bởi vòng A, và "dị vòng thơm có 5 cạnh có thể được thế" như được thể hiện bởi vòng B, được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế dưới đây làm nhóm phần tử thế A:

nhóm phần tử thế A:

(1) nguyên tử halogen;

(2) nhóm nitro;

(3) nhóm xyano;

(4) nhóm carboxy có thể được este hóa;

(5) nhóm alkyl có thể được thế;

(6) nhóm alkenyl có thể được thế;

(7) nhóm alkynyl có thể được thế;

(8) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế;

(9) nhóm C_{6-14} aryl có thể được thế;

(10) nhóm C_{7-16} aralkyl có thể được thế;

(11) nhóm C_{6-14} aryl - C_{2-6} alkenyl có thể được thế;

(12) nhóm dị vòng có thể được thế;

(13) nhóm hydroxy;

(14) nhóm alkoxy có thể được thế;

(15) nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy có thể được thế;

(16) nhóm C_{6-14} aryloxy có thể được thế;

(17) nhóm C_{7-16} aralkyloxy có thể được thế;

(18) nhóm alkyl-carbonyloxy có thể được thế;

(19) nhóm alkoxy-carbonyloxy có thể được thế;

(20) nhóm mono-alkyl-carbamoyloxy có thể được thế;

(21) nhóm di-alkyl-carbamoyloxy có thể được thế;

(22) nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy có thể được thế;

(23) nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyloxy có thể được thế;

(24) nhóm oxy dị vòng có thể được thế;

(25) (nhóm) C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế;

(26) nhóm mercapto;

(27) nhóm alkylsulfanyl có thể được thế;

(28) nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfanyl có thể được thế;

(29) nhóm C_{6-14} arylsulfanyl có thể được thế;

(30) nhóm C_{7-16} aralkylsulfanyl có thể được thế;

(31) nhóm sulfanyl dị vòng có thể được thế;

(32) nhóm formyl ;

(33) nhóm alkyl-carbonyl có thể được thế;

(34) nhóm C_{3-7} xycloalkylcarbonyl có thể được thế;

(35) nhóm C_{6-14} arylcarbonyl có thể được thế;

(36) nhóm C_{7-16} aralkylcarbonyl có thể được thế;

(37) nhóm carbonyl dị vòng có thể được thế;

(38) nhóm alkylsulfonyl có thể được thế;

(39) nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfonyl có thể được thế;

(40) nhóm C_{6-14} arylsulfonyl có thể được thế;

(41) nhóm sulfonyl dị vòng có thể được thế;

(42) nhóm alkylsulfinyl có thể được thế;

(43) nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfinyl có thể được thế;

(44) nhóm C_{6-14} arylsulfinyl có thể được thế;

(45) nhóm sulfinyl dị vòng có thể được thế;

(46) nhóm sulfo;

(47) nhóm sulfamoyl;

(48) nhóm sulfinamoyl;

(49) nhóm sulfenamoyl;

(50) nhóm thiocarbamoyl;

(51) nhóm carbamoyl có thể được thế; và

(52) (i) amino, (ii) nhóm mono- hoặc di-alkylamino có thể được thế, (iii) nhóm mono- hoặc di-C_{3-7} xycloalkylamino có thể được thế, (iv) nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino có thể được thế, (v) nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino có thể được thế, (vi) nhóm dị vòng amino có thể được thế, (vii) nhóm C_{6-14} aryl-carbonylamino có thể được thế, (viii) nhóm formylamino, (ix) nhóm alkyl-carbonylamino có thể được thế, (x) nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonylamino có thể được thế, (xi) carbonyl amino dị vòng có thể được thế, (xii) nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy-carbonylamino có thể được thế, (xiii) nhóm oxycarbonylamino dị vòng có thể được thế, (xiv) nhóm carbamoylamino có thể được thế, (xv) nhóm alkylsulfonylamino có thể được thế, (xvi) nhóm C_{3-7} xycloalkyl-sulfonylamino có thể được thế, (xvii) nhóm dị vòng sulfonylamino có thể được thế, (xviii) nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino có thể được thế; và

trong đó, trong số các nhóm phần tử thế A,

" nhóm alkoxy-carbonyl có thể được thế",

" nhóm alkyl có thể được thế",

" nhóm alkenyl có thể được thế",

" nhóm alkynyl có thể được thế",

" nhóm alkoxy có thể được thế",

" nhóm alkyl-carbonyloxy có thể được thế",

" nhóm alkoxy-carbonyloxy có thể được thế",

" nhóm mono-alkyl-carbamoyloxy có thể được thế",

" nhóm dialkyl-carbamoyloxy có thể được thế",

" nhóm alkylsulfanyl có thể được thế",

" nhóm alkylcarbonyl có thể được thế",

" nhóm alkylsulfonyl có thể được thế",

" nhóm alkylsulfinyl có thể được thế",

" nhóm alkyl-carbamoyl có thể được thế",

"nhóm mono- hoặc di-alkylamino có thể được thế",

"nhóm alkyl-carbonylamino có thể được thế",

"nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế"

"nhóm alkoxy-carbonylamino có thể được thế", và

"nhóm alkylsulfonylamino có thể được thế",

các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế dưới đây là nhóm phần tử thế B:

Nhóm phần tử thế B:

(a) nguyên tử halogen;

(b) nhóm hydroxy;

(c) nhóm nitro;

(d) nhóm xyano;

(e) nhóm C_{6-14} aryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-

carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, và mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl;

(f) nhóm C_{6-14} aryloxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, và mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl;

(g) nhóm C_{7-16} aralkyloxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, và mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl;

(h) nhóm mono- hoặc di-dị vòng có 5 đến 10 cạnh có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa, mono- hoặc di-C_{1-10} alkyl-amino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16}

aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, và nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl;

(i) nhóm amino có thể được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm gồm C_{1-10} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-14} aryl, C_{7-16} aralkyl, nhóm dị vòng và nhóm alkyl dị vòng (nhóm C_{1-10} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{6-14} aryl, C_{7-16} aralkyl, nhóm dị vòng và nhóm alkyl dị vòng có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, hydroxy, xyano, amino, C_{1-10} alkyl mà có thể được halogen hóa (không là các phần tử thế alkyl và alkenyl), mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di- C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyloxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{3-7} xycloalkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{3-7} xycloalkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, C_{3-7} xycloalkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl), và "dị vòng" và "dị vòng" trong "dị vòng-alkyl" là giống như "nhóm dị vòng" nêu trên;

(j) nhóm C_{3-7} xycloalkyl;

(k) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, amino, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, và mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl;

(l) nhóm formyl;

(m) nhóm C_{1-10} alkyl-carbonyl;

(n) nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl;

(o) nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl;

(p) nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl;

(q) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl;

(r) nhóm C_{6-14} aryloxy-carbonyl;

(s) nhóm C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl;

(t) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl;

(u) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl;

(v) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl;

(w) nhóm carbamoyl;

(x) nhóm thiocarbamoyl;

(y) nhóm mono- C_{1-10} alkylcarbamoyl;

(z) nhóm di-C_{1-10} alkylcarbamoyl;

(aa) nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl; và

(bb) mono- hoặc di-carbamoyl dị vòng có 5 đến 7 cạnh Acó 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, lưu huỳnh và oxy; và trong đó, trong số nhóm phần tử thế A,

"nhóm C_{6-14} aryloxy-carbonyl có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryl có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryl-C_{2-6} alkenyl có thể được thế",

"nhóm dị vòng có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryloxy có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkyloxy có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy có thể được thế",

"nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyloxy có thể được thế",

"nhóm oxy dị vòng có thể được thế",

"nhóm oxy dị vòng thơm có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfanyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} arylsulfanyl có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkylsulfanyl có thể được thế",

"nhóm dị vòng - sulfanyl có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl có thể được thế",

"nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl có thể được thế",

"nhóm carbonyl dị vòng có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfonyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} arylsulfonyl có thể được thế",

"nhóm sulfonyl dị vòng có thể được thế",

"nhóm C_{3-7} xycloalkylsulfinyl có thể được thế",

"nhóm C_{6-14} arylsulfinyl có thể được thế",

"nhóm sulfinyl dị vòng có thể được thế",

"nhóm carbamoyl có thể được thế",

"nhóm amino có thể được thế",

"nhóm mono-or di-C_{3-7} xycloalkylamino có thể được thế,

"nhóm mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino có thể được thế,

"nhóm mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino có thể được thế,

"nhóm dị vòng amino có thể được thế,

"nhóm C_{6-14} aryl-carbonylamino có thể được thế,

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl-carbonylamino có thể được thế,

"nhóm carbonylamino dị vòng có thể được thế,

"nhóm C_{3-7} xycloalkyloxy-carbonylamino có thể được thế,

"nhóm oxycarbonylamino dị vòng có thể được thế,

"nhóm carbamoylamino có thể được thế,

"nhóm alkylsulfonylamino có thể được thế,

"nhóm C_{3-7} xycloalkyl-sulfonylamino có thể được thế,

"nhóm dị vòng sulfonylamino có thể được thế, và

"nhóm C_{6-14} arylsulfonylamino có thể được thế,

các phần tử thế của chúng có thể được chọn từ (1) nhóm phần tử thế của nhóm phần tử thế B và (2) nhóm phần tử thế của nhóm phần tử thế B' dưới đây:

Nhóm phần tử thế B':

(a) C_{1-10} alkyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, amino, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, và mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl;

(b) C_{2-6} alkenyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, amino, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, và mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl; và

(c) C_{2-6} alkynyl, có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ các nguyên tử halogen, hydroxy, xyano, amino, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylamino, mono- hoặc di-C_{6-14} arylamino, mono- hoặc di-C_{7-16} aralkylamino, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-10} alkoxy, formyl, C_{1-10} alkyl-carbonyl, C_{3-7} xycloalkyl-carbonyl, C_{6-14} aryl-carbonyl, C_{7-16} aralkyl-carbonyl, C_{1-10} alkoxy-carbonyl, C_{6-14} aryloxy-carbonyl, C_{7-16} aralkyloxy-carbonyl, C_{1-10} alkylsulfanyl, C_{1-10} alkylsulfinyl, C_{1-10} alkylsulfonyl, carbamoyl, thiocarbamoyl, mono- hoặc di-C_{1-10} alkylcarbamoyl, và mono- hoặc di-C_{6-14} aryl-carbamoyl; và

với điều kiện là các hợp chất sau đây:

1-(2-clophenyl)-6-metyl-3-{5-thioxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-[4-(2-flophenyl)-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]-6-metylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-6-metyl-3-{5-thioxo-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-[4-(2-flophenyl)-5-(metylsulfanyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-6-metylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-6-metyl-3-{5-(metylsulfanyl)-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

1-(2-clophenyl)-6-metyl-3-{5-(metylsulfanyl)-4-[3-(triflometyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl}pyridazin-4(1H)-on,

3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

1-(4-clophenyl)-3-{(1-[3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-pyrazol-5-yl}pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(3-nitrophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl]pyridazin-4(1H)-on,

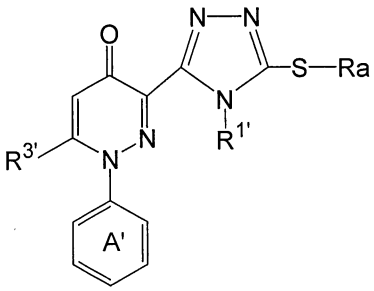
3-[1-(1,1-dioxydotetrahydrothiophen-3-yl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[3-(triflometyl)phenyl] pyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-metylphenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

3-[1-(4-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-phenylpyridazin-4(1H)-on,

3-(4-etyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(4-metylphenyl)-pyridazin-4(1H)-on

hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A' là vòng benzen có thể được thế bằng một phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, và nhóm alkyl,

$R^{1'}$ là:

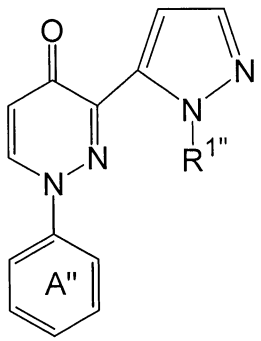
(1) nhóm etyl, hoặc

(2) nhóm phenyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo, và nhóm triflometyl,

$R^{3'}$ là nguyên tử hydro, hoặc nhóm metyl, và

Ra là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-4} hydrocacbon axyclic có thể được thế, và

hợp chất có công thức:



trong đó:

vòng A'' là vòng benzen có thể được thế bằng halogen, và

$R^{1''}$ là nhóm axyl

được loại trừ;

hoặc muối của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế; trong đó các phần tử thế của "nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" và "nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" được lựa chọn từ nhóm gồm có các phần tử thế của nhóm phần tử thế B.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkoxy, và nhóm C_{3-7} xycloalkyl.

4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy.

5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế; trong đó, các phần tử thế của "nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" và "nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" được lựa chọn từ nhóm gồm có các phần tử thế của nhóm phần tử thế B.

6. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl, và nhóm C_{1-10} alkoxy.

7. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen.

8. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế; trong đó, các phần tử thế của "nhóm C_{1-10} alkoxy có thể

được thế" được lựa chọn từ nhóm gồm có các phần tử thế của nhóm phần tử thế B.

9. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy.

10. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^3 là nguyên tử hydro.

11. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl có thể được thế,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(7) nhóm xyano,

(8) nhóm carbamoyl có thể được thế,

(9) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế,

(10) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế,

(11) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế,

(12) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl có thể được thế,

(15) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl có thể được thế, và

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl có thể được thế

trong đó các phần tử thế của "(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế", " (3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế", "(5) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl có thể được thế", "(8) nhóm carbamoyl có thể được thế", "(9) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế", "(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế", "(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl có thể được thế", "(15) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl có thể được thế", và "(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl có thể được thế" được lựa chọn từ nhóm gồm có các phần tử thế của nhóm phần tử thế B; và

trong đó các phần tử thế của "(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế", "(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế", "(10) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế", "(11) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế", và "(12) nhóm dihydropyranyl có thể được thế" được lựa chọn từ nhóm gồm có các phần tử thế của nhóm phần tử thế B và nhóm phần tử thế B'.

12. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng một hoặc nhiều

phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế; trong đó

"(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế",

"(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế",

"nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" là các phần tử thế của (7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh, và

"nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" là các phần tử thế của (7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh, được lựa chọn từ nhóm gồm có các phần tử thế của nhóm phần tử thế B.

13. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

14. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng A là vòng benzen mà được thế bằng:

(1) (i) 1 hoặc 2 nguyên tử halogen, hoặc (ii) một nhóm C_{1-10} alkoxy, và

(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại là nhóm morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

16. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng B là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol hoặc vòng tetrazol, mỗi vòng này có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

17. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng B là vòng pyrazol có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

18. Hợp chất theo điểm 2, trong đó vòng B là vòng pyrazol.

19. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^2 là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl có thể được thế,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(7) nhóm xyano,

(8) nhóm carbamoyl có thể được thế,

(9) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế,

(10) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl có thể được thế,

(11) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế,

(12) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl có thể được thế,

(15) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl có thể được thế, và

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl có thể được thế, và

vòng B là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol hoặc vòng tetrazol, mỗi vòng có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen,

trong đó các phần tử thế của:

"nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" và "nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" là các phần tử thế của nhóm phenyl cho R^1,

"nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" và "nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" cho R^2,

"nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" cho R^3,

"(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế", "(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế", "(5) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl có thể được thế", "(8) nhóm carbamoyl có thể được thế", "(9) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyloxy có thể được thế", "(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl)-amino có thể được thế", "(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl có thể được thế", "(15) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl có thể được thế", và "(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfanyl có thể được thế" là các phần tử thế của vòng benzen cho vòng A,

được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế của nhóm phần tử thế B và nhóm phần tử thế B'.

20. Hợp chất theo điểm 19, trong đó vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3

nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế;

trong đó các phần tử thế của:

"(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" và "(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế là các phần tử thế của vòng phenyl cho Vòng A, và

"nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" và "nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" là các phầ tử thay thể của (7) nhóm dị vòng,

được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế của nhóm phần tử thế B.

21. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkyl, và nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C_{1-10} alkoxy, và nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy,

vòng A là vòng benzen có thể được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(3) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(4) nhóm C_{3-7} xycloalkyl,

(5) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(6) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl, và

(7) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen, và

vòng B là vòng pyrazol có thể còn được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen.

22. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^2 là nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^3 là nguyên tử hydro,

vòng A là vòng benzen mà được thế bằng:

(1) (i) 1 hoặc 2 nguyên tử halogen, hoặc (ii) một nhóm C_{1-10} alkoxy, và

(2) một nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế bằng halogen, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen, và

vòng B là vòng pyrazol.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại là morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm

dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là nhóm thơm có thể được thế,

vòng A là vòng thơm mà được thế bằng:

(a) một phần tử thế được chọn từ:

(1) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế, và

(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy có thể được thế, và

(b) một hoặc nhiều phần tử thế,

trong đó các phần tử thế của "nhóm thơm có thể được thế" đối với R^1, và "(1) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế", và "(2) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy có thể được thế" của (a) một phần tử thế, được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế của (1) Nhóm phần tử thế B và (2) nhóm phần tử thế B'; và

trong đó các phần tử thế của "(b) một hoặc nhiều phần tử thế" được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế của nhóm phần tử thế A.

25. Hợp chất theo điểm 24, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế,

R^2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

R^3 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

vòng A là vòng benzen mà được thế bằng một phần tử thế được chọn từ:

(1) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế,

(2) nhóm dihydropyranyl có thể được thế,

(3) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế, và

(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế,

và còn có thể được thế bằng (các) phần tử thế, và

vòng B là vòng imidazol, vòng pyrazol, vòng triazol, vòng tetrazol, vòng isoxazol, vòng 1,3-oxazol, vòng furan, hoặc vòng thiophen, mỗi vòng này có thể được thế,

trong đó các phần tử thế của "mỗi vòng này có thể được thế" đối với vòng B,

được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế của nhóm phần tử thế A;

trong đó các phần tử thế của:

"nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" và "nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" đối với R^2, và

"nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" đối với R^3,

được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế của nhóm phần tử thế B; và

trong đó các phần tử thế của:

"nhóm phenyl có thể được thế" đối với R^1, và

"(1) nhóm C_{3-7} xycloalkyl có thể được thế", "(2) nhóm dihydropyranyl có thể được thế", "(3) nhóm tetrahydropyranyl có thể được thế", và "(4) nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế, và còn có thể được thế bằng (các) phần tử

thế" là các phần tử thế của vòng benzen đối với vòng A,

được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế của nhóm phần tử thế B và nhóm phần tử thế B'.

26. Hợp chất theo điểm 25, trong đó nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại là nhóm morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl, nhóm imidazolidinyl, nhóm isoxazolyl, nhóm pyridyl, nhóm piperazinyl, hoặc nhóm thiazolyl.

27. Hợp chất theo điểm 24, trong đó (b) một hoặc nhiều phần tử thế là từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm oxo,

(3) nhóm hydroxy,

(4) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế,

(5) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế,

(6) nhóm C_{1-10} alkylsulfonyl,

(7) nhóm morpholin-4-yl sulfonyl,

(8) nhóm xyano,

(9) nhóm carbamoyl,

(10) nhóm halogeno C_{1-10} alkylsulfonyloxy,

(11) nhóm C_{3-7} xycloalkyl - C_{2-6} alkynyl,

(12) nhóm di-C_{1-10} alkyl-amino,

(13) nhóm mono-(C_{1-10} alkyl-carbonyl) -amino,

(14) nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl,

(15) nhóm phenoxy,

(16) nhóm C_{1-10} alkylsulfinyl,

(17) nhóm benzimidazol-2-yloxy, và

(18) nhóm benzimidazol-2-yl sulfonyl;

trong đó, các phần tử thế của "(4) nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế" và "(5) nhóm C_{1-10} alkoxy có thể được thế" được lựa chọn từ nhóm bao gồm các phần tử thế của nhóm phần tử thế B.

28. Hợp chất theo điểm 24, trong đó:

R^1 là nhóm phenyl có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nguyên tử halogen,

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-10} alkoxy,

R^3 là nguyên tử hydro,

vòng A là vòng benzen,

mà được thế bằng một nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1 nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại có thể được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm oxo, nhóm halogeno C_{1-10} alkoxy, nhóm C_{1-10} alkoxy-carbonyl, và nhóm C_{1-10} alkyl có thể được thế bằng halogen,

và có thể còn được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-10} alkoxy, và

vòng B là vòng pyrazol.

29. Hợp chất theo điểm 28, trong đó nhóm dị vòng có 4 đến 6 cạnh chứa 0 hoặc 1

nguyên tử oxy, và 1 đến 3 nguyên tử nitơ làm các nguyên tử khác loại là nhóm morpholino, nhóm pyrolyl, nhóm dihydropyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm dihydropyrazolyl, nhóm piperidyl, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm oxazolidinyl, nhóm imidazolyl hoặc nhóm imidazolidinyl.

30. 1-[2-flo-4-(2-oxopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

31. 1-[4-(3,4-diflo-1H-pyrol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

32. 1-[2-flo-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

33. 3-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

34. 3-[1-(3-clophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxypyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

35. 1-[4-(4,4-dimetyl-2-oxopyrolidin-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

36. 1-[4-(5,5-dimetyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

37. 5-metoxy-1-[2-metoxy-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

38. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, và chất mang dược dụng.

39. 1-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

40. 1-[2-flo-4-(3,3,4,4-tetraflopyrolidin-1-yl)phenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

41. 1-[4-(4-clo-1H-pyrazol-1-yl)-2-flophenyl]-5-metoxy-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridazin-4(1H)-on, hoặc muối của nó.

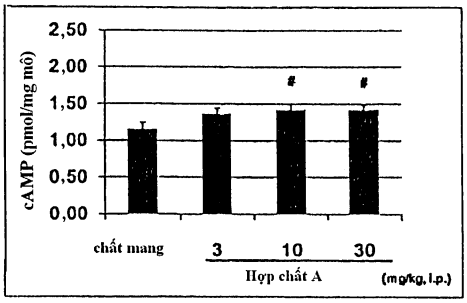


Fig. 1A

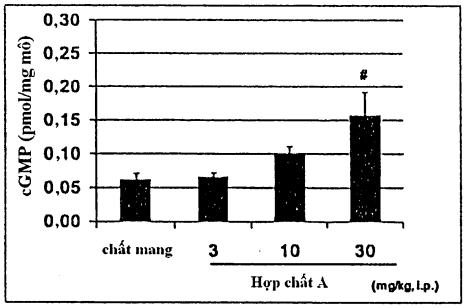


Fig. 1B

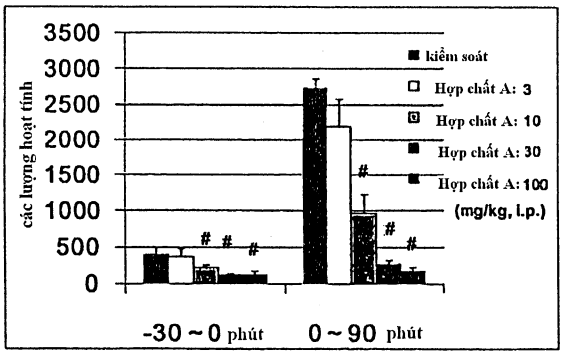


Fig. 2A

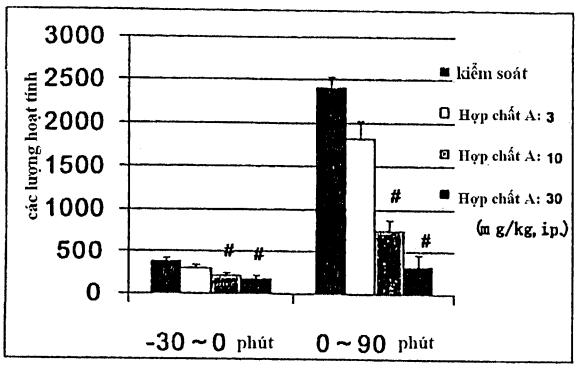

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
các lượng hoạt tính
kiểm soát
Hợp chất A: 3
Hợp chất A: 10
Hợp chất A: 30
(m g/kg, ip.)
#
#
#
#
-30 ~ 0 phút
0 ~ 90 phút

Fig. 2B

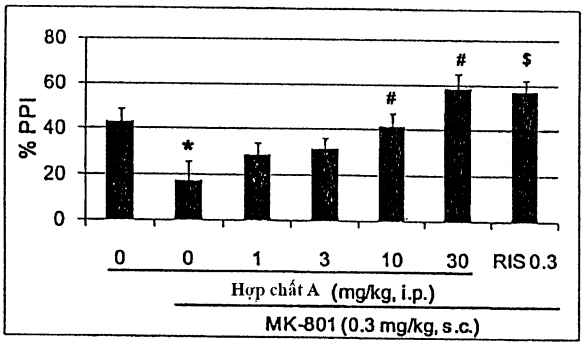

80
60
40
20
0
% PPI
*
#
#
$
0
0
1
3
10
30
RIS 0.3
Hợp chất A (mg/kg, i.p.)
MK-801 (0.3 mg/kg, s.c.)

Fig. 3

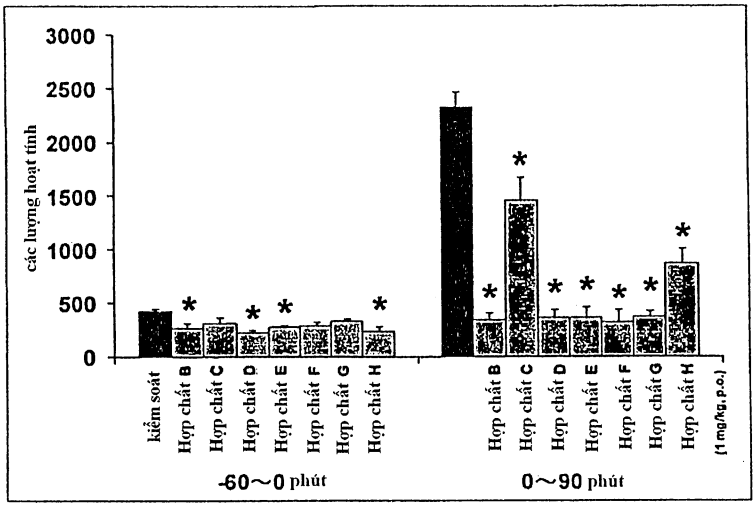

3000
2500
2000
1500
1000
500
0
các lượng hoạt tính
kiểm soát
Hợp chất B
Hợp chất C
Hợp chất D
Hợp chất E
Hợp chất F
Hợp chất G
Hợp chất H
-60～0 phút
Hợp chất B
Hợp chất C
Hợp chất D
Hợp chất E
Hợp chất F
Hợp chất G
Hợp chất H
(1 mg/kg, p.o.)
0～90 phút

Fig. 4