



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

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

(11)



1-0025269

(51)⁷ C07D 401/14; A61P 31/18; C07D 239/52; C07D 239/54; C07D 471/04; C07D 403/06; C07D 403/14; A61K 31/513; C07D 239/56 (13) B

(21) 1-2015-01204

(22) 07/10/2013

(86) PCT/US2013/063612 07/10/2013

(87) WO 2014/058747 17/04/2014

(30) PCT/CN2012/001358 08/10/2012 CN

(45) 25/08/2020 389

(43) 27/07/2015 328A

(73) Merck Sharp & Dohme Corp. (US)

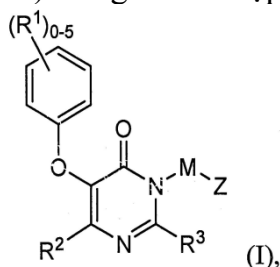
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America

(72) ARRINGTON, Kenneth, L. (US); BURGEY, Christopher (US); GILFILLAN, Robert (GB); HAN, Yongxin (CA); PATEL, Mehul (US); LI, Chun Sing (CA); LI, Yaozong (CN); LUO, Yunfu (CN); XU, Jiayi (CN); LEI, Zhiyu (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 5-PHENOXY-3H-PYRIMIDIN-4-ON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



là chất ức chế transcriptaza ngược của HIV, trong đó R¹, R², R^E, L, M và Z được định rõ trong bản mô tả. Hợp chất có công thức I và muối dược dụng của nó hữu ích để ức chế transcriptaza ngược HIV, trong phòng ngừa và điều trị bệnh nhiễm HIV và trong phòng ngừa, trì hoãn sự khởi phát hoặc tiến triển, và điều trị bệnh AIDS. Hợp chất và muối của chúng có thể được sử dụng làm các thành phần trong dược phẩm, tùy ý kết hợp với các chất kháng virut, chất điều biến miễn dịch, thuốc kháng sinh hoặc vaccin khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất 4-pyrimidinon và dược phẩm chứa hợp chất này được sử dụng trong việc ức chế sự phiên mã ngược HIV, phòng ngừa bệnh nhiễm HIV, điều trị bệnh nhiễm HIV, và phòng bệnh, điều trị bệnh, và làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của AIDS và/hoặc ARC.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV) được chỉ định retrovirut, cụ thể là các chủng đã biết như HIV tuýp-1 (HIV-1) và tuýp-2 (HIV-2), được liên kết về mặt bệnh học với bệnh ức chế miễn dịch đã biết như hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency syndrome - AIDS). Các cá nhân có huyết thanh dương tính với HIV không có triệu chứng ban đầu nhưng thường phát triển phức hợp liên quan đến AIDS (AIDS related complex - ARC) sau đó là AIDS. Các cá nhân mắc bệnh thể hiện sự ức chế miễn dịch mạnh mẽ làm cho họ rất dễ mắc bệnh suy nhược và cuối cùng không tránh được nguy cơ lây nhiễm. Sự sao chép HIV bởi tế bào chủ cần đến sự kết hợp của bộ gen virut vào ADN của tế bào chủ. Do HIV là retrovirut, nên chu kỳ sao chép của HIV cần đến sự phiên mã của bộ gen ARN của virut thành ADN thông qua enzym đã được biết là transcriptaza ngược (reverse transcriptase - RT).

Transcriptaza ngược có ba chức năng enzym đã biết: enzym đóng vai trò làm ADN polymeraza phụ thuộc ARN, làm ribonucleaza, và làm ADN polymeraza phụ thuộc ADN. Trong vai trò làm DNA polymeraza phụ thuộc ARN, RT phiên mã bản sao ADN sợi đơn của ARN virut. Đối với ribonucleaza, RT phá hủy ARN virut gốc và không chứa ADN vừa được tạo ra từ ARN gốc. Và đối với ADN polymeraza phụ thuộc ADN, RT tạo ra sợi ADN bổ sung, thứ hai bằng cách sử dụng sợi ADN thứ nhất làm mẫu. Hai sợi tạo thành ADN sợi kép, được kết hợp vào bộ gen của tế bào chủ bằng enzym integraza.

Được biết là các hợp chất mà ức chế chức năng enzym của RT HIV sẽ ức chế sự sao chép HIV trong các tế bào nhiễm bệnh. Các hợp chất này là hữu dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm HIV ở người. Trong số các hợp chất được chấp nhận để sử dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm HIV và AIDS là các chất ức chế RT 3'-azido-3'-deoxythymidin (AZT), 2',3'-dideoxyinosin (ddI), 2',3'-dideoxycytidin (ddC), d4T, 3TC, nevirapin, delavirdin, efavirenz, abacavir, emtricitabin, và tenofovir.

Trong khi mỗi trong số các thuốc đã đề cập ở trên có hiệu quả trong việc điều trị bệnh nhiễm HIV và AIDS, còn có nhu cầu phát triển thuốc kháng virus HIV bổ sung bao gồm các chất ức chế RT bổ sung. Vấn đề cụ thể là sự phát triển các chủng HIV đột biến mà kháng lại các chất ức chế đã biết. Việc sử dụng các chất ức chế RT để điều trị AIDS thường làm cho virus ít nhạy hơn với các chất ức chế. Sự kháng này thường là kết quả của các đột biến xảy ra trong đoạn transcriptaza ngược của gen pol. Việc sử dụng liên tục các hợp chất kháng virus để ngăn ngừa bệnh nhiễm HIV chắc chắn sẽ dẫn đến sự xuất hiện của các chủng có tính kháng mới của HIV. Do đó, có nhu cầu đặc biệt đối với các chất ức chế RT mới mà có hiệu quả kháng lại các chủng HIV đột biến.

Các tài liệu tham khảo sau được dùng viện dẫn trong sáng chế:

Clemo et al., *J. Chem. Soc.* 1954, pp. 2693-2702 bộc lộ các dẫn xuất nhất định của hệ 4-oxo-3-(2-pyridyl)pyridocolin và cụ thể là bộc lộ 6-metyl-6'-phenoxy-2,2'-metylendipyridin.

Sweeney et al., *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters* 2008, vol. 18, pp. 4348-4351 bộc lộ một loạt các triazolinon được tìm thấy là chất ức chế không nucleosit của enzym transcriptaza ngược của HIV.

Công bố đơn quốc tế số WO 2001/034578 bộc lộ các azol được thể nhất định (bao gồm, ví dụ, imidazol và benzimidazol nhất định) có hoạt tính kháng *Helicobacter pylori*. Cụ thể, WO '578 bộc lộ 1-[(3-metyl-4-phenoxy-2-pyridinyl)metyl]-1*H*-benzimidazol (xem hợp chất 91 ở trang 40).

Công bố đơn quốc tế số WO 2004/085406 và patent Mỹ đồng dạng số US 7189718 bộc lộ benzyl pyridazinon nhất định ở dạng chất ức chế enzym transcriptaza ngược.

Công bố đơn quốc tế số WO 2005/102989 và patent Mỹ đồng dạng số US 7166738 bộc lộ N-phenyl 2-phenylaxetamit nhất định là các chất ức chế enzym transcriptaza ngược không nucleosit.

Công bố đơn quốc tế số WO 2006/067587 bộc lộ các dẫn xuất biaryl ete nhất định là chất điều biến của enzym transcriptaza ngược.

Công bố đơn quốc tế số WO 2007/045572 và WO 2007/045573 bộc lộ 2-(2-phenoxyphenyl) N-phenyl axetamit nhất định ở dạng chất ức chế enzym transcriptaza ngược không nucleosit.

Công bố đơn quốc tế số WO 2008/076225 bộc lộ indazol nhất định, benzotriazol và các hợp chất hai vòng có liên quan ở dạng chất ức chế transcriptaza ngược của HIV.

Công bố đơn quốc tế số WO 2009/067166 bộc lộ aryloxy, xycloalkyloxy, và heteroxycyloxy-pyridin nhất định và các hợp chất liên quan. Các hợp chất này là chất ức chế transcriptaza ngược của HIV thích hợp, ví dụ, để điều trị bệnh nhiễm HIV. Trong số các hợp chất được bộc lộ là các hợp chất 3-(phenoxy được thế hai lần ở vị trí 3,5)-1-(1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-ylmetyl)-4-pyridin (được thế)-2(1*H*)-on nhất định.

Đơn xin cấp patent Mỹ số US 2004/0192704 bộc lộ các triazolon 5 cạnh được thế 3-(phenoxy)benzyl, oxadiazolon, và thiadiazolon nhất định. Các hợp chất được bộc lộ là chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit hữu ích để điều trị hoặc phòng bệnh qua trung gian HIV.

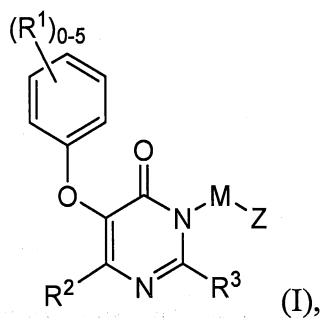
Đơn xin cấp patent Mỹ số US 2007/0021442 và công bố đơn quốc tế số WO 2007/015812 bộc lộ các hợp chất thơm được thế nhất định. Các hợp chất này là chất ức chế transcriptaza ngược của HIV thích hợp, ví dụ, để điều trị bệnh nhiễm HIV.

Công bố đơn quốc tế số WO 2009/067166 và WO2011/120133 bộc lộ các chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit của HIV.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để khắc phục các vấn đề kỹ thuật nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 4-pyrimidinon và dược phẩm chứa hợp chất này để sử dụng để ức chế enzym transcriptaza ngược của HIV, phòng ngừa bệnh nhiễm HIV, điều trị bệnh nhiễm HIV, và phòng bệnh, điều trị, và làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của AIDS và/hoặc ARC.

Một phương án của sáng chế (“Phương án 1”) bao gồm các hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

M là CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH(CH₃), C(CH₃)₂ hoặc C(O)N(RA); Z được chọn từ nhóm bao gồm: pyridazin, pyridazinon, pyrimidin, pyrimidinon, pyrazin, pyrazinon, triazin và triazinon, mỗi trong số các hợp chất này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được phép theo hóa trị được chọn từ R⁴ và R⁵;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, CN, NO₂, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₂₋₄ alkenyl, OH, O-C₁₋₄ alkyl, O-C₁₋₄ haloalkyl, N(RA)R^B, C(O)N(RA)R^B, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, SO₂RA, SO₂N(RA)R^B, SO₂N(RA)C(O)R^B hoặc C₂₋₄ alkenyl được thế bằng CN;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) H,
- (2) C₁₋₆ alkyl,
- (3) C₁₋₆ haloalkyl,

- (4) C₁₋₆ alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (5) O-C₁₋₆ alkyl trong đó alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, hoặc S(O)₂N(RA)RB,
- (6) O-C₁₋₆ haloalkyl,
- (7) halogen,
- (8) CN,
- (9) NO₂,
- (10) N(RA)RB,
- (11) C(O)N(RA)RB,
- (12) C(O)RA,
- (13) C(O)-C₁₋₆ haloalkyl,
- (14) C(O)ORA,
- (15) OC(O)RA,
- (16) OC(O)N(RA)RB,
- (17) SRA,
- (18) S(O)RA,
- (19) S(O)₂RA,
- (20) S(O)₂N(RA)RB,
- (21) N(RA)S(O)₂RB,
- (22) N(RA)S(O)₂N(RA)RB,

- (23) $N(RA)C(O)RB$,
- (24) $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
- (25) $N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB$,
- (26) $N(RA)CO_2RB$,
- (27) $N(RC)RD$,
- (28) $C(O)N(RC)RD$,
- (29) $OC(O)N(RC)RD$,
- (30) $S(O)_2N(RC)RD$,
- (31) $N(RA)S(O)_2N(RC)RD$,
- (32) $N(RA)C(O)N(RC)RD$,
- (33) $N(RA)C(O)-C(O)N(RC)RD$,
- (34) CycA,
- (35) -O-CycA,
- (36) ArylA, hoặc
- (37) HetA;

R^3 là H, C₁₋₆ alkyl, halogen, CN, C₁₋₆ floalkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl và O-C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ:

- (1) H,
- (2) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl hoặc C₂₋₆ alkynyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, $N(RA)RB$, $C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO_2RA , SRA, $S(O)RA$, $S(O)_2RA$, $S(O)_2N(RA)RB$, $N(RA)C(O)RB$, $N(RA)CO_2RB$, $N(RA)S(O)_2RB$, $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$, CycB, ArylB và HetB,

- (3) C₁₋₆ haloalkyl tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, CycB, ArylB và HetB
- (4) O-C₁₋₆ alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, CycB, ArylB và HetB,
- (5) O-C₁₋₆ haloalkyl, tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, CycB, ArylB và HetB,
- (6) halogen,
- (7) CN,
- (8) NO₂,
- (9) N(RA)RB,
- (10) C(O)N(RA)RB,
- (11) C(O)RA,

- (12) C(O)-C_{1-6} haloalkyl,
- (13) C(O)ORA ,
- (14) OC(O)RA ,
- (15) OC(O)N(RA)RB ,
- (16) SRA ,
- (17) S(O)RA ,
- (18) $\text{S(O)}_2\text{RA}$,
- (19) $\text{S(O)}_2\text{N(RA)RB}$,
- (20) $\text{N(RA)S(O)}_2\text{RB}$,
- (21) $\text{N(RA)S(O)}_2\text{N(RA)RB}$,
- (22) N(RA)C(O)RB ,
- (23) N(RA)C(O)N(RA)RB ,
- (24) $\text{N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB}$,
- (25) $\text{N(RA)CO}_2\text{RB}$,
- (26) N(RC)RD ,
- (27) C(O)N(RC)RD ,
- (28) OC(O)N(RC)RD ,
- (29) $\text{S(O)}_2\text{N(RC)RD}$,
- (30) $\text{N(RA)S(O)}_2\text{N(RC)RD}$,
- (31) N(RA)C(O)N(RC)RD ,
- (32) $\text{N(RA)C(O)-C(O)N(RC)RD}$,
- (33) OH ,
- (34) CycB ,
- (35) ArylB ,
- (36) HetB ,
- (37) -J-CycB ,
- (38) -J-ArylB , và
- (39) -J-HetB ,

hoặc R⁴ và R⁵ trên các nguyên tử liền kề có thể cùng được liên kết với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra CycC ngưng tụ, ArylC hoặc HetC;

CycA, CycB và CycC độc lập là carboxyclyl là C₃₋₈ xycloalkyl, C₅₋₈ xycloalkenyl, hoặc hệ vòng không thơm, no hoặc không no, hai vòng C₇₋₁₂, trong đó một vòng được ngưng tụ hoặc tạo cầu với vòng kia; trong đó carboxyclyl tùy ý được thế bằng tổng từ 1 đến 6 phần tử thế, trong đó:

- (i) mỗi trong số từ 0 đến 6 phần tử thế độc lập là:
 - (1) halogen,
 - (2) CN,
 - (3) C₁₋₆ alkyl,
 - (4) OH,
 - (5) O-C₁₋₆ alkyl,
 - (6) C₁₋₆ haloalkyl,
 - (7) O-C₁₋₆ haloalkyl,
 - (8) C₁₋₆ alkenyl, hoặc
 - (9) C₁₋₆ alkenyl được thế bằng CN, và
- (ii) mỗi trong số từ 0 đến 2 phần tử thế độc lập là:
 - (1) CycQ,
 - (2) AryQ,
 - (3) HetQ,
 - (4) HetR,
 - (5) J-CycQ,
 - (6) J-AryQ,
 - (7) J-HetQ,
 - (8) J-HetR,
 - (9) C₁₋₆ alkyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR,
 - (10) C₂₋₆ alkenyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR, hoặc

- (11) C₂-6 alkynyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR;

ArylA, ArylB và ArylC độc lập là aryl mà tùy ý được thế bằng tổng từ 1 đến 8 phần tử thế, trong đó:

- (i) mỗi trong số từ 0 đến 8 phần tử thế độc lập là:
- (1) C₁-6 alkyl,
 - (2) C₁-6 haloalkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế bổ sung, mỗi trong số đó độc lập được chọn từ OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
 - (3) C₁-6 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập được chọn từ OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
 - (4) C₂-6 alkenyl,
 - (5) C₂-6 alkenyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB,

OC(O)N(RA)RB , N(RA)C(O)N(RA)RB , hoặc
 $\text{N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB}$,

- (6) C2-6 alkynyl,
- (7) C2-6 alkynyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là OH, O-C1-6 alkyl, O-C1-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB , N(RA)C(O)N(RA)RB , hoặc $\text{N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB}$,
- (8) O-C1-6 alkyl,
- (9) O-C1-6 haloalkyl,
- (10) OH,
- (11) halogen,
- (12) CN,
- (13) NO₂,
- (14) N(RA)RB,
- (15) C(O)N(RA)RB,
- (16) C(O)RA,
- (17) C(O)-C1-6 haloalkyl,
- (18) C(O)ORA,
- (19) OC(O)N(RA)RB ,
- (20) SRA,
- (21) S(O)RA,
- (22) S(O)₂RA,
- (23) S(O)₂N(RA)RB,
- (24) N(RA)S(O)₂RB,

- (25) $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$,
- (26) $N(RA)C(O)RB$,
- (27) $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
- (28) $N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB$, hoặc
- (29) $N(RA)CO_2RB$, và
- (ii) mỗi trong số từ 0 đến 2 phần tử thế độc lập là:
 - (1) CycQ,
 - (2) AryQ,
 - (3) HetQ,
 - (4) HetR,
 - (5) J-CycQ,
 - (6) J-AryQ,
 - (7) J-HetQ,
 - (8) J-HetR,
 - (9) C₁₋₆ alkyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR,
 - (10) C₂₋₆ alkenyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR, hoặc
 - (11) C₂₋₆ alkynyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR;

HetA, HetB và HetC độc lập là heterocyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng tổng từ 1 đến 8 phần tử thế, trong đó:

- (i) mỗi trong số từ 0 đến 8 phần tử thế độc lập là:
 - (1) C₁₋₆ alkyl,
 - (2) C₁₋₆ haloalkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế bổ sung, mỗi trong số đó độc lập được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB,

- $N(RA)S(O)_2RB$, $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$,
 $N(RA)C(O)N(RA)RB$, hoặc $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$,
- (3) C₁₋₆ alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (4) C₂₋₆ alkenyl,
- (5) C₂₋₆ alkenyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (6) C₂₋₆ alkynyl,
- (7) C₂₋₆ alkynyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (8) O-C₁₋₆ alkyl,
- (9) O-C₁₋₆ haloalkyl,

- (10) OH,
 - (11) oxo,
 - (12) halogen,
 - (13) CN,
 - (14) NO₂,
 - (15) N(RA)RB,
 - (16) C(O)N(RA)RB,
 - (17) C(O)RA,
 - (18) C(O)-C₁₋₆ haloalkyl,
 - (19) C(O)ORA,
 - (20) OC(O)N(RA)RB,
 - (21) SRA,
 - (22) S(O)RA,
 - (23) S(O)₂RA,
 - (24) S(O)₂N(RA)RB,
 - (25) N(RA)S(O)₂RB,
 - (26) N(RA)S(O)₂N(RA)RB,
 - (27) N(RA)C(O)RB,
 - (28) N(RA)C(O)N(RA)RB,
 - (29) N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB, hoặc
 - (30) N(RA)CO₂RB, và
- (ii) mỗi trong số từ 0 đến 2 phần tử thế độc lập là:
- (1) CycQ,
 - (2) AryQ,
 - (3) HetQ,
 - (4) HetR,
 - (5) J-CycQ,
 - (6) J-AryQ,

- (7) J-HetQ,
- (8) J-HetR,
- (9) C₁₋₆ alkyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR,
- (10) C₂₋₆ alkenyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR, hoặc
- (11) C₂₋₆ alkynyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR;

mỗi CycQ độc lập là C₃₋₈ xycloalkyl hoặc C₅₋₈ xycloalkenyl, trong đó xycloalkyl hoặc xycloalkenyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là halogen, C₁₋₆ alkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, hoặc O-C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi AryQ độc lập là phenyl hoặc naphtyl, trong đó phenyl hoặc naphtyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là halogen, CN, NO₂, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, SO₂RA, SO₂N(RA)RB, hoặc SO₂N(RA)C(O)RB;

mỗi HetQ độc lập là heteroaryl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SO₂RA, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)CO₂RB;

mỗi HetR độc lập là vòng dị vòng không thơm 4 đến 7 cạnh, no hoặc không no, chứa ít nhất một nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi S tùy ý được oxy hóa thành S(O) hoặc S(O)₂, và trong đó vòng dị vòng no hoặc không no tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là halogen, CN, C₁₋₆ alkyl, OH, oxo, O-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, hoặc SO₂RA;

mỗi J độc lập là:

- (i) O,
- (ii) S,
- (iii) S(O),
- (iv) S(O)₂,
- (v) O-C₁₋₆ alkylen,
- (vi) S-C₁₋₆ alkylen,
- (vii) S(O)-C₁₋₆ alkylen,
- (viii) S(O)₂-C₁₋₆ alkylen,
- (ix) N(RA), hoặc
- (x) N(RA)-C₁₋₆ alkylen;

mỗi RA, RB, RC và RD độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆cycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆cycloalkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, OH, CN, C₁₋₄alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl và phenyl;

hoặc theo cách khác mỗi cặp RC và RD cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng không no mono hoặc no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa nguyên tử khác loại ngoài N với RC và RD được gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O, và S; trong đó vòng tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi trong số đó độc lập là C₁₋₆ alkyl, C(O)RA, C(O)ORA, C(O)N(RA)RB, hoặc S(O)₂RA; và trong đó S tùy ý trong vòng tùy ý ở dạng S(O) hoặc S(O)₂;

mỗi aryl độc lập là (i) phenyl, (ii) hệ vòng cacbon ngưng tụ, hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là thơm, hoặc (iii) hệ vòng cacbon ngưng tụ, ba vòng có 11 đến 14 cạnh trong đó ít nhất một vòng là thơm;

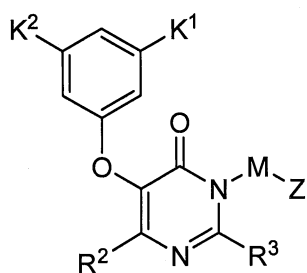
mỗi heterocyclyl độc lập là (i) vòng một vòng no hoặc không no, có 4 đến 8 cạnh, (ii) hệ vòng hai vòng có 7 đến 12 cạnh, hoặc (iii) hệ vòng ba vòng có 10 đến 18 cạnh, trong đó mỗi vòng trong (ii) hoặc (iii) độc lập, được ngưng tụ, hoặc được tạo cầu với vòng hoặc các vòng khác và mỗi vòng là no hoặc không no; trong đó vòng một vòng chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại và sự cân bằng của các nguyên tử cacbon; hệ vòng hai vòng hoặc hệ vòng ba vòng chứa từ 1 đến 8 nguyên tử khác loại và sự

cân bằng của các nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại; trong đó các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử nitơ bất kỳ và các nguyên tử khác loại lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại nitơ bất kỳ tùy ý được thế bốn bậc;

mỗi heteroaryl độc lập là (i) vòng thơm khác loại có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit, hoặc (ii) hệ vòng ngưng tụ, hai vòng khác loại có 9 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc cả hai vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ít nhất một vòng là thơm, mỗi N tùy ý ở dạng oxit, và mỗi S trong vòng là không thơm tùy ý là S(O) hoặc S(O)₂.

Một phương án của sáng chế ("Phương án 1A") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hai nhóm R¹ có mặt và được chọn từ nhóm bao gồm: F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ hoặc CN.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 2") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó:



Ia, trong đó mỗi K¹ và K² độc lập là F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃

hoặc CN, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 3") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

K² là clo và K¹ là xyano, hoặc

K² là brom và K¹ clo, hoặc

K² là xyano và K¹ là xyano, hoặc

K² là xyano và K¹ là diflometoxy, hoặc

K² là clo và K¹ là clo, hoặc

K² là xyano và K¹ là flo,

và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 4") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R² độc lập là:

- (1) H,
- (2) C₁₋₃ alkyl,
- (3) CF₂H,
- (4) CF₃,
- (5) CH₂CF₃,
- (6) CF₂CH₃,
- (7) CH₂OH,
- (8) CH₂OCH₃,
- (9) CH₂CN,
- (10) CH₂NH₂,
- (11) CH₂N(H)CH₃,
- (12) CH₂N(CH₃)₂,
- (13) CH₂C(O)NH₂,
- (14) CH₂C(O)N(H)CH₃,
- (15) CH₂C(O)N(CH₃)₂,
- (16) CH₂C(O)CH₃,
- (17) CH₂CO₂CH₃,
- (18) CH₂S(O)₂CH₃,
- (19) O-C₁₋₃ alkyl,
- (20) OCF₂H,
- (21) OCF₃,
- (22) Cl,

- (23) Br,
- (24) F,
- (25) CN,
- (26) NO₂,
- (27) NH₂,
- (28) N(H)CH₃,
- (29) N(CH₃)₂,
- (30) C(O)NH₂,
- (31) C(O)N(H)CH₃,
- (32) C(O)N(CH₃)₂,
- (33) C(O)CH₃,
- (34) C(O)CF₃,
- (35) CO₂CH₃,
- (36) S(O)₂CH₃, hoặc
- (37) xyclopropyl;

và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 5") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 6") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là CF₃, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 7") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R² độc lập là:

- (1) H,
- (2) C₁₋₃ alkyl,

- (3) CF_2H ,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) CF_2CH_3 ,
- (7) CH_2OH ,
- (8) CH_2OCH_3 ,
- (9) CH_2CN ,
- (10) CH_2NH_2 ,
- (11) $\text{CH}_2\text{N(H)CH}_3$,
- (12) $\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$,
- (13) $\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$,
- (14) $\text{CH}_2\text{C(O)N(H)CH}_3$,
- (15) $\text{CH}_2\text{C(O)N(CH}_3)_2$,
- (16) $\text{CH}_2\text{C(O)CH}_3$,
- (17) $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$,
- (18) $\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_3$,
- (19) O-C₁₋₃ alkyl,
- (20) OCF_2H ,
- (21) OCF_3 ,
- (22) Cl,
- (23) Br,
- (24) F,
- (25) CN,
- (26) NO₂,
- (27) NH₂,
- (28) N(H)CH₃,
- (29) N(CH₃)₂,
- (30) C(O)NH₂,

- (31) C(O)N(H)CH_3 ,
- (32) $\text{C(O)N(CH}_3)_2$,
- (33) C(O)CH_3 ,
- (34) C(O)CF_3 ,
- (35) CO_2CH_3 ,
- (36) $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, hoặc
- (37) xyclopropyl;

và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 2 hoặc phương án 3.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 8") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 2 hoặc phương án 3.

Theo một phương án khác của sáng chế ("Phương án 9") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là CF_3 , và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 2 hoặc phương án 3.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 10") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó M là CH_2 hoặc $\text{CH}(\text{CH}_3)$, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1, phương án 4, phương án 5 hoặc phương án 6.

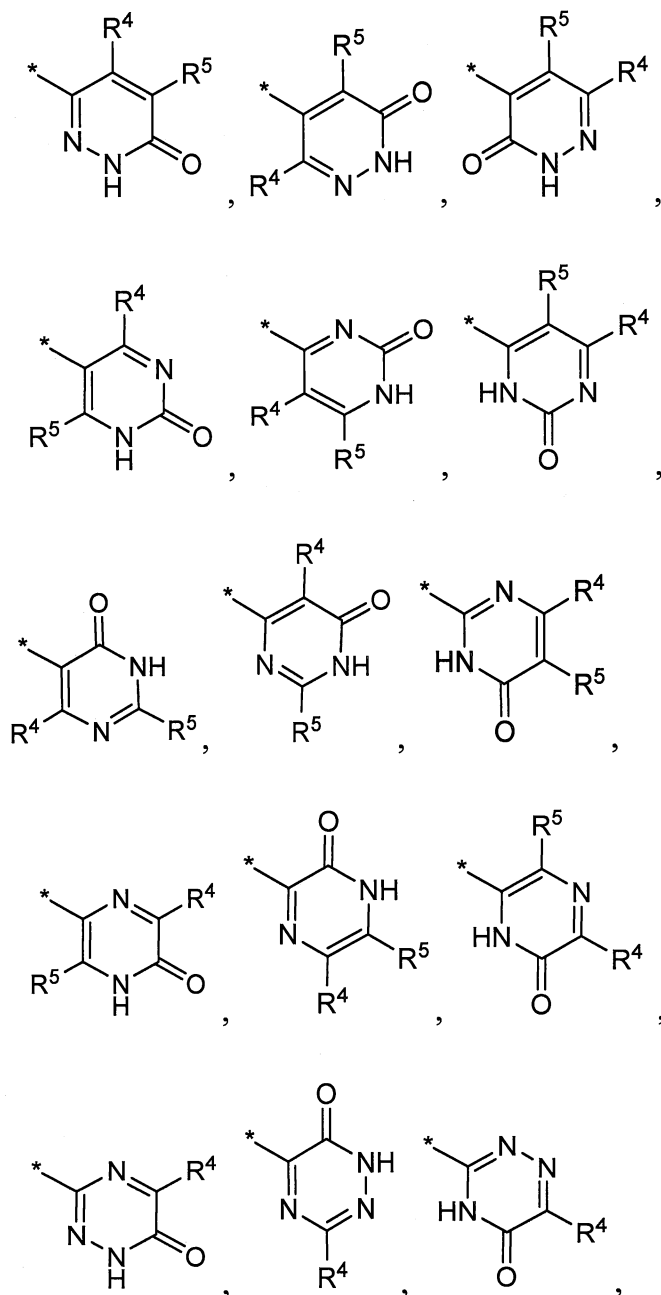
Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 11") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó M là CH_2 hoặc $\text{CH}(\text{CH}_3)$, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 2, phương án 3, phương án 7, phương án 8 hoặc phương án 9.

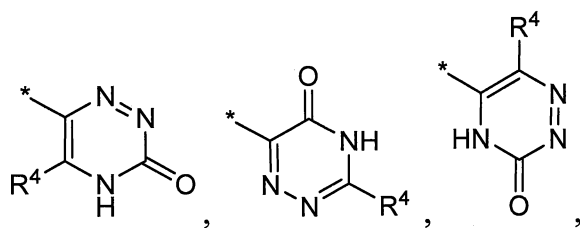
Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 12") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó M là CH_2 , và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1, phương án 4, phương án 5 hoặc phương án 6.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 13") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó M là CH_2 , và tất cả các biến khác

được xác định theo phương án 2, phương án 3, phương án 7, phương án 8 hoặc phương án 9.

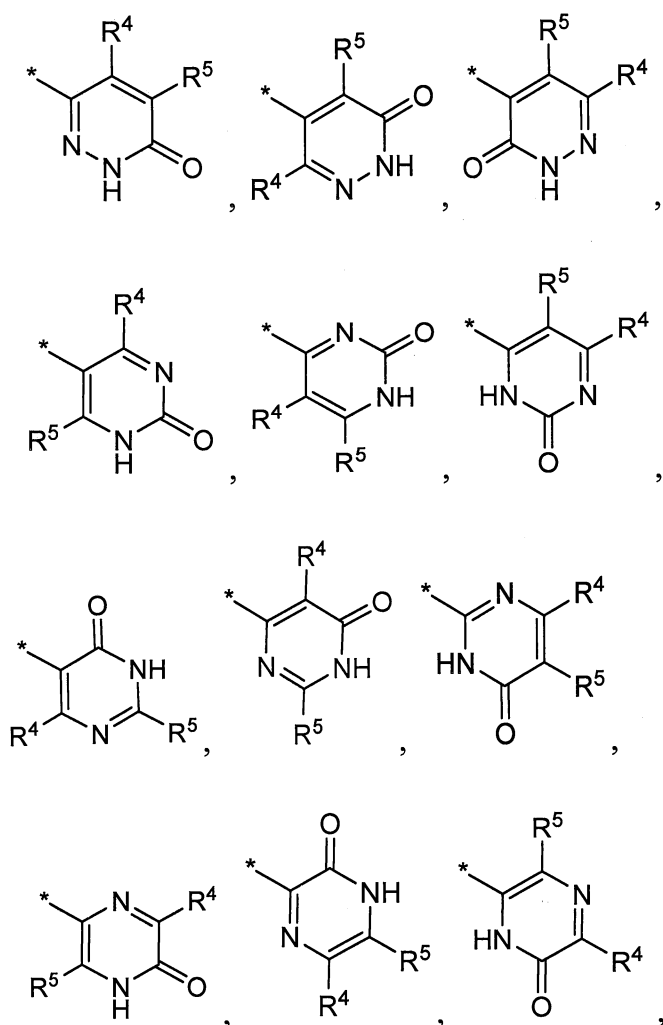
Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 14") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:

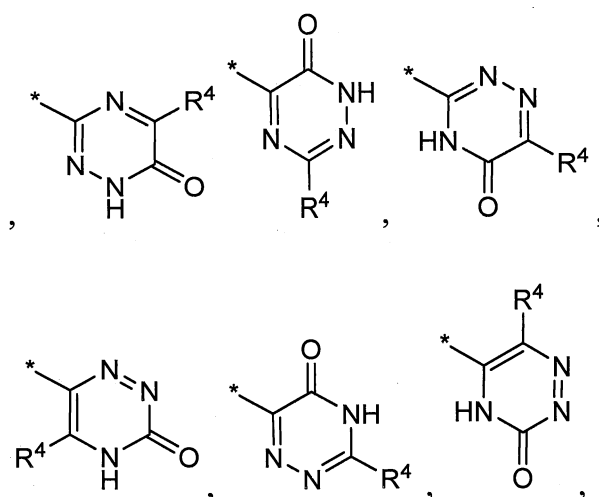




trong đó * là điểm gắn với M, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1, phương án 4, phương án 5, phương án 6, phương án 10 hoặc phương án 12.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 15") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:





trong đó * là điểm gắn với M, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 2, phương án 3, phương án 7, phương án 8, phương án 9, phương án 11 hoặc phương án 13.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 16") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

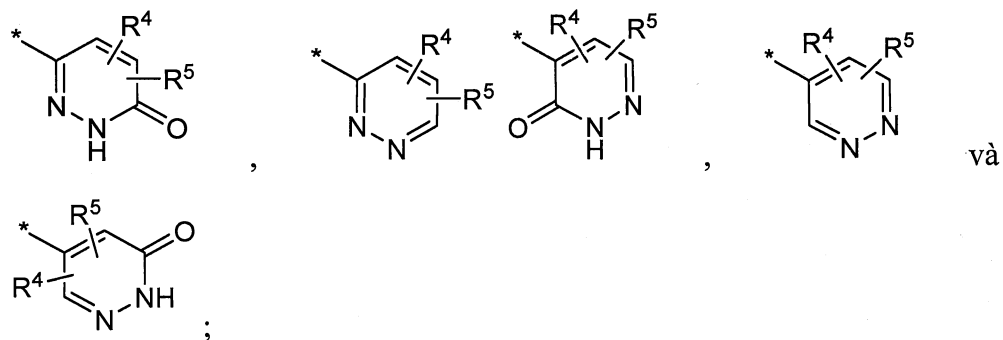
R₂ được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN; R₃ là H; và M là CH₂ hoặc CH(CH₃), và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1, phương án 4, phương án 5, phương án 6, phương án 10, phương án 12 hoặc phương án 14.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 17") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

R₂ được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN; R₃ là H; và M là CH₂ hoặc CH(CH₃), và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 2, phương án 3, phương án 7, phương án 8, phương án 9, phương án 11, phương án 13 hoặc phương án 15.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 18") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

Z được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó * là điểm gắn với M, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1, phương án 4, phương án 5, phương án 6, phương án 10, phương án 12 hoặc phương án 16.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 19") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó

mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ:

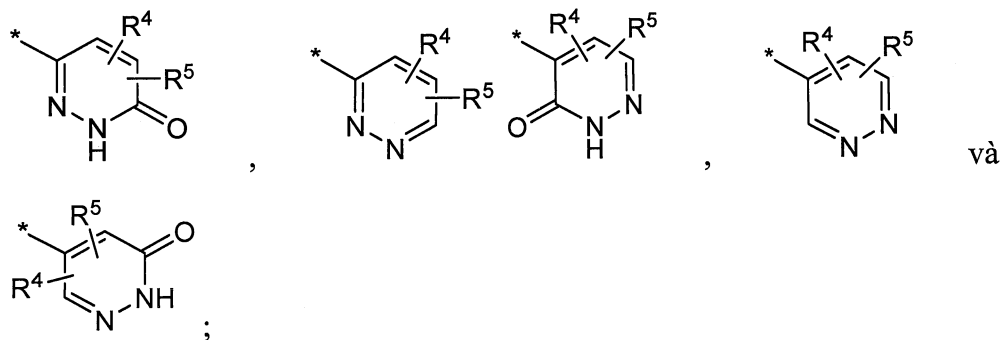
- (1) H,
- (2) C₁-6 alkyl, C₂-6 alkenyl hoặc C₂-6 alkynyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, C₃-8 xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (3) C₁-6 haloalkyl tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB,

- $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
 $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (4) O-C₁₋₆ alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, $N(RA)RB$, $C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO_2RA , SRA , $S(O)RA$, $S(O)_2RA$, $S(O)_2N(RA)RB$, $N(RA)C(O)RB$, $N(RA)CO_2RB$, $N(RA)S(O)_2RB$, $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (5) O-C₁₋₆ haloalkyl, tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, $N(RA)RB$, $C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO_2RA , SRA , $S(O)RA$, $S(O)_2RA$, $S(O)_2N(RA)RB$, $N(RA)C(O)RB$, $N(RA)CO_2RB$, $N(RA)S(O)_2RB$, $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (6) halogen,
- (7) OH,
- (8) CN
- (9) $C(O)RA$,
- (10) $N(RA)RB$,
- (11) $C(O)N(RA)RB$,
- (12) $C(O)ORA$,
- (13) SRA ,
- (14) $S(O)_2RA$,
- (15) $S(O)_2N(RA)RB$,

- (16) C₃₋₈ xycloalkyl,
- (17) ArylB,
- (18) HetB,
- (19) -J- C₃₋₈ xycloalkyl,
- (20) -J-ArylB, và
- (21) -J-HetB;

và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1, phương án 4, phương án 5, phương án 6, phương án 10, phương án 12, phương án 14, phương án 16 hoặc phương án 18. Theo phương án khác, R⁴ là H, một R⁵ có mặt và được xác định như trên.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 20") bao gồm các hợp chất có công thức Ia, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó * là điểm gắn với M, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 2, phương án 3, phương án 7, phương án 8, phương án 9, phương án 11, phương án 13 hoặc phương án 17.

Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 21") bao gồm các hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ:

- (1) H,
- (2) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl hoặc C₂₋₆ alkynyl, mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa

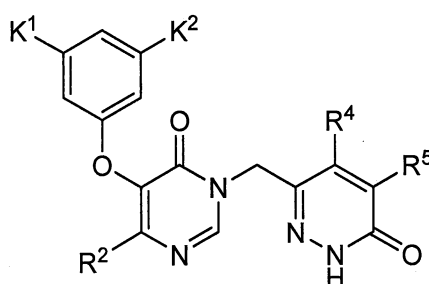
- được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (3) C₁₋₆ haloalkyl tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (4) O-C₁₋₆ alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (5) O-C₁₋₆ haloalkyl, tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB,

$N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
 $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,

- (6) halogen,
- (7) OH,
- (8) CN
- (9) C(O) RA,
- (10) N(RA)RB,
- (11) C(O)N(RA)RB,
- (12) C(O)ORA,
- (13) SRA,
- (14) S(O)₂RA,
- (15) S(O)₂N(RA)RB,
- (16) C₃₋₈ xycloalkyl,
- (17) ArylB,
- (18) HetB,
- (19) -J- C₃₋₈ xycloalkyl,
- (20) -J-ArylB, và
- (21) -J-HetB;

và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 2, phương án 3, phương án 7, phương án 8, phương án 9, phương án 11, phương án 13, phương án 15, phương án 17 hoặc phương án 20.

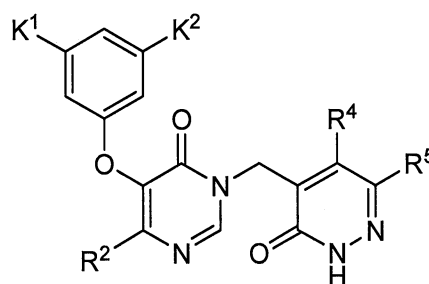
Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 22") bao gồm các hợp chất có công thức Ib, hoặc muối được dụng của nó,



Ib

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi K¹ và K² độc lập là F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ hoặc CN; R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN; và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1 hoặc phương án 21. Theo phương án này, sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức Ib như được xác định ở trên, trong đó R² là CF₃ và R⁴ là H ("Phương án 23").

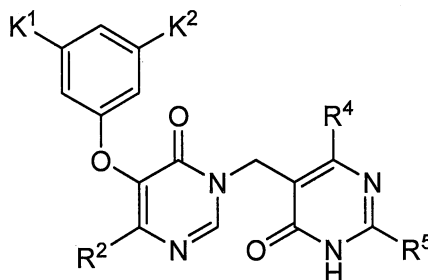
Một phương án khác của sáng chế ("Phương án 24") bao gồm các hợp chất có công thức Ic, hoặc muối được dụng của nó,



Ic

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi K¹ và K² độc lập là F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ hoặc CN; R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN; và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1 hoặc phương án 21. Theo phương án này, sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức Ic như được xác định ở trên trong đó R² là CF₃ và R⁴ là H ("Phương án 25").

Phương án khác của sáng chế ("Phương án 26") bao gồm các hợp chất có công thức Id, hoặc muối được dụng của nó,



Id

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi K¹ và K² độc lập là F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ hoặc CN; R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN; và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 1 hoặc phương án 21. Theo phương án này, sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức Id như được xác định ở trên, trong đó R² là CF₃ và R⁴ là H ("Phương án 27").

Một phương án khác ("Phương án 28") bao gồm các hợp chất có công thức Ib, trong đó R⁵ được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halo, (3) xyano, (4) C₁₋₄alkyl, (5) C₁₋₄haloalkyl, (6) O-C₁₋₄alkyl, (7) O-C₁₋₄haloalkyl, (8) C₁₋₄alkyl được thế bằng hydroxy, (9) C₁₋₄haloalkyl được thế bằng hydroxy, (10) C₄₋₆xycloalkyl, (11) C₄₋₆xycloalkyl được thế bằng 1 đến 3 nhóm halo, (12) phenyl hoặc phenoxy, (13) phenyl hoặc phenoxy, mỗi nhóm được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, O-C₁₋₄alkyl, O-C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄alkyl được thế bằng hydroxy và C₁₋₄haloalkyl được thế bằng hydroxy, (14) pyrazolyl, (15) 1-metylpyrazolyl, (16) pyridyl hoặc pyridyloxy, (17) pyridyl hoặc pyridyloxy, mỗi trong số đó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halo, CN, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄haloalkyl, O-C₁₋₄alkyl, O-C₁₋₄haloalkyl, C₁₋₄alkyl được thế bằng hydroxy và C₁₋₄haloalkyl được thế bằng hydroxy, (18) triazolyl, (19) S(O)₂C₁₋₄alkyl, (20) C(O)OC₁₋₄alkyl, (21) C(O)C₁₋₄alkyl, (22)

C(O)NH₂, (23) hydroxy, và (24) NH₂, và tất cả các biến khác được xác định theo phương án 22 hoặc phương án 23.

Các hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id nêu trên, và muối được dụng của nó, là chất ức chế transcriptaza ngược của HIV. Các hợp chất này hữu ích để ức chế transcriptaza ngược của HIV và để ức chế sự sao chép HIV *in vitro* và *in vivo*. Cụ thể hơn, các hợp chất có công thức I ức chế chức năng polymeraza của polymeraza ngược của HIV-1. Việc thử nghiệm các hợp chất đặc trưng của sáng chế trong thử nghiệm nêu trong Ví dụ 197 dưới đây, minh họa khả năng của các hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính ADN polymeraza phụ thuộc ARN của transcriptaza ngược HIV-1. Các hợp chất đặc trưng của sáng chế (xem, ví dụ, các hợp chất trong các ví dụ từ 1 đến 195) cũng thể hiện hoạt tính chống lại các dạng kháng thuốc của HIV (ví dụ, các chủng đột biến của HIV-1, trong đó transcriptaza ngược có đột biến ở lysin 103 → asparagin (K103N) và/hoặc tyrosin 181 → xystein (Y181C)).

Một phương án khác theo sáng chế ("Phương án 29") là hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id, hoặc muối được dụng của nó, như được xác định ban đầu hoặc như được xác định theo phương án, khía cạnh, nhóm, phân nhóm hoặc dấu hiệu bất kỳ trong số các phương án, khía cạnh, nhóm, phân nhóm hoặc dấu hiệu nêu trên, trong đó hợp chất hoặc muối của nó là ở dạng về cơ bản là tinh khiết. Như được sử dụng ở đây "về cơ bản là tinh khiết" dùng để chỉ thích hợp là ít nhất khoảng 60% trọng lượng, thông thường là ít nhất khoảng 70% trọng lượng, tốt hơn là ít nhất khoảng 80% trọng lượng, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 90% trọng lượng (ví dụ, từ khoảng 90% trọng lượng đến khoảng 99% trọng lượng), thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 95% trọng lượng (ví dụ, từ khoảng 95% trọng lượng đến khoảng 99% trọng lượng, hoặc từ khoảng 98% trọng lượng to 99% trọng lượng), và tốt nhất là ít nhất khoảng 99% trọng lượng sản phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối của nó (ví dụ, sản phẩm được tách từ hỗn hợp phản ứng tạo ra hợp chất hoặc muối) gồm hợp chất hoặc muối. Mức độ tinh khiết của hợp chất hoặc muối có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp phân tích chuẩn như sắc ký lớp mỏng, điện di gel, sắc ký lỏng cao áp, và/hoặc khối

phổ. Nếu nhiều hơn một phương pháp phân tích được sử dụng và các phương pháp này tạo ra sự khác nhau đáng kể về mặt thực nghiệm ở mức độ tinh khiết được xác định, thì sau đó phương pháp này tạo ra mức độ tinh khiết cao nhất. Hợp chất hoặc muối có độ tinh khiết 100% là hợp chất hoặc muối không lẫn tạp chất có thể phát hiện được như được xác định bằng phương pháp phân tích chuẩn. Đối với hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều tâm không đối xứng và có thể xảy ra ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, hợp chất về cơ bản là tinh khiết có thể là hỗn hợp về cơ bản là tinh khiết của các chất đồng phân lập thể hoặc chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ về cơ bản là tinh khiết.

Sáng chế cũng bao gồm các tiền dược chất của các hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id. Thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để chỉ dẫn xuất của hợp chất có các công thức nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, mà được chuyển hóa *in vivo* thành gốc hoạt động. Các tiền dược chất của các hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id có thể có độ hòa tan, độ hấp thụ, và/hoặc tính thu hút bởi chất mỡ được tăng cường so với chính các hợp chất đó, do đó thu được tính khả dụng sinh học và hiệu quả tăng. Sự chuyển hóa tiền dược chất *in vivo* có thể là kết quả của phản ứng hóa học có xúc tác enzym, phản ứng hóa học chuyển hóa, và/hoặc phản ứng hóa học tự phát (ví dụ, sự dung môi phân). Khi các hợp chất chứa, ví dụ, nhóm hydroxy, thì tiền dược chất có thể là dẫn xuất của nhóm hydroxy như este (-OC(O)R), cacbonat este (-OC(O)OR), phosphat este (-O-P(=O)(OH)₂), hoặc ete (-OR). Các ví dụ khác bao gồm như sau: Khi hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id chứa nhóm axit carboxylic, tiền dược chất có thể là este hoặc amit, và khi hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id chứa nhóm amin bậc một hoặc một nguyên tử nitơ thích hợp khác mà có thể được tạo dẫn xuất, tiền dược chất có thể là amit, carbamat, ure, imin, hoặc bazơ Mannich. Các quy trình thông thường để chọn lọc và điều chế các dẫn xuất tiền dược chất thích hợp được mô tả, ví dụ, trong *Design of Prodrugs*, được xuất bản bởi H. Bundgaard, Elsevier, 1985; J. J. Hale et al., *J. Med. Chem.* 2000, vol. 43, pp.1234-1241; C. S. Larsen and J. Ostergaard, "Design and application of prodrugs" trong:

Textbook of Drug Design and Discovery, xuất bản lần thứ 3, được xuất bản bởi C. S. Larsen, 2002, pp. 410-458; và Beaumont et al., *Current Drug Metabolism* 2003, vol. 4, pp. 461-458; phần mô tả của mỗi trong số các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách kết hợp toàn bộ.

Các phương án khác của sáng chế bao gồm các đối tượng sau:

(a) Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id như được xác định ở trên, hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

(b) Dược phẩm chứa sản phẩm được tạo ra bằng cách kết hợp (ví dụ, trộn) lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id như được xác định ở trên, hoặc tiền dược chất của muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

(c) Dược phẩm nêu trong (a) hoặc (b), còn chứa lượng có hiệu quả của chất kháng HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, và chất chống lây nhiễm.

(d) Dược phẩm nêu trong (c), trong đó chất kháng HIV là chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế đầu vào của HIV.

(e) Hỗn hợp là (i) hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id như được xác định ở trên, hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, và (ii) chất kháng HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, và chất chống lây nhiễm; trong đó mỗi hợp chất và chất kháng HIV được dùng ở lượng mà làm cho hỗn hợp có hiệu quả ức chế sự phiên mã ngược HIV, để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HIV, hoặc để điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của AIDS.

(f) Hỗn hợp nêu trong (e), trong đó chất kháng HIV là chất kháng virus được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV

không nucleosit, chất ức chế HIV integraza, chất dung hợp HIV, và chất ức chế đầu vào của HIV.

(g) Hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng để ức chế transcriptaza ngược HIV ở đối tượng cần điều trị.

(h) Hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm HIV (ví dụ, HIV-1) ở đối tượng cần điều trị.

(i) Hợp chất nêu trong (h), trong đó hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id được dùng kết hợp với lượng có hiệu quả của ít nhất một chất kháng virus HIV khác được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế đầu vào của HIV.

(j) Hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng để phòng ngừa, điều trị hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của AIDS ở đối tượng cần điều trị.

(k) Hợp chất nêu trong (j), trong đó hợp chất được dùng kết hợp với lượng có hiệu quả của ít nhất một chất kháng virus HIV khác được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế đầu vào của HIV.

(l) Dược phẩm nêu trong (a), (b), (c) hoặc (d) hoặc hỗn hợp của (e) hoặc (f) được sử dụng để ức chế transcriptaza ngược HIV ở đối tượng cần điều trị.

(m) Dược phẩm nêu trong (a), (b), (c) hoặc (d) hoặc hỗn hợp của (e) hoặc (f) để sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm HIV (ví dụ, HIV-1) ở đối tượng cần điều trị.

(n) Dược phẩm nêu trong (a), (b), (c) hoặc (d) hoặc hỗn hợp của (e) hoặc (f) để sử dụng để phòng ngừa, điều trị, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của AIDS ở đối tượng cần điều trị.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, (i) để sử dụng trong, (ii) để sử dụng làm dược phẩm để, hoặc (iii) để sử dụng trong việc bào chế dược phẩm dùng cho: (a) điều trị bệnh (ví dụ, trong cơ thể người), (b) thuốc, (c) ức chế transcriptaza ngược HIV, (d) điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HIV, hoặc (e) điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của AIDS. Trong các cách sử dụng này, hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất kháng HIV được chọn từ chất kháng virus HIV, chất chống lây nhiễm, và chất điều biến miễn dịch.

Các phương án bổ sung theo sáng chế gồm dược phẩm, hỗn hợp và các phương pháp nêu trong từ (a) đến (n) trên đây và việc sử dụng (i) từ (a) đến (e) đến (iii) từ (a) đến (e) nêu ở đoạn trên, trong đó hợp chất theo sáng chế được dùng ở đây là hợp chất theo một trong số các phương án, khía cạnh, nhóm, phân nhóm, hoặc dấu hiệu được mô tả ở trên. Trong tất cả các phương án này v.v., hợp chất có thể tùy ý được sử dụng ở dạng tiền dược chất hoặc muối dược dụng.

Các phương án bổ sung theo sáng chế gồm mỗi trong số các dược phẩm, hỗn hợp, trong đó hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó được dùng ở đây về cơ bản là tinh khiết. Đối với dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc tiền dược chất hoặc muối của nó và chất mang dược dụng và tùy ý một hoặc nhiều tá dược, được hiểu là thuật ngữ "về cơ bản là tinh khiết" là viện dẫn đến hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id hoặc chính muối hoặc tiền dược chất của nó.

Các phương án bổ sung khác theo sáng chế gồm dược phẩm, hỗn hợp và phương pháp nêu trong từ (a) đến (n) ở trên và việc sử dụng (i) từ (a) đến (e) đến (iii) từ (a) đến (e) nêu trên, trong đó HIV đang nói đến là HIV-1. Do đó, ví dụ, trong dược phẩm (d), hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id được dùng ở lượng có hiệu quả kháng lại HIV-1 và chất kháng

HIV là chất kháng virus HIV-1 được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV-1 proteaza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV-1, chất ức chế HIV-1 integraza, chất ức chế sự dung hợp HIV-1 và chất ức chế đầu vào của HIV-1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon béo no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh đơn trị có số nguyên tử cacbon trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ, “C₁-6 alkyl” (hoặc “C₁-C₆ alkyl”) dùng để chỉ chất đồng phân bất kỳ trong số các chất đồng phân hexyl alkyl và pentyl alkyl cũng như n-, iso-, sec- và t-butyl, n- và iso-propyl, etyl và metyl. “C₁-4 alkyl” dùng để chỉ n-, iso-, sec- và t-butyl, n- và isopropyl, etyl và metyl là một ví dụ khác.

Thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh đơn trị chứa một liên kết đôi cacbon-cacbon và có số nguyên tử cacbon trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ, “C₂-6 alkenyl” (hoặc “C₂-C₆ alkenyl”) dùng để chỉ tất cả các chất đồng phân hexenyl và pentenyl cũng như 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, và etenyl (hoặc vinyl). Một nhóm các alkenyl đang nói đến theo sáng chế là các alkenyl có công thức $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$.

Thuật ngữ “alkynyl” dùng để chỉ gốc hydrocarbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh đơn trị chứa một liên kết ba cacbon-cacbon và có số nguyên tử cacbon trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ, “C₂-6 alkynyl” (hoặc “C₂-C₆ alkynyl”) dùng để chỉ tất cả các chất đồng phân hexynyl và pentynyl cũng như 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-propynyl, 2-propynyl, và etynyl.

Thuật ngữ “alkylen” dùng để chỉ gốc hydrocarbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai bất kỳ có số nguyên tử cacbon trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ, “-C₁-6 alkylen-” dùng để chỉ nhóm bất kỳ trong số alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁ đến C₆, và “-C₁-4 alkylen-” dùng để chỉ nhóm bất kỳ trong số alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁ đến C₄. Một nhóm alkylen đang nói đến theo sáng chế là $-(\text{CH}_2)_{1-6}-$, và các phân nhóm được quan tâm đặc biệt

gồm $-(CH_2)_{1-4}$ -, $-(CH_2)_{2-4}$ -, $-(CH_2)_{1-3}$ -, $-(CH_2)_{2-3}$ -, $-(CH_2)_{1-2}$ -, và $-CH_2$ -. Một phân nhóm khác đang nói đến là alkylen được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_2$ -, $-CH(CH_3)$ -, và $-C(CH_3)_2$ -.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ vòng một vòng của alkan có số nguyên tử cacbon trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ, "C₃₋₈ xycloalkyl" (hoặc "C_{3-C8} xycloalkyl") dùng để chỉ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" dùng để chỉ vòng một vòng của alken bất kỳ có số nguyên tử cacbon trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ, "C₅₋₈ xycloalkenyl" (hoặc "C_{5-C8} xycloalkenyl") dùng để chỉ xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xyclooctenyl.

Thuật ngữ "halogen" (hoặc "halo") dùng để chỉ flo, clo, brom và iot (theo cách khác được đề cập đến dưới dạng flo, clo, brom, và iot).

Thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl như được xác định ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen (nghĩa là, F, Cl, Br và/hoặc I). Do đó, ví dụ, "C₁₋₆ haloalkyl" (hoặc "C_{1-C6} haloalkyl") dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh C₁ đến C₆ như được xác định ở trên bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen. Thuật ngữ "floalkyl" có nghĩa tương tự ngoại trừ phần tử thế halogen được giới hạn ở flo. Các floalkyl thích hợp gồm các nhóm $(CH_2)_{0-4}CF_3$ (nghĩa là, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 3,3,3-triflo-n-propyl, v.v.). Floalkyl được quan tâm đặc biệt là CF₃.

Thuật ngữ "C(O)" dùng để chỉ cacbonyl. Mỗi thuật ngữ "S(O)₂" và "SO₂" dùng để chỉ sulfonyl. Thuật ngữ "S(O)" dùng để chỉ sulfinyl.

Dấu hoa thị ("*") ở cuối của liên kết mở trong nhóm hóa học dùng để chỉ điểm gắn của nhóm với phần còn lại của hợp chất.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ (i) phenyl, (ii) hệ vòng cacbon ngưng tụ, hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là thơm, và (iii) hệ vòng cacbon ngưng tụ, ba vòng có 11 đến 14 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là thơm. Các aryl thích hợp gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl (tetralinyl), indenyl,

anthracenyl, và fluorenyl. Nhóm các aryl đang nói đến theo sáng chế là phenyl và naphthyl. Aryl được quan tâm đặc biệt là phenyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ (i) vòng thơm khác loại có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit, (ii) hệ vòng ngưng tụ hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh, trong đó hệ vòng ngưng tụ của (ii) chứa từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi vòng trong hệ vòng ngưng tụ không chứa, chứa một hoặc nhiều hơn một nguyên tử khác loại, ít nhất một vòng là thơm, mỗi N tùy ý ở dạng oxit, và mỗi S trong vòng là không thơm mà tùy ý là S(O) hoặc S(O)₂. Vòng thơm khác loại có 5 và 6 cạnh thích hợp gồm, ví dụ, pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl triazolyl (nghĩa là, 1,2,3-triazolyl hoặc 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl (nghĩa là, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- (furazanyl), hoặc đồng phân 1,3,4), oxatriazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, và thiadiazolyl. Hệ vòng ngưng tụ, hai vòng khác loại có 9 và 10 cạnh thích hợp gồm, ví dụ, benzofuranyl, indolyl, indazolyl, naphthyridinyl, isobenzofuranyl, benzopiperidinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, chromenyl, quinoliny, isoquinoliny, xinoliny, quinazoliny, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, isoindolyl, benzodioxolyl (ví dụ,

benzo-1,3-dioxolyl: , benzopiperidinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, chromanyl, isochromanyl, benzothienyl, benzofuranyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzotriazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, indazolyl, indoliny, isoindoliny, quinoxaliny, quinazoliny, 2,3-dihydrobenzofuranyl, và 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxiny (nghĩa là, ).

Ví dụ về vòng dị vòng no, có 4 đến 7 cạnh nằm trong phạm vi của sáng chế bao gồm, ví dụ, azetidiny, piperidinyl, morpholiny, thiomorpholiny, thiazolidiny, isothiazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, pyrrolidinyl, imidazolidiny, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrazolidiny, hexahydropyrimidinyl, thiazinanyl, thiazepanyl, azepanyl, diazepanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, và dioxanyl. Ví dụ về vòng dị vòng không

thơm, không no, có 4 đến 7 cạnh nằm trong phạm vi của sáng chế bao gồm các vòng dị vòng không no mono tương ứng với vòng dị vòng no được nêu ở câu trên, trong đó liên kết đơn được thay thế bằng liên kết đôi (ví dụ, liên kết đơn cacbon-cacbon được thay thế bằng liên kết đôi cacbon-cacbon).

Nên được hiểu rằng các hệ vòng và vòng cụ thể thích hợp để sử dụng trong sáng chế này không bị giới hạn ở các hệ vòng và vòng được nêu ở các đoạn nêu trên. Các hệ vòng và vòng này chỉ là đại diện.

Trừ khi có quy định khác, vòng và hệ vòng bất kỳ trong số các hệ vòng và vòng khác nhau được mô tả ở đây có thể được gắn vào phần còn lại của hợp chất ở nguyên tử trong vòng bất kỳ (nghĩa là, nguyên tử cacbon bất kỳ hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ) với điều kiện sự gắn này được cho phép về mặt hóa học và tạo ra hợp chất ổn định.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các khoảng được nêu ở đây là bao gồm. Ví dụ, vòng thơm khác loại được mô tả ở dạng chứa từ "1 đến 4 nguyên tử khác loại" dùng để chỉ vòng có thể chứa 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại. Cũng nên được hiểu rằng khoảng bất kỳ được nêu ở đây nằm trong phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các khoảng phụ nằm trong khoảng đó. Do đó, ví dụ, vòng dị vòng được mô tả ở dạng chứa từ "1 đến 4 nguyên tử khác loại" được dùng để bao gồm là các khía cạnh của nó, vòng dị vòng chứa 2 đến 4 nguyên tử khác loại, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại, 1 đến 3 nguyên tử khác loại, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, 1 nguyên tử khác loại, 2 nguyên tử khác loại, 3 nguyên tử khác loại, và 4 nguyên tử khác loại. Là một ví dụ khác, aryl hoặc heteroaryl được mô tả ở dạng tùy ý được thế bằng "từ 1 đến 6 phần tử thế" được dùng để bao gồm là các khía cạnh của nó, aryl hoặc heteroaryl được thế bằng 1 đến 6 phần tử thế, 2 đến 6 phần tử thế, 3 đến 6 phần tử thế, 4 đến 6 phần tử thế, 5 đến 6 phần tử thế, 6 phần tử thế, 1 đến 5 phần tử thế, 2 đến 5 phần tử thế, 3 đến 5 phần tử thế, 4 đến 5 phần tử thế, 5 phần tử thế, 1 đến 4 phần tử thế, 2 đến 4 phần tử thế, 3 đến 4 phần tử thế, 4 phần tử thế, 1 đến 3 phần tử thế, 2 đến 3 phần tử thế, 3 phần tử thế, 1 đến 2 phần tử thế, 2 phần tử thế, và 1 phần tử thế.

Khi biến bất kỳ (ví dụ, R^A hoặc R^B) xuất hiện nhiều hơn một lần trong thành phần bất kỳ hoặc trong công thức I hoặc trong công thức bất kỳ khác mô tả và thể hiện các hợp chất của sáng chế, định nghĩa về mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa về từng lần xuất hiện khác. Ngoài ra, sự kết hợp của các phân tử thể và/hoặc các biến có thể chấp nhận được chỉ nếu sự kết hợp này tạo ra các hợp chất ổn định.

Trừ khi có quy định khác, sự thay thế bằng phân tử thể được gọi tên được cho phép trên nguyên tử bất kỳ trong vòng (ví dụ, xycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl) tạo ra sự thay thế vòng này được cho phép về mặt hóa học và tạo ra hợp chất ổn định.

Sẽ được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan, một số hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chất hỗn biến. Tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất này, dù được tách riêng hay ở trong hỗn hợp, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, trong các trường hợp trong đó phân tử thể oxo ($=O$) được cho phép trên vòng thơm khác loại và hiện tượng hỗn biến keto-enol là có thể xảy ra, được hiểu là trong thực tế phân tử thể có thể có mặt, toàn bộ hoặc một phần, ở dạng hydroxy.

Hợp chất "ổn định" là hợp chất mà có thể được điều chế và được tách và tính chất và cấu trúc của nó giữ lại hoặc có thể giữ lại về cơ bản không thay đổi trong khoảng thời gian đủ để sử dụng hợp chất cho các mục đích được mô tả trong sáng chế (ví dụ, dùng để điều trị hoặc phòng bệnh cho đối tượng). Các hợp chất theo sáng chế được giới hạn ở các hợp chất ổn định được bao gồm bởi công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id.

Là kết quả của việc lựa chọn các phân tử thể và các dạng phân tử thể, một số hợp chất nhất định theo sáng chế có thể có tâm không đối xứng và có thể xuất hiện ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể, hoặc ở dạng các chất đồng phân không đối quang riêng lẻ, hoặc chất đồng phân đối ảnh. Tất cả các dạng chất đồng phân của các hợp chất này, dù là riêng lẻ hay trong hỗn hợp, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các nguyên tử trong hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id có thể có độ giàu đồng vị tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo trong chất đồng vị cụ thể có cùng số nguyên tử, nhưng số khối hoặc khối lượng nguyên tử khác với số khối hoặc khối lượng nguyên tử được tìm thấy chủ yếu trong tự nhiên. Sáng chế bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của hợp chất có công thức chung I. Ví dụ, các dạng đồng vị khác nhau của hydro (H) bao gồm proti (^1H) và đơteri (^2H). Proti là chất đồng vị hydro chủ yếu được tìm thấy trong tự nhiên. Việc làm giàu đối với đơteri có thể thu được các ưu điểm trị liệu nhất định, như làm tăng thời gian bán thải *in vivo* hoặc làm giảm các yêu cầu về liều lượng, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu ích ở dạng chất chuẩn để mô tả đặc trưng của các mẫu sinh học. Các hợp chất được làm giàu đồng vị trong công thức chung I có thể được điều chế mà không có thử nghiệm quá mức bằng các kỹ thuật thông thường đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực liên quan hoặc bằng các quy trình tương tự với các quy trình như được mô tả trong các sơ đồ và các ví dụ ở đây bằng cách sử dụng các chất trung gian và/hoặc chất phản ứng được làm giàu đồng vị thích hợp.

Các hợp chất có thể được dùng ở dạng muối được dụng. Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối có tính hiệu quả của hợp chất gốc và không có tính sinh học hoặc nói cách khác là không mong muốn (ví dụ, không độc hoặc nói cách khác là không có hại cho người nhận nó). Các muối thích hợp gồm các muối cộng axit mà có thể, ví dụ, được tạo ra bằng cách trộn dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế với dung dịch chứa axit được dụng như axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, hoặc axit benzoic. Khi các hợp chất được sử dụng trong sáng chế mang gốc axit (ví dụ, $-\text{COOH}$ hoặc nhóm phenolic), muối được dụng thích hợp của chúng có thể gồm các muối của kim loại kiềm (ví dụ, muối natri hoặc muối kali), các muối của kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi hoặc muối magie), và các muối được tạo ra bằng các phối tử hữu cơ thích hợp như các muối amoni bậc bốn. Ngoài ra, trong trường hợp nhóm axit ($-\text{COOH}$) hoặc rượu có mặt, các este được dụng có thể được sử dụng để thay đổi các tính chất về độ hòa tan hoặc thủy phân của hợp chất.

Thuật ngữ “dùng” và các dạng biến thể của nó (ví dụ, “dùng” hợp chất) dùng để chỉ hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id dùng để chỉ việc tạo ra hợp chất hoặc tiền dược chất của hợp chất cho cá nhân cần điều trị hoặc phòng bệnh. Khi hợp chất hoặc tiền dược chất của nó được tạo ra kết hợp với một hoặc nhiều chất hoạt tính khác (ví dụ, chất kháng virus hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HIV hoặc AIDS), “dùng” và các dạng biến thể của nó được hiểu là bao gồm sự cung cấp hợp chất hoặc tiền dược chất và chất khác đồng thời hoặc ở các thời điểm khác nhau. Khi các chất của hỗn hợp được dùng đồng thời, chúng có thể được dùng cùng nhau trong chế phẩm riêng rẽ hoặc chúng có thể được dùng một cách riêng rẽ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm” được dùng để bao gồm sản phẩm chứa các thành phần xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ do sự kết hợp của các thành phần xác định.

Các thành phần thích hợp để bao gồm trong dược phẩm là các thành phần được dụng, nghĩa là các thành phần phải tương thích với nhau và không có hại cho người nhận.

Thuật ngữ “đối tượng” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là người, là đối tượng điều trị, theo dõi hoặc thử nghiệm.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ lượng của hợp chất hoặc dược chất có hoạt tính mà gây ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng thuốc trong mô, hệ thống, động vật hoặc người được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, dược sĩ hoặc thầy thuốc lâm sàng khác. Theo một phương án, lượng có hiệu quả là “lượng cho hiệu quả điều trị” để làm giảm bớt các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị. Theo một phương án khác, lượng có hiệu quả là “lượng cho hiệu quả phòng bệnh” để phòng ngừa các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được ngăn ngừa. Thuật ngữ này cũng bao gồm lượng của hợp chất hoạt tính đủ để ức chế transcriptaza ngược HIV (kiểu đại và/hoặc các chủng đột biến của nó) và nhờ đó gây ra đáp ứng đang được tìm kiếm (nghĩa là, “lượng cho hiệu quả ức chế”). Khi hợp chất hoạt tính (nghĩa là, hoạt chất)

được dùng ở dạng muối, dùng để chỉ lượng hoạt chất ở dạng tự do (nghĩa là, dạng không phải muối) của hợp chất.

Theo phương pháp của sáng chế (nghĩa là, ức chế transcriptaza ngược của HIV, việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HIV hoặc điều trị, phòng ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của AIDS), các hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id tùy ý ở dạng muối hoặc tiền dược chất, có thể được dùng bằng cách bất kỳ tạo ra sự tiếp xúc của hoạt chất với vị trí tác dụng của chất. Chúng có thể được dùng bằng các phương thức thông thường bất kỳ sẵn có để sử dụng kết hợp với dược phẩm, ở dạng chất trị liệu riêng lẻ hoặc trong hỗn hợp của các chất trị liệu. Chúng có thể được dùng riêng lẻ, nhưng thường được dùng với chất mang dược được chọn trên cơ sở đường dùng dược lựa chọn và thực hành y học chuẩn. Hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm các kỹ thuật tiêm dưới da, truyền hoặc tiêm trong tĩnh mạch, trong cơ, trong xương ức), bằng cách xịt xông, hoặc đặt trực tràng, ở dạng liều đơn vị của dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất và chất mang dược dụng không độc thông thường, chất phụ trợ và chất dẫn thuốc. Chế phẩm lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng (ví dụ, huyền phù, si-rô, cồn ngọt và các dạng tương tự) có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này và có thể dùng môi trường bất kỳ trong số các môi trường thông thường như nước, glycol, dầu, cồn và các dung dịch tương tự. Chế phẩm rắn thích hợp để dùng qua đường miệng (ví dụ, bột, viên tròn, viên nang và viên nén) có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể dùng tá dược rắn bất kỳ như tinh bột, đường, cao lanh, chất bôi trơn, chất kết dính, chất gây rã và các chất tương tự. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và thường dùng nước vô trùng làm chất mang và tùy ý các thành phần khác, như chất hỗ trợ hòa tan. Dung dịch tiêm có thể được pha chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong đó chất mang chứa dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc dung dịch chứa hỗn hợp của nước muối và glucoza. Việc mô tả thêm các phương pháp thích hợp để sử dụng trong việc bào chế dược phẩm để sử dụng trong sáng chế và các thành phần

thích hợp để sử dụng trong các chế phẩm này được cung cấp trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 và trong *Remington - The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Các chế phẩm chứa các hợp chất được mô tả bởi công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id dẫn đến sự quá bão hòa thuốc và/hoặc sự hòa tan nhanh có thể được sử dụng để hỗ trợ sự hấp thu của thuốc qua đường miệng. Các cách tiếp cận bào chế gây ra sự quá bão hòa thuốc và/hoặc sự hòa tan nhanh gồm, nhưng không giới hạn ở, hệ hạt nano, hệ vô định hình, dung dịch rắn, chất phân tán rắn, và hệ lỏng. Các cách tiếp cận và kỹ thuật bào chế để bào chế chế phẩm này đã biết trong lĩnh vực liên quan. Ví dụ, chất phân tán rắn có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các tá dược và các quy trình như được mô tả trong các tài liệu (ví dụ, A.T.M. Serajuddin, *J Pharm Sci*, 88:10, pp. 1058-1066 (1999)). Hệ hạt nano dựa trên cả hai sự tổng hợp trực tiếp và sự ma sát cũng được mô tả trong các tài liệu như Wu et al (F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59:7 pp 631-644 (2007)).

Các hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id có thể được dùng qua đường miệng ở khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000 mg/kg thể trọng của động vật có vú (ví dụ, người)/ngày ở liều đơn hoặc liều phân nhỏ. Một khoảng liều lượng là từ 0,01 đến 500 mg/kg thể trọng/ngày dùng qua đường miệng ở liều đơn hoặc liều phân nhỏ. Một khoảng liều lượng khác là từ 0,1 đến 100 mg/kg thể trọng/ngày dùng qua đường miệng ở liều đơn hoặc liều phân nhỏ. Để dùng qua đường miệng, chế phẩm có thể được tạo ra ở dạng viên nén hoặc viên nang chứa từ 1,0 đến 500 miligam hoạt chất, cụ thể là 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, và 500 miligam hoạt chất để điều chỉnh liều dùng theo triệu chứng cho bệnh nhân cần điều trị. Mức độ liều riêng và tần suất liều dùng cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ có thể được thay đổi và sẽ phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, độ ổn định chuyển hóa và thời gian tác dụng của hợp chất, độ tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, cách thức và thời gian

dùng, tốc độ bài tiết, hỗn hợp thuốc, tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý cụ thể, và liệu pháp điều trị cho chủ thể. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng liều đơn, một lần-hàng ngày hoặc tần suất ít hơn.

Như đã lưu ý ở trên, sáng chế cũng hướng đến việc sử dụng hợp chất có công thức I, công thức Ia, công thức Ib, công thức Ic hoặc công thức Id với một hoặc nhiều chất kháng HIV. "Chất kháng HIV" là chất bất kỳ có hiệu quả trực tiếp hoặc gián tiếp trong việc ức chế enzym transcriptaza ngược HIV hoặc một enzym khác cần cho sự sao chép hoặc lây nhiễm HIV, điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HIV, và/hoặc điều trị, phòng ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc tiến triển của AIDS. Nên được hiểu rằng chất kháng HIV có hiệu quả trong việc điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh nhiễm HIV hoặc AIDS và/hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh lý phát sinh từ đó hoặc có liên quan đến bệnh đó. Ví dụ, các hợp chất của sáng chế này có thể được dùng một cách hiệu quả, dù là ở các giai đoạn tiền phơi nhiễm và/hoặc sau phơi nhiễm, kết hợp với lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều chất kháng HIV được chọn từ chất kháng virus HIV, chất điều biến miễn dịch, chất chống lây nhiễm, hoặc vaccin hữu ích để điều trị bệnh nhiễm HIV hoặc AIDS. Chất kháng virus HIV thích hợp để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế gồm, ví dụ, các hợp chất được liệt kê trong Bảng A như dưới đây:

Bảng A: Chất kháng virus để điều trị bệnh nhiễm HIV hoặc AIDS

Tên	Tuýp
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudin, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudin + zidovudin, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudin, azidothymidin, Retrovir®	nRTI
Capravirin	nnRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabin, dideoxycytidin, Hivid®	nRTI

ddI, didanosin, dideoxyinosin, Videx®	nRTI
ddI (được phủ lớp bao tan trong ruột), Videx EC®	nRTI
delavirdin, DLV, Rescriptor®	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabin + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
EFdA (4'-ethynyl-2'-flo-2'-deoxyadenosin)	nRTI
emtricitabin, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabin + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirin, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtide, Fuzeon®	FI
Didanosin được phủ lớp bao tan trong ruột, Videx EC®	nRTI
etravirin, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir canxi, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudin, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudin + zidovudin, Combivir®	nRTI
Lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapin, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 (còn được biết đến ở dạng PL-462) (Ambrilia)	PI
raltegravir, MK-0518, Isentress™	InI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
stavudin, d4T, didehydrodeoxythymidin, Zerit®	nRTI

tenofovir DF (DF = disoproxil fumarat), TDF, Viread®	nRTI
Tenofovir, hexadecyloxypropyl (CMX-157)	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI

EI = chất ức chế đầu vào; FI = chất ức chế sự dung hợp; InI = chất ức chế integraza; PI = chất ức chế proteaza; nRTI = chất ức chế transcriptaza ngược nucleosit; nnRTI = chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit. Một số thuốc được liệt kê trong bảng được sử dụng ở dạng muối; ví dụ, abacavir sulfat, delavirdin mesylat, indinavir sulfat, atazanavir sulfat, nelfinavir mesylat, saquinavir mesylat.

Nên được hiểu là phạm vi của hỗn hợp chứa các hợp chất theo sáng chế với chất kháng HIV không bị giới hạn ở các chất kháng virus HIV được liệt kê trong Bảng A, nhưng nói chung bao gồm hỗn hợp bất kỳ với dược phẩm hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh AIDS. Chất kháng virus HIV và các chất khác thường được dùng trong các hỗn hợp này trong các khoảng liều thông thường và phác đồ điều trị như được báo cáo trong lĩnh vực liên quan, bao gồm, ví dụ, các liều được mô tả trong các ấn bản *Physicians' Desk Reference*, như ấn bản thứ 63 (2009) và các ấn bản trước đó. Khoảng liều đối với hợp chất theo sáng chế trong các hỗn hợp này có thể là giống với các khoảng liều được nêu ở trên.

Các hợp chất theo sáng chế còn hữu ích trong việc điều chế và thực hiện các thử nghiệm sàng lọc đối với các hợp chất kháng virus. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế hữu ích để phân lập các đột biến enzym, là công cụ sàng lọc ưu việt cho nhiều hợp chất kháng virus mạnh hơn. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc thiết lập hoặc xác định vị trí gắn kết của chất kháng virus khác với transcriptaza ngược HIV, ví dụ, bằng sự ức chế cạnh tranh.

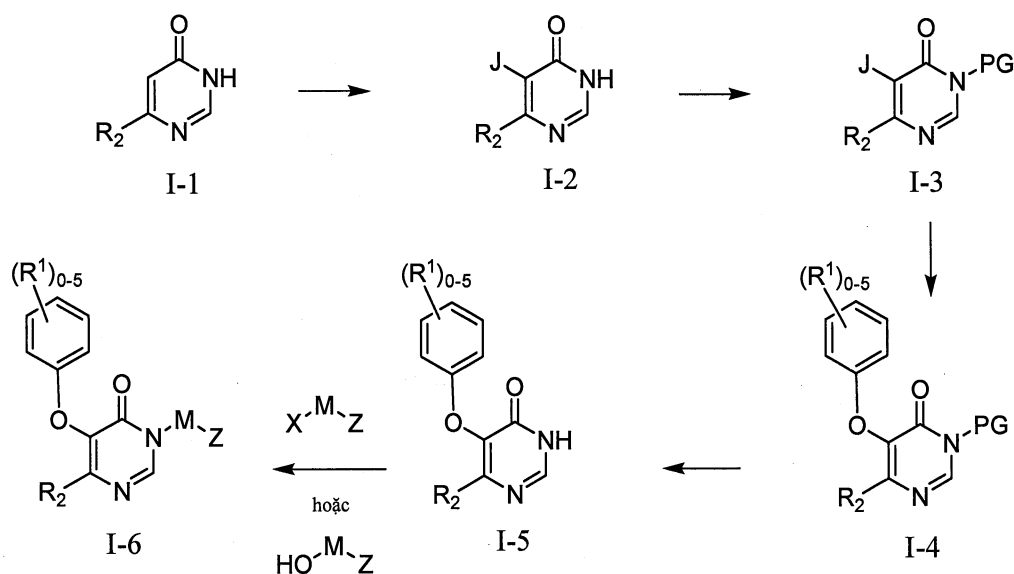
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực hóa học hữu cơ. Xem, ví dụ, J. March, '*Advanced Organic Chemistry*' 6th Edition, John Wiley and Sons. Trong các trình tự tổng hợp,

có thể là cần thiết và/hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm phản ứng hoặc nhóm nhạy trên các phân tử bất kỳ của các phân tử có liên quan. Điều này đạt được bằng các nhóm bảo vệ thông thường, như được mô tả trong T.W. Greene and P.G.M. Wutts '*Protective Groups in Organic Synthesis*' 4th Edition, John Wiley and Sons. Các nhóm bảo vệ tùy ý được loại bỏ ở giai đoạn sau thuận tiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực liên quan.

Các hợp chất theo sáng chế có thể dễ dàng được điều chế theo sơ đồ phản ứng và các ví dụ sau, hoặc các cải biến của chúng, bằng cách sử dụng các nguyên liệu sẵn có, chất phản ứng và quy trình tổng hợp thông thường. Trong các phản ứng này, cũng có thể tạo ra việc sử dụng các biến thể là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan, nhưng không được nêu chi tiết hơn. Ngoài ra, các phương pháp khác để điều chế các hợp chất theo sáng chế sẽ rõ ràng hơn đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan nhờ vào các sơ đồ phản ứng và các ví dụ sau đây. Trừ khi có quy định khác, tất cả các biến thể là như được xác định ở trên.

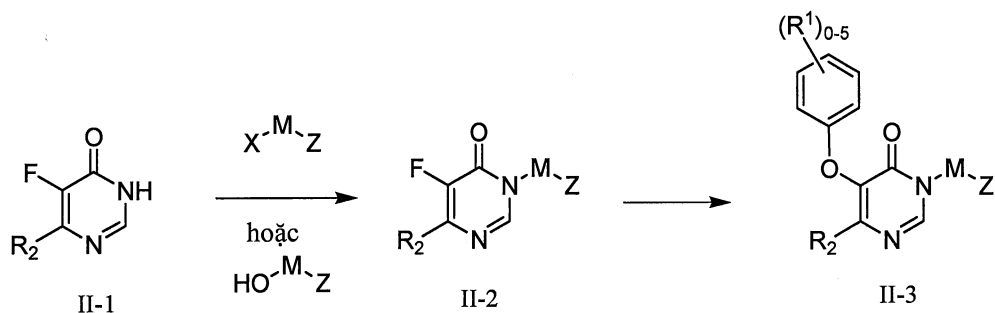
Sơ đồ I mô tả phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó pyrimidinon I-1 đã được thể được halogen hóa để tạo ra I-2, trong đó J là halogen, thường là brom hoặc clo. Pyrimidinon có thể được bảo vệ, ví dụ bằng nhóm 4-metoxymethyl, tạo ra I-3, trong đó PG là nhóm bảo vệ. I-3 có thể được chuyển hóa thành I-4 bằng phản ứng thay thế ưa nhân thơm (S_NAr) bằng cách sử dụng phenol thích hợp và bazơ thích hợp, như kali cacbonat. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ tạo ra I-5, có thể được alkyl hóa để tạo ra I-6 mong muốn bằng bazơ thích hợp và chất alkyl hóa X-M-Z, trong đó X là nhóm rời chuyển thích hợp, như clo, brom, iot, mesyl hoặc tosyl, và M thường là CH_2 . Theo cách khác, sự biến đổi này có thể được thực hiện trong điều kiện Mitsunobu với rượu thích hợp HO-M-Z, trong đó M thường là CH_2 .

Sơ đồ I



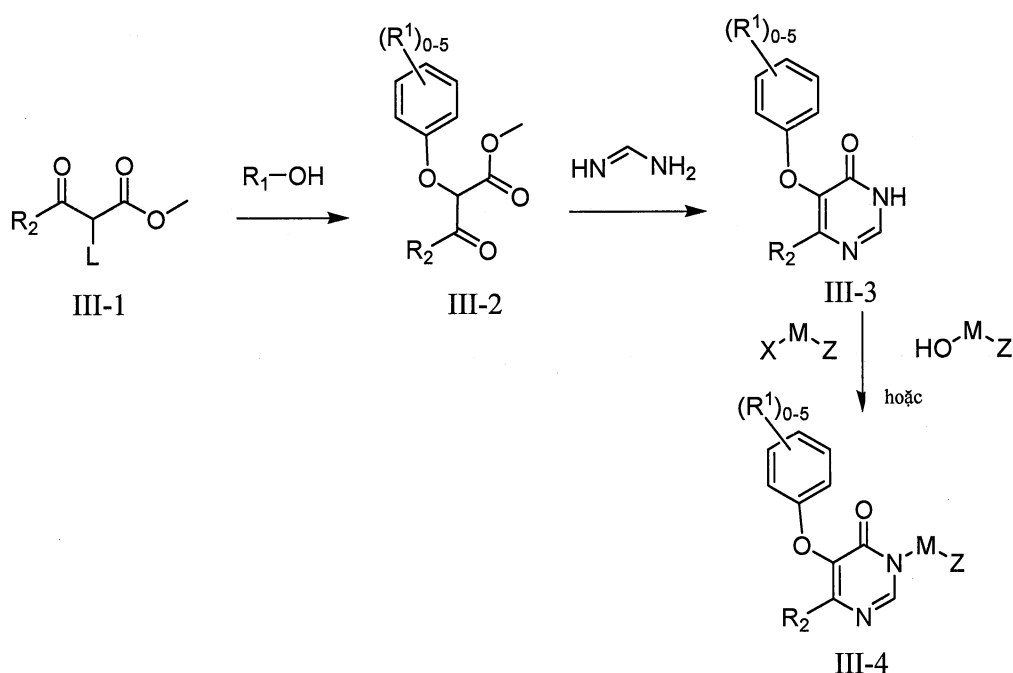
Sơ đồ II minh họa một phương pháp khác để điều chế các hợp chất có công thức I. Có thể điều chế pyrimidinon II-1 được flo hóa bằng cách sử dụng phương pháp đã biết (xem Organic Process Research & Development, 2001, 5, 28-36 and Tetrahedron Letters, Vol.30, No.45, pp 6113-6116, 1989) và có thể được alkyl hóa để tạo ra II-2 thông qua phản ứng thay thế ưa nhân với chất alkyl hóa X-M-Z, trong đó X là nhóm rời chuyển, như clo, brom, iot, mesyl hoặc tosyl, và M thường là CH₂. Tương tự với sơ đồ I, việc chuyển đổi này còn có thể được thực hiện bằng phản ứng Mitsunobu với rượu thích hợp HO-M-Z, trong đó M thường là CH₂. II-2 có thể được chuyển hóa thành II-3 mong muốn thông qua phản ứng thay thế ưa nhân (S_NAr) bằng cách sử dụng phenol thích hợp và bazơ thích hợp, ví dụ kali cacbonat.

Sơ đồ II



Sơ đồ III mô tả một phương pháp khác để điều chế các hợp chất có công thức I từ β -ketoeste III-1 có bán trên thị trường, trong đó L là halogen, thường là brom hoặc clo. III-1 có thể được chuyển hóa thông qua phản ứng thay thế ưa nhân với phenol thích hợp với sự có mặt của bazơ, như kali cacbonat, tạo ra III-2. Sự ngưng tụ III-2 bằng formamidin ở nhiệt độ tăng cao tạo ra pyrimidinon III-3, mà có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế bằng cách sử dụng sự alkyl hóa tiêu chuẩn hoặc phương pháp Mitsunobu, như được mô tả trong Sơ đồ I.

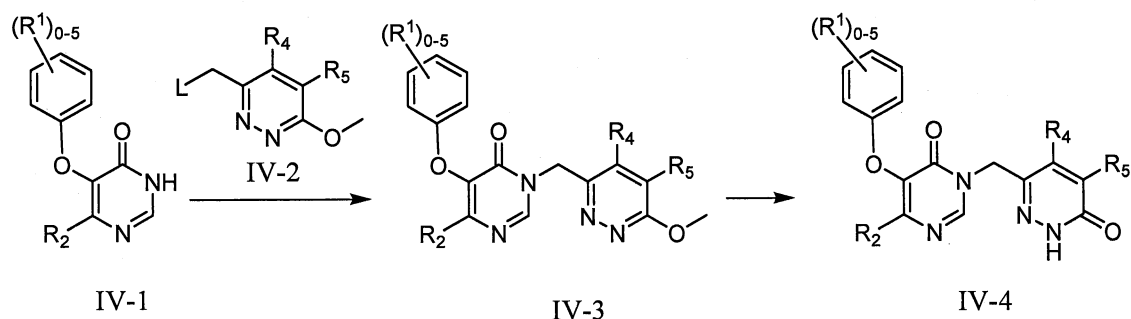
Sơ đồ III



Sơ đồ IV mô tả một phương pháp khác để điều chế các hợp chất có công thức I trong đó IV-1 có thể được alkyl hóa bằng chất alkyl hóa thích hợp IV-2, trong đó L là nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ clo, brom, iot, mesyl hoặc tosyl, với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat hoặc *N,N*-diisopropyletylamin hoặc, trong đó L là hydroxyl, thông qua phản ứng Mitsunobu để tạo ra chất trung gian được bảo vệ methyl IV-3. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ methyl, bằng cách sử dụng, ví dụ TMSCl và KI, tạo ra IV-4 mong muốn. Phương pháp này được mô tả trong Sơ đồ IV không bị

giới hạn ở việc điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó Z là pyridazinon, nhưng các biến đổi theo hướng đó cũng có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất ví dụ trong đó Z là dị vòng đan xen nhau như được xác định ở trên.

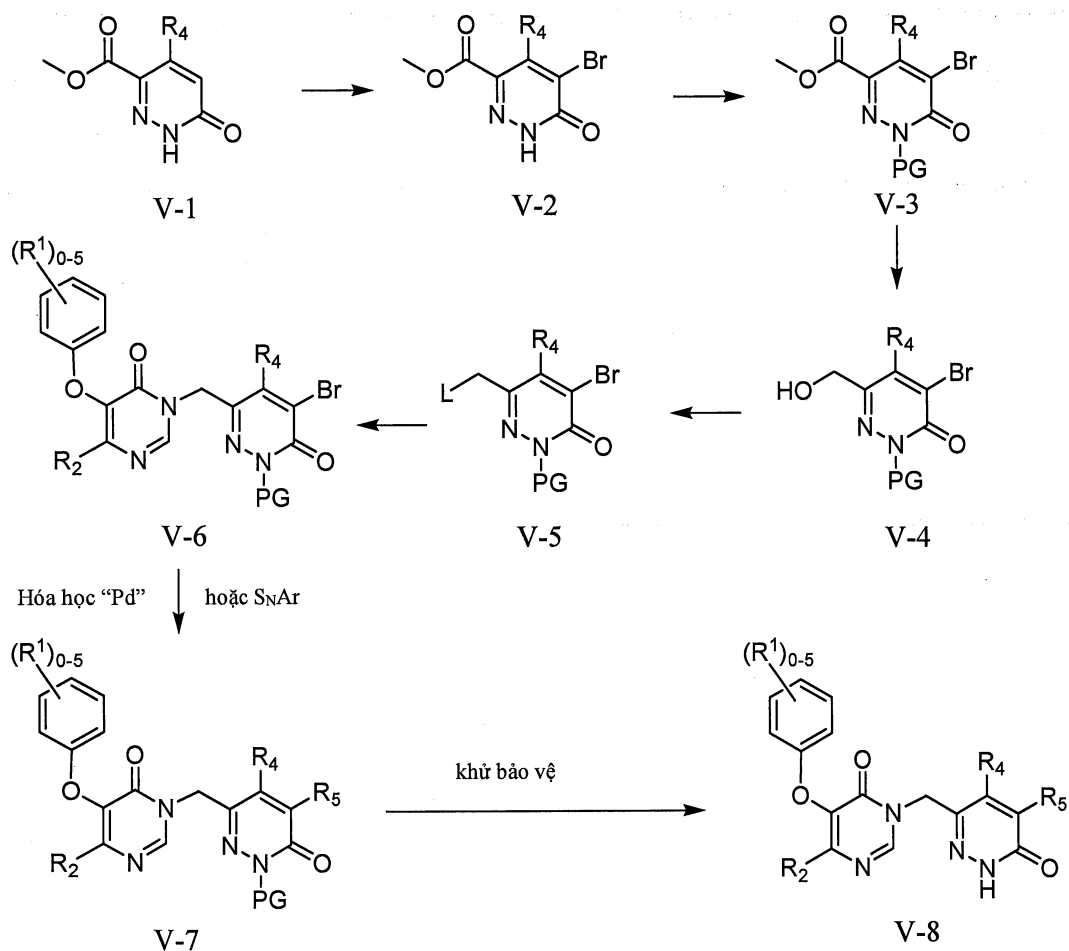
Sơ đồ IV



Trong Sơ đồ V, một phương pháp khác để điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó Z là pyridazinon được thể, được thể hiện. Este V-1 có thể được brom hóa trong các điều kiện chuẩn để tạo ra V-2, mà có thể được bảo vệ, bằng ví dụ nhóm 4-metoxybenzyl, để tạo ra V-3, trong đó PG là nhóm bảo vệ. Việc khử este bằng cách sử dụng chất khử như natri bohydrua hoặc lithi nhôm hydrua tạo ra rượu V-4, mà có thể được sử dụng trực tiếp để tạo ra V-6 thông qua phản ứng Mitsunobu. Theo cách khác, V-4 có thể được chuyển hóa thành V-5, trong đó L là nhóm rời chuyển thích hợp, như clo, brom, mesyl hoặc tosyl, và V-5 có thể được sử dụng để alkyl hóa I-5 trong điều kiện bazơ để tạo ra hợp chất trung gian chính V-6, mà có thể được sử dụng để tạo ra nhiều hợp chất đang quan tâm. Ví dụ, bromopyridazinon V-6 có thể được chuyển hóa thành V-7, trong đó R₅ là aryl hoặc heteroaryl thông qua sự biến đổi có xúc tác paladi, như phản ứng Suzuki với aryl hoặc axit heteroaryl boronic hoặc este thích hợp, hoặc phản ứng liên hợp Stille với aryl hoặc dẫn xuất heteroaryl stanan thích hợp. Bromopyridazinon V-6 còn có thể trải qua một số phản ứng có xúc tác paladi và sự biến đổi khác bao gồm phản ứng xyanua hóa với ZnCN₂, cacbonyl hóa với CO và rượu như metanol, phản ứng Heck và amin hóa Buchwald để tạo ra V-7, trong đó R₅ là phần tử thế xyano, amin, este hoặc alken, một cách tương ứng. Bromopyridazinon V-6 còn có thể được chuyển hóa thành V-7 thông qua phản ứng thay thế ưa nhân thơm (S_NAr) với sự ưa nhân thích hợp, bao gồm ví dụ

thiol, rượu, amin hoặc heteroaryl như pyrazol hoặc triazol, với sự có mặt của bazơ thích hợp. Cuối cùng, V-7 có thể được khử bảo vệ để tạo ra V-8 mong muốn.

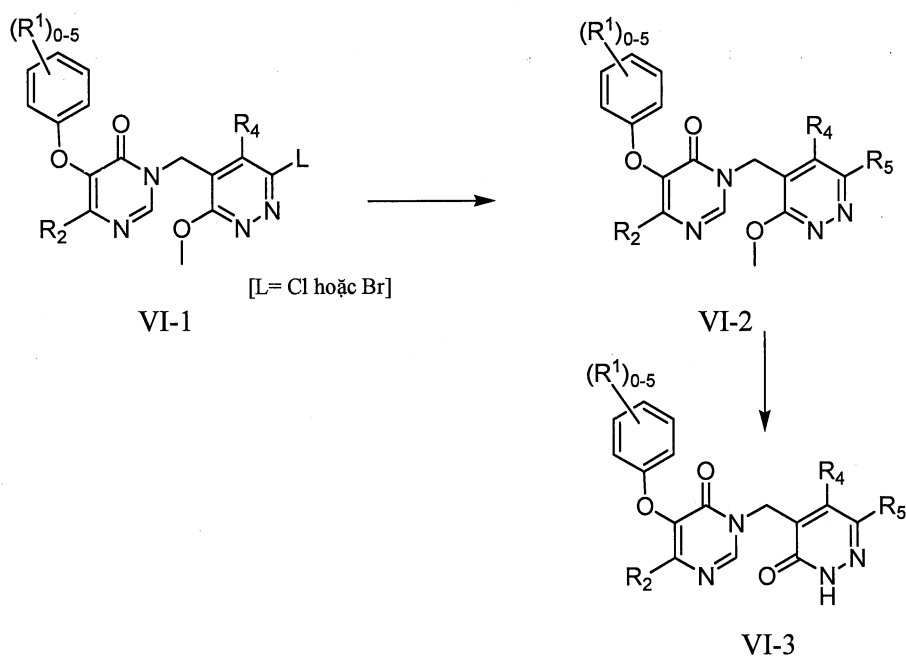
Sơ đồ V



Sơ đồ VI minh họa phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó Z là chất đồng phân của pyridazinon được mô tả trong Sơ đồ V. Chất trung gian pyridazinon VI-1 được halogen hóa có thể được chuyển hóa thành VI-2 bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như đã mô tả trong Sơ đồ V. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế trong đó R_5 là aryl hoặc heteroaryl có thể thu được thông qua phản ứng Suzuki với aryl hoặc axit heteroaryl boronic hoặc este thích hợp, hoặc thông qua phản ứng liên hợp Stille với aryl hoặc heteroaryl stanane thích hợp, với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp. Halopyridazinon VI-1 còn có thể trải qua

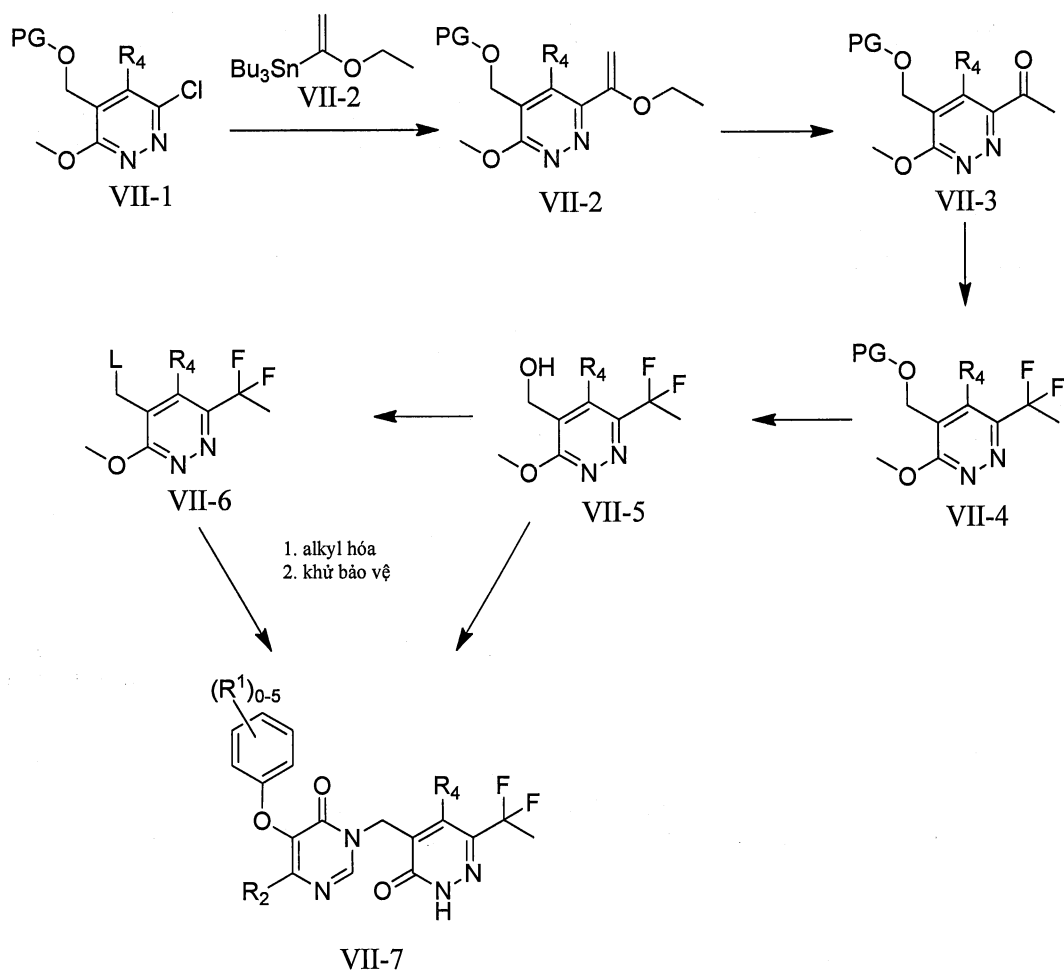
một số biến đổi và phản ứng có xúc tác paladi bao gồm phản ứng xyanua hóa với ZnCN_2 , cacbonyl hóa với CO và rượu như metanol, phản ứng Heck và amin hóa Buchwald tạo ra VI-3, trong đó R_5 là phần tử thế xyano, amin, este hoặc alken, một cách tương ứng. Khử bảo vệ, bằng ví dụ TMSCl và KI , có thể tạo ra sản phẩm VI-3 mong muốn.

Sơ đồ VI



Sơ đồ VII minh họa phương pháp điều chế các hợp chất có công thức I mang phần tử thế difloalkyl. Keton VII-3 được bảo vệ thích hợp có thể được tạo ra từ VII-1 thông qua phản ứng liên hợp Stille sau đó là thủy phân VII-2. VII-3 có thể được flo hóa bằng chất flo hóa như DAST để tạo ra dẫn xuất difloetyl VII-4. Nhóm bảo vệ PG có thể được loại bỏ để tạo ra rượu VII-5 mà có thể được chuyển hóa thành VII-7 mong muốn thông qua phản ứng Mitsunobu với pyrimidinon thích hợp (I-5) tiếp đó là việc loại bỏ nhóm bảo vệ metyl. Theo cách khác, VII-5 có thể được chuyển hóa thành VII-6, trong đó L là nhóm rời chuyển tốt, như halo, mesyl hoặc tosyl. VII-6 có thể được sử dụng để alkyl hóa I-5 với sự có mặt của bazơ thích hợp để tạo ra, sau khi khử bảo vệ, VII-7.

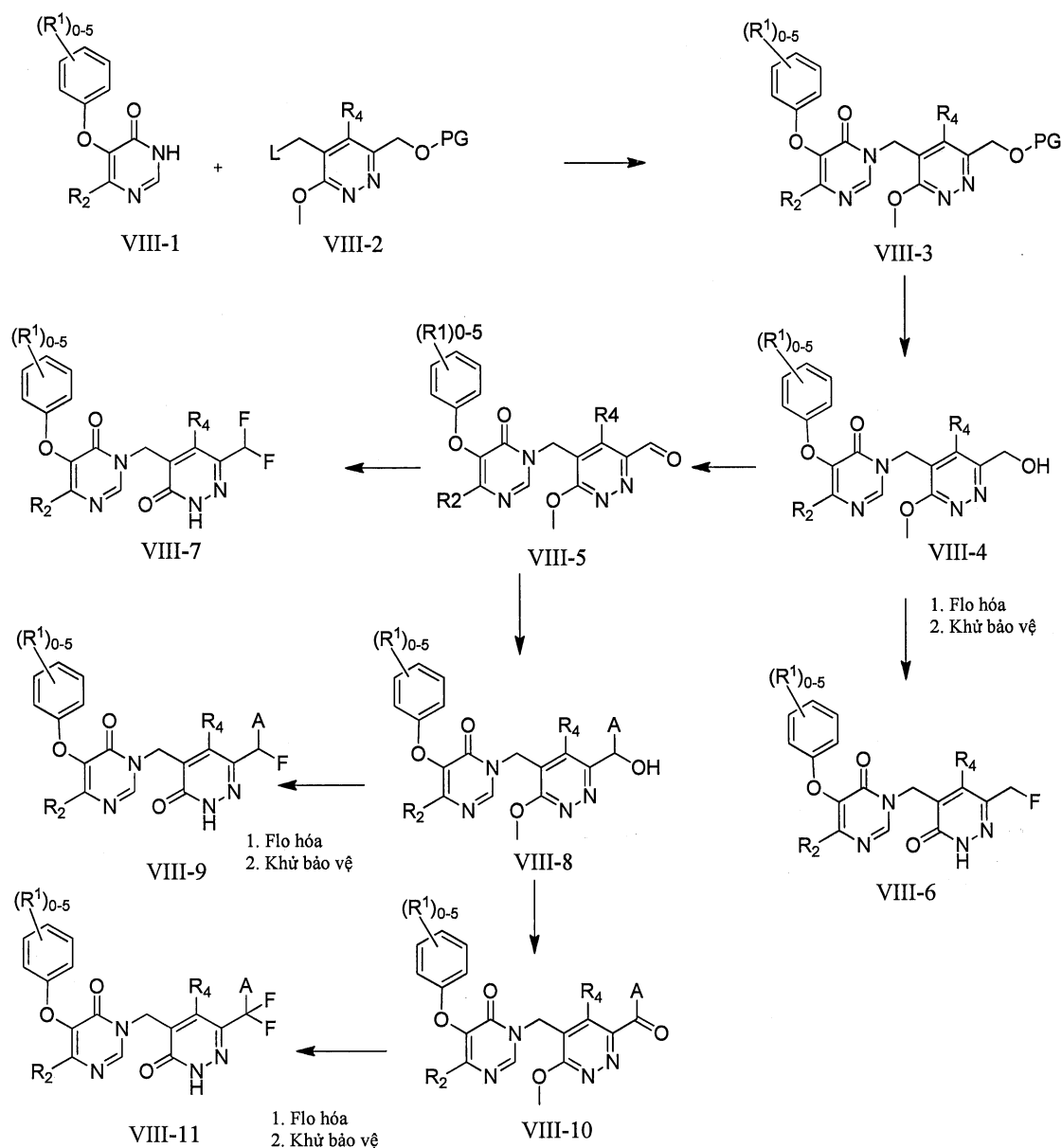
Sơ đồ VII



Sơ đồ VIII minh họa các phương pháp mà có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức I, trong đó Z mang phần tử thể như hydroxyalkyl, formyl, keto, floalkyl hoặc difloalkyl. Phản ứng liên hợp của pyrimidinon VIII-1 với pyridazinon VIII-2 được bảo vệ và có chức thích hợp, trong đó L là nhóm rời chuyển như clo, brom, hoặc mesyl, tạo ra VIII-3, mà có thể được khử bảo vệ để tạo ra dẫn xuất hydroxymetyl VIII-4. Rượu VIII-4 có thể được khử bảo vệ để tạo ra dẫn xuất hydroxyalkyl mong muốn hoặc trải qua một số biến đổi nhóm chức, như flo hóa bằng DAST để tạo ra VIII-6 và oxy hóa bằng, ví dụ, Dess-Martin periodinan để tạo ra VIII-5. Aldehyt VIII-5 cũng có thể được flo hóa bằng, ví dụ, DAST để tạo ra VIII-7 hoặc được chuyển hóa thành rượu VIII-8, trong đó A là phần tử thể alkyl, thông

qua phản ứng Grignard với chất phản ứng alkylmagie bromua. Rượu VIII-8 bậc hai có thể được khử bảo vệ để tạo ra rượu bậc hai mong muốn hoặc được xử lý bằng DAST và được khử bảo vệ để tạo ra florua VIII-9 tương ứng. Theo cách khác, VIII-8 có thể được oxy hóa để tạo ra keton VIII-10, mà có thể được flo hóa sau đó được khử bảo vệ để tạo ra VIII-11 như được mô tả trước đó. Các phương pháp và biến đổi nhóm chức được minh họa trong Sơ đồ VIII có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có công thức I khác, trong đó Z là vòng heteroaryl khác với pyridazinon được chỉ ra. Ngoài ra, có thể là ưu điểm để tiến hành một số biến đổi nhóm chức sớm hơn trong quá trình tổng hợp để điều chế các chất trung gian có chức thích hợp như HO-M-Z hoặc X-M-Z như được mô tả trong các Sơ đồ từ I đến III nêu trên.

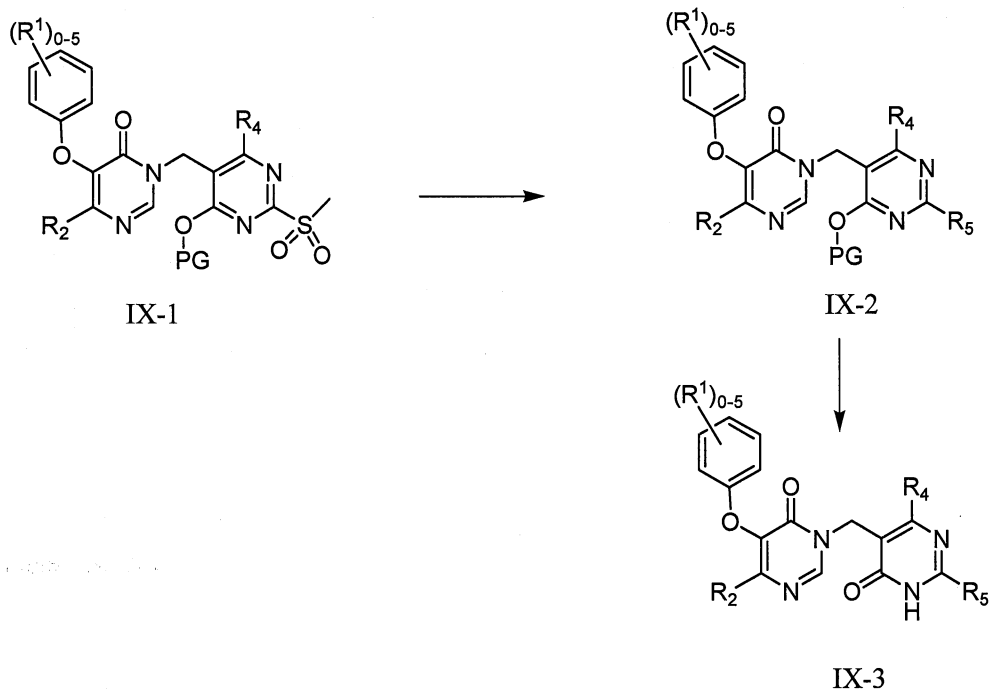
Sơ đồ VIII



Sơ đồ IX mô tả một phương pháp khác để điều chế các hợp chất có công thức I mang phần tử thế R₅ khác nhau. Pyrimidin IX-1 được thế metylsulfon có thể được chuyển hóa thành IX-2 thông qua phản ứng thay thế ưa nhân thơm với phần ưa nhân thích hợp, như amin, phenol, rượu, hoặc vòng heteroaryl, như pyrazol hoặc triazol, với sự có mặt của bazơ thích hợp, như kali cacbonat hoặc triethylamin. Sulfon IX-1 cũng có thể được chuyển hóa thành IX-2, trong đó R₅ là alkyl thông qua phản ứng Grignard

với alkyllmagie bromua. Cuối cùng, IX-2 có thể được khử bảo vệ để tạo ra IX-3 mong muốn.

Sơ đồ IX



Phương pháp

Quy trình hóa học chung: tất cả các chất phản ứng được mua từ các nguồn có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo các quy trình trong tài liệu bắt đầu từ các chất phản ứng thương mại. Các chất phản ứng thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Trừ khi có quy định khác, phần trăm này là phần trăm theo trọng lượng thành phần cho trước và tổng trọng lượng của chế phẩm, nhiệt độ là °C hoặc nhiệt độ môi trường và áp suất là ở hoặc gần áp suất khí quyển. Phổ ¹H NMR thu được trên hệ Varian VNMR 400 (400 MHz) và được báo cáo ở dạng ppm từ Me₄Si với số proton, vô số, và hằng số ghép đôi trong Hertz được chỉ ra trong ngoặc đơn. Khi số liệu LC/MS được thể hiện, tiến hành phân tích bằng cách sử dụng máy đo phổ khối Agilent 6110A MSD hoặc Applied Biosystems API-100. Ion gốc được nêu ra. Tiến hành HPLC điều chế trên hệ Waters HPLC điều chế được lắp cột Waters Xselect.C18, thường bằng cách sử dụng gradien rửa giải với nước/axetonitril chứa 0,075% axit triflo axetic. Tiến hành sắc ký cột nhanh bằng cách sử dụng silic

dioxit pha thông thường được đóng gói sẵn của Biotage, Inc. hoặc silic dioxit của Fisher Scientific. Trừ khi có quy định khác, tiến hành sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien rửa giải của ete dầu mỏ/ethyl axetat, từ ete dầu mỏ từ 100% đến 100% ethyl axetat. Thuật ngữ “nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ dùng để chỉ nhiệt độ môi trường mà thường nằm trong khoảng từ 20°C đến khoảng 26°C.

Ví dụ thực hiện sáng chế

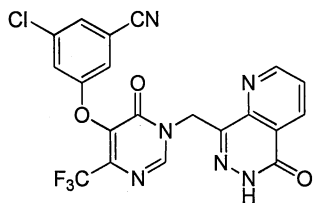
Các chữ viết tắt dưới đây có nghĩa như sau:

Chữ viết tắt

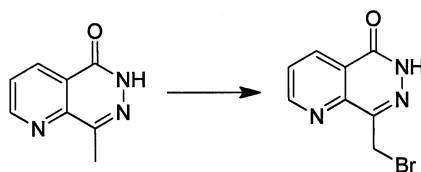
AcOH = axit axetic	min = phút
CAN = xeric amoni nitrat	NBS = <i>N</i> -bromosuccinimit
DAST = (dietyl amino)sulfur triflorua	NHS = huyết thanh người bình thường
DCE = 1,2-dicloetan	NMP = <i>N</i> -metyl-2-pyrrolidinon
DEAD = dietyl azodicarboxylat	NMR = cộng hưởng từ hạt nhân
DHP = 3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran	PBS = nước muối đệm phosphat
DIBAL-H = diisobutyl nhôm hydrua	PMB = 4-metyoxybenzyl
DIPEA - diisopropyletylamin	PMBCl = 4-metoxymethyl clorua
DMF = <i>N,N</i> -dimetylformamit	PPTS = axit 4-toluensulfonic
Dess-Martin periodinane = 1,1,1-Triaxetoxo-1,1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on	r.t. = nhiệt độ trong phòng
DMSO = dimetyl sulfoxit	S _N Ar = sự thay thế ưa nhân thơm
EDTA = axit etylenđiamintetraaxetic	TBAF = tetrabutylamoni florua
EtOAc = etyl axetat	Tc = thiophen carboxylat
EtOH = etanol	<i>t</i> -BuOH = <i>tert</i> -butanol
FBS = huyết thanh bào thai bò	THF = tetrahydrofuran
HIV = virus gây suy giảm miễn dịch ở người	TFA = axit trifloaxetic
HPLC = sắc ký lỏng cao áp	TFAA = trifloaxetic anhydrit
hr = giờ	TLC = sắc ký lớp mỏng
LCAP = phần trăm diện tích sắc ký lỏng	TMSCl = trimetylsilyl clorua
LC-MS = sắc ký lỏng-khối phổ	
LDA = lithi diisopropylamit	
m-CPBA = axit 3-cloperbenzoic	
Me = metyl	
MeOH = metanol	
Me-THF = 2-metyltetrahydrofuran	

Ví dụ 1:

3-clo-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyridazin-8-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



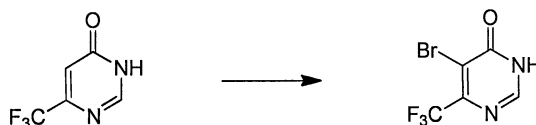
Bước 1: 8-(bromometyl)pyrido[2,3-d]pyridazin-5(6H)-on



Bổ sung lần lượt NBS (363 mg, 2,05 mmol) và benzoyl peroxit (225mg, 0,93mmol) vào dung dịch chứa 8-metylpyrido[2,3-d]pyridazin-5(6H)-on (300mg, 1,86 mmol) trong CHCl_3 (5mL). Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh chế cặn bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 8-(bromometyl)pyrido[2,3-d]pyridazin-5(6H)-on (210 mg).

MS (ESI) m/z 240, 242 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

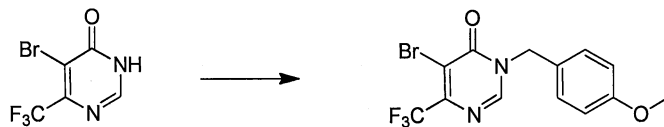
Bước 2: 5-brom-6-(triflometyl)-4(3H)-pyrimidion



Bổ sung CH_3COOK (0,54 g, 5,5 mmol) vào dung dịch chứa 8-(bromometyl)pyrido[2,3-d]pyridazin-5(6H)-on (0,3 g, 1,8 mmol) trong axit axetic (2 mL). Sau đó, bổ sung nhỏ giọt dung dịch Br_2 trong axit axetic (1 mL) vào hỗn hợp. Gia nhiệt hỗn hợp đến 80°C và khuấy qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha

loãng hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , và làm bay hơi để tạo ra 5-brom-6-(triflometyl)-4(3H)-pyrimidinon (0,3 g).

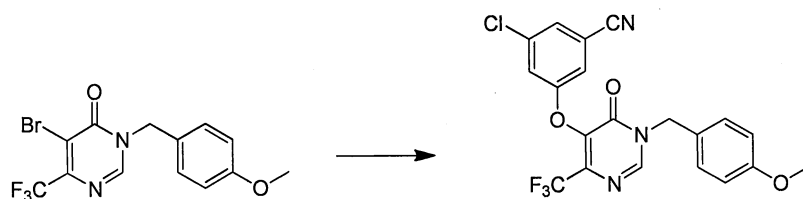
Bước 3: 5-brom-3-(4-metoxybenzyl)-6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on



Bổ sung K_2CO_3 (250 mg, 1,82 mmol) và PMBCl (210mg, 1,3 mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (190 mg, 0,91 mmol) trong DMF (2 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Rót hỗn hợp vào nước, và chiết bằng EtOAc (40 mL $\times$ 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 1:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 1 5-brom-3-(4-metoxybenzyl)-6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (80 mg).

$^1\text{H-NMR}$ J000159069 H11896-016-3 CDCl_3 , 400 MHz δ 7,97 (s, 1H, ArH), 7,27 (d, $J=8,8$, 2H, ArH), 6,87 (d, $J=8,8$, 2H, ArH), 5,04 (s, 2H, CH), 3,78 (s, 3H, CH).

Bước 4: 3-clo-5-(1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril

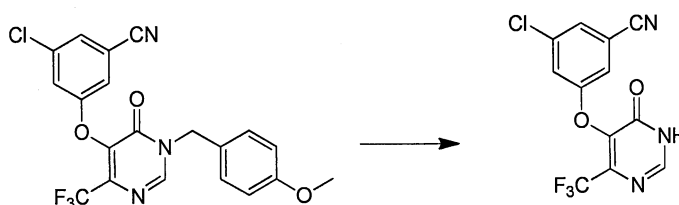


Bổ sung K_2CO_3 (5,7 g, 41,3 mmol) và 3-clo-5-hydroxy-benzonitril (3,2 g, 20,7 mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-3-(4-metoxybenzyl)-6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (5 g, 13,8 mmol) trong NMP (50 mL). Khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 20 giờ. Rót hỗn hợp vào nước, và chiết bằng EtOAc (60 mL $\times$ 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và cô đặc. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 1:1) làm dung môi rửa

giải) để tạo ra 3-clo-5-(1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril (3,5 g).

$^1\text{H-NMR}$ J000169946 H11896-128-3 DMSO, 400 MHz δ 8,86 (s, 1H, ArH), 7,76 (s, 1H, ArH), 7,70 (s, 1H, ArH), 7,68 (s, 1H, ArH), 7,34 (d, $J=8,6$, 2H, ArH), 6,90 (d, $J=8,6$, 2H, ArH), 5,10 (s, 2H, CH), 3,72 (s, 3H, CH).

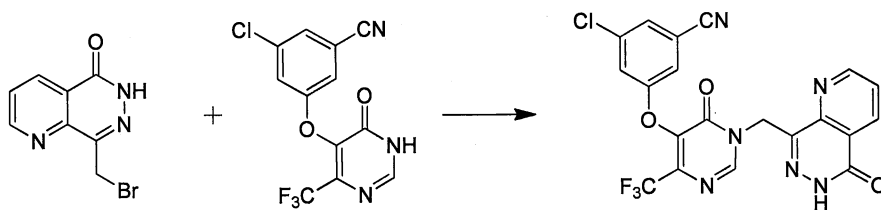
Bước 5: 3-clo-5-(6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril



Bổ sung từng phần $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ (10 g, 18,4 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-5-(1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril (2 g, 4,6 mmol) trong CH_3CN (20 mL) và H_2O (8 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó rót vào nước, và chiết bằng EtOAc (60 mL $\times$ 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, và cô đặc. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên slicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 1:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 3-clo-5-(6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril (0,8 g)

$^1\text{H-NMR}$ J000170654 H11896-138-3 DMSO, 400 MHz δ 13,59 (s, 1H, NH), 8,36 (s, 1H, ArH), 7,76 (s, 1H, ArH), 7,73 (s, 1H, ArH), 7,70 (s, 1H, ArH).

Bước 6: 3-clo-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyridazin-8-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



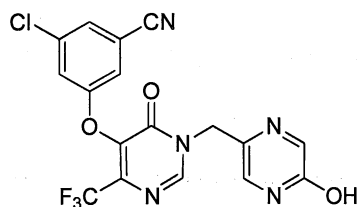
Khuấy hỗn hợp chứa 8-(bromometyl) pyrido[2,3-d]pyridazin-5(6H)-on (210 mg, 0,895 mmol), 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril (300 mg, 0,95 mmol) và kali cacbonat (360 mg, 2,625 mmol) trong DMF (3 mL) ở r.t. trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp và tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyridazin-8-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (220 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,16 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 5,61 (s, 2H).

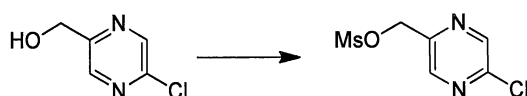
MS (ESI) m/z 476, 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 2:

3-clo-5-((1-((5-hydroxypyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydro pyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



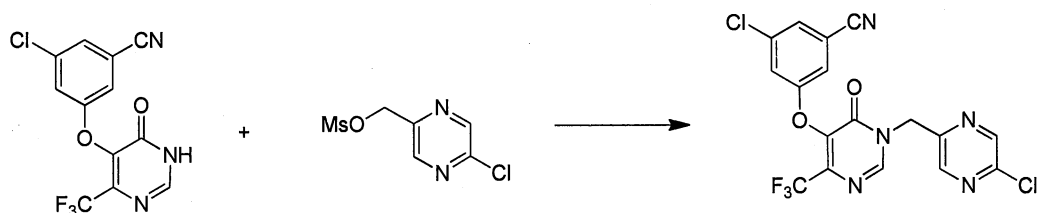
Bước 1: (5-clopyrazin-2-yl)metyl metansulfonat



Bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (1,18 g, 10,4 mmol) vào dung dịch chứa (5-clopyrazin-2-yl)metanol (750 mg, 5,2 mmol) và DIPEA (1,34 g, 10,4 mmol) trong diclometan (10 mL) ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở r.t. trong 0,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (30 mL) và rửa bằng nước, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra (5-clopyrazin-2-yl)metyl metansulfonat (800 mg).

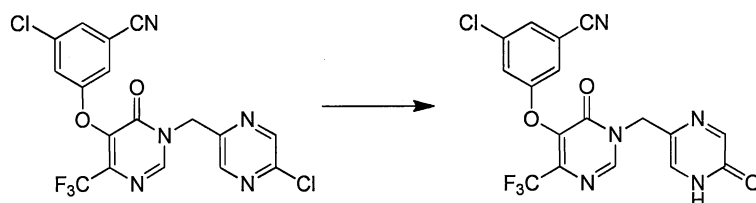
MS (ESI): m/z 223, 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Bước 2: 3-clo-5-((1-((5-clopyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Khuấy hỗn hợp chứa (5-clopyrazin-2-yl)metyl metansulfonat (800 mg, 3,6 mmol), 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (907 mg, 2,88 mmol) và kali cacbonat (993 mg, 7,2 mmol) trong DMF (10 mL) ở r.t. trong 3 giờ. Bỏ sung nước (20 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (20 mL × 3). Làm khô phần chiết hữu cơ liên kết bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-clopyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (370 mg). MS (ESI): m/z 442, 444 (M+H)⁺

Bước 3: 3-clo-5-((1-((5-hydroxypyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



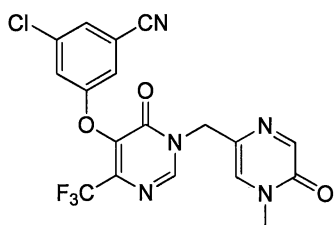
Gia nhiệt dung dịch chứa 3-clo-5-((1-((5-clopyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200 mg, 0,45 mmol) trong TFA (2 mL) đến 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội đến r.t., cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-hydroxypyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril (60 mg).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 5,06 (s, 2H).

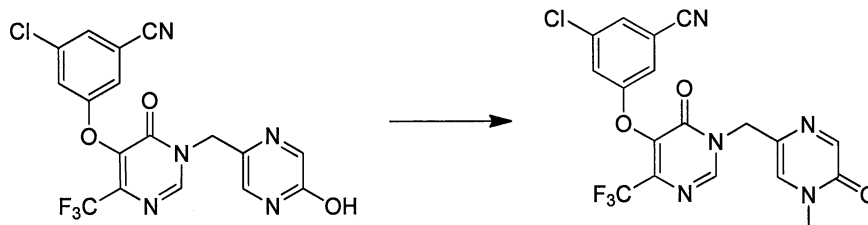
MS (ESI) m/z 424, 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 3:

3-clo-5-((1-((4-metyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((4-metyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



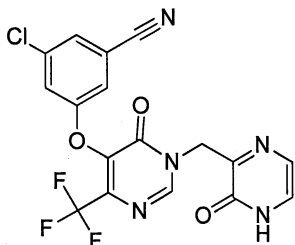
Bổ sung CH_3I (30 mg, 0,21 mmol) vào huyền phù chứa 3-clo-5-((1-((5-hydroxypyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (30 mg, 0,07 mmol) và Cs_2CO_3 (68 mg, 0,21 mmol) trong 1,4-dioxan. Khuấy hỗn hợp ở r.t trong 20 giờ, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn 3-clo-5-((1-((4-metyl-5-oxo-4,5-dihydro pyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (10 mg).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

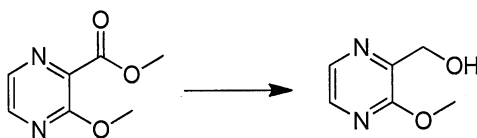
MS (ESI) m/z 438, 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 4:

3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



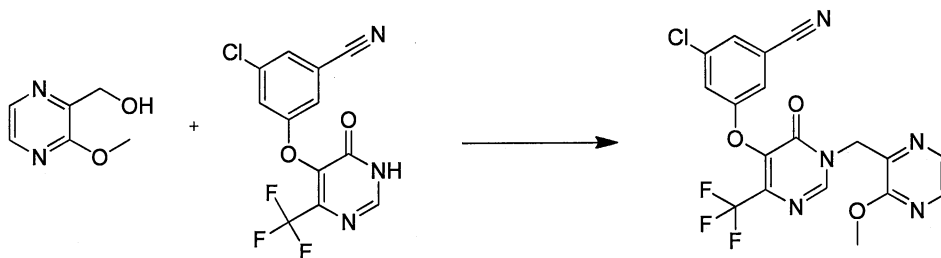
Bước 1: (3-metoxypyrazin-2-yl)metanol



Bổ sung từng phần NaBH_4 (0,4 g, 10,4 mmol) vào huyền phù chứa metyl 3-metoxypyrazin-2-carboxylat (1,0 g, 6,9 mmol) và CaCl_2 (0,4 g, 3,5 mmol) trong etanol (15 mL) ở 0°C . Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở r.t. trong 2 giờ. Nước (20 mL) được bổ sung vào và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (50 mL $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ liên kết được rửa với HCl trong nước (2 N), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra (3-metoxypyrazin-2-yl)metanol (220 mg).

MS (ESI) m/z 141 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Bước 2: 3-clo-5-((1-((3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

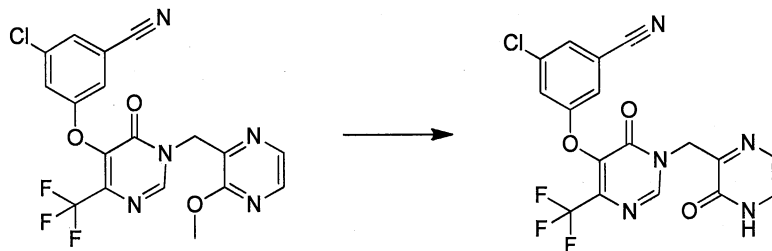


Bổ sung nhỏ giọt DEAD (0,56 g, 3,2 mmol) vào dung dịch chứa (3-metoxypyrazin-2-yl)metanol (220,0 mg, 1,6 mmol), 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (0,6 g, 1,9 mmol) và PPh₃ (0,6 g, 2,4 mmol) trong diclometan (10 mL) ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp ở r.t. trong 1 giờ. Bổ sung nước (10 mL) vào và chiết hỗn hợp bằng diclometan (20 mL × 3). Làm khô phần chiết hữu cơ liên kết bằng natri sulfate, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 10:1 đến 6:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 3-clo-5-((1-((3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (160 mg).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

MS (ESI) *m/z* 440, 442 (M+H)⁺

Bước 3: 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

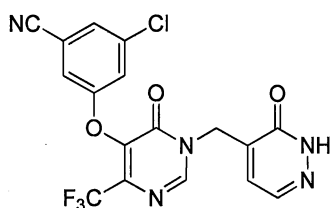


Bổ sung TMSCl (43,6 mg, 0,4 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((3-metoxypyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (120,0 mg, 0,3 mmol) và KI (68,0 mg, 0,4 mmol) trong diclometan (3 mL) ở r.t. Khuấy hỗn hợp ở r.t. trong 3 giờ. Bổ sung nước (10mL) vào và chiết hỗn hợp bằng diclometan (10 mL × 3). Làm khô phần chiết hữu cơ liên kết bằng natri sulfate, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (80 mg).

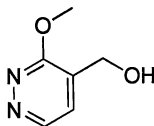
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,29 (s, 2H).
MS (ESI) m/z 424, 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 5:

3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

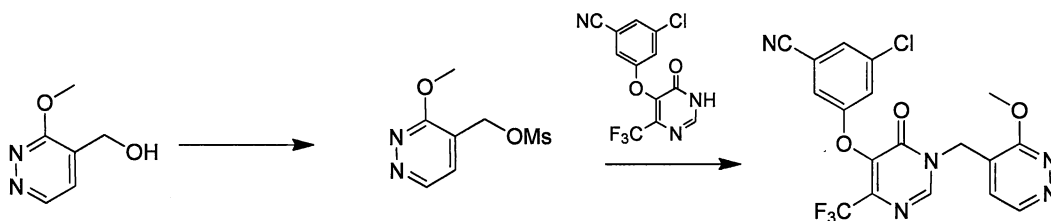


Bước 1: (3-metoxypyridazin-4-yl)metanol



Điều chế (3-metoxypyridazin-4-yl)metanol bằng cách khử methyl 3-metoxypyridazin-4-carboxylat bằng cách sử dụng phương pháp tương tự như được mô tả trong ví dụ 4.

Bước 2: 3-clo-5-((1-((3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

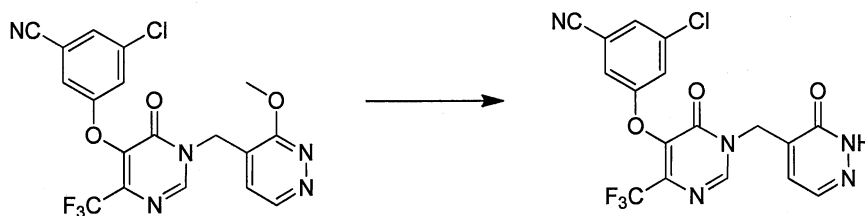


Bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (130 mg, 1,14 mmol) vào dung dịch chứa (3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (80 mg, 0,57 mmol) và DIPEA (110 mg, 0,86 mmol) trong diclometan (3 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở r.t. trong 1 giờ, pha loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, lọc và cô dưới

áp suất giảm để tạo ra (3-metoxypyridazin-4-yl)methyl metansulfonat (120 mg sản phẩm thô). Bỏ sung vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (150 mg, 0,48 mmol), LiBr (82 mg, 0,96 mmol) và kali cacbonat (138 mg, 0,96 mmol) trong DMF (5 mL) và khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp bằng nước (15 mL) và chiết bằng etyl axetat (15 mL × 2). Làm khô phần chiết hữu cơ liên kết bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3-clo-5-((1-((3-metoxypyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (60 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 438, 440 (M+H)⁺

Bước 3: 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



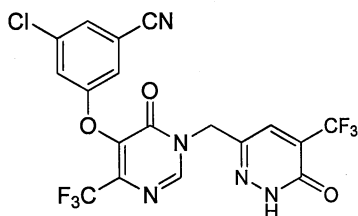
Bỏ sung nhỏ giọt TMSCl (30 mg, 0,274 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((3-metoxypyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (60 mg, 0,137 mmol) và KI (45 mg, 0,274 mmol) trong axetonitril (3 mL) ở r.t. Sau khi bỏ sung, gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (30 mg).

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54(s, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 5,06 (s, 2H).

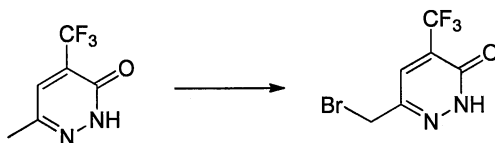
MS (ESI): m/z 424, 426 (M+H)⁺

Ví dụ 6:

3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

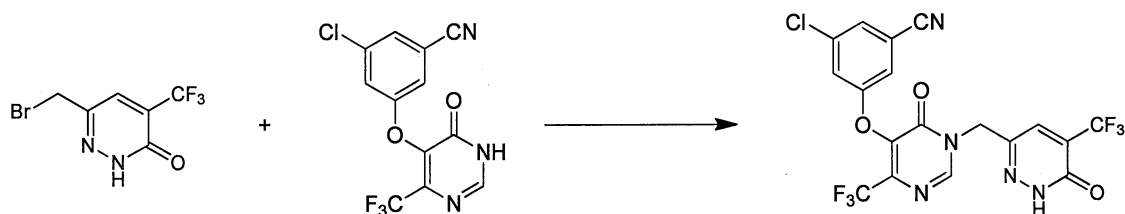


Bước 1: 6-(bromometyl)-4-(triflometyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung NBS (3 g, 17,2 mmol) và benzoyl peroxit (100 mg) vào hỗn hợp chứa 6-metyl-4-(triflometyl)pyridazin-3(2H)-on (2 g, 11,2 mmol) trong 20 mL CCl₄ ở r.t. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 18 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành, rót hỗn hợp vào nước đá và chiết bằng diclometan. Làm khô phần chiết kết hợp và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (5: 1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 6-(bromometyl)-4-(triflometyl) pyridazin-3(2H)-on (1,4 g).

Bước 2: 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Khuấy hỗn hợp chứa 3-clo-5-(6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy) benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (400 mg, 1,27 mmol), 6-

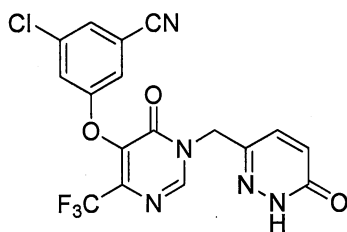
(bromometyl)-4-(triflometyl)pyridazin-3(2H)-on (260 mg, 1,0 mmol) và kali cacbonat (170 mg, 1,23 mmol) trong DMF (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 hr. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên kết bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-5-(triflometyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (300 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,72 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,19 (s, 2H).

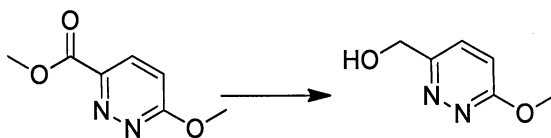
MS (ESI) m/z 492, 494 ($M+H$) $^+$

Ví dụ 7:

3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: (6-metoxypyridazin-3-yl)metanol

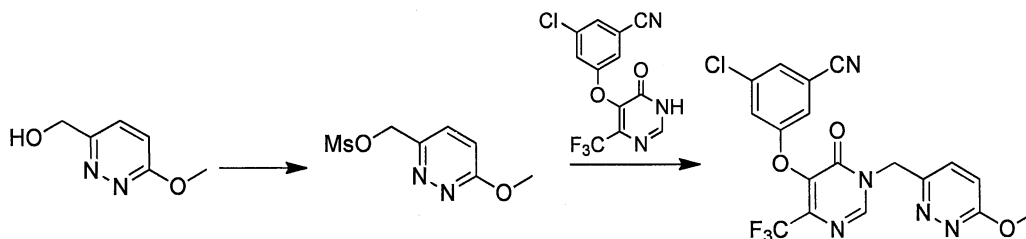


Bổ sung từng phần hỗn hợp chứa NaBH_4 (10,2 g, 283 mmol) và CaCl_2 (10,2 g, 92 mmol) vào dung dịch chứa methyl 6-metoxypyridazin-3-carboxylat (10 g, 62,8 mmol) trong THF (200 mL) và MeOH (40 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dừng phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa, sau đó chiết bằng etyl axetat (80 mL $\times$ 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri

sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra (6-metoxypyridazin-3-yl)metanol (3,6 g).

MS (ESI) m/z 141 ($M+H$)⁺

Bước 2: 3-clo-5-((1-((6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

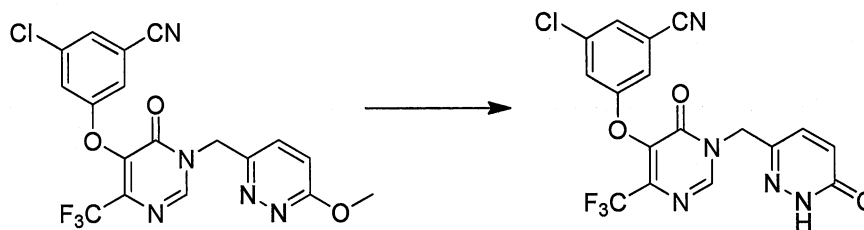


Bổ sung từ từ metansulfonyl clorua (77 mg, 0,67 mmol) vào dung dịch chứa (6-metoxypyridazin-3-yl)metanol (3,6 g sản phẩm thô, 25,7 mmol) và etyl axetat (16 mL, 115 mmol) trong diclometan (100 mL) ở -60°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, dùng phản ứng bằng NaHCO₃ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (60 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (sản phẩm thô 3,7 g, 66%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bổ sung Et₃N (4,2 mL, 30 mmol) và (6-metoxypyridazin-3-yl)metyl metansulfonat (sản phẩm thô 3,7 g, 17 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (4,5 g, 14,2 mmol) trong DMF (50 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước, chiết bằng etyl axetat (60 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 3-clo-5-((1-((6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydro pyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,2 g).

MS (ESI) m/z 438, 440 ($M+H$)⁺

Bước 3: 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung TMSCl (1,5 mL, 15 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,2 g, 2,7 mmol) và KI (1,5 g, 9 mmol) trong CH₃CN (30 mL) ở r.t. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút sau đó gia nhiệt đến 60°C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., dừng hỗn hợp bằng MeOH và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (0,78 g).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,99(s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,14 (s, 2H).

MS (ESI) *m/z* 424, 426 (M+H)⁺

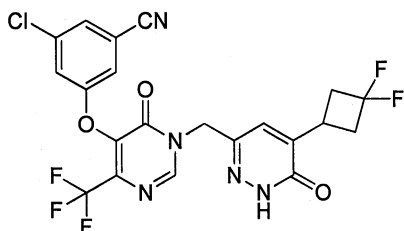
Sử dụng cùng quy trình trong Ví dụ 7 và LiAlD₄ trong THF ở Bước 1 thay cho NaBH₄, CaCl₂ trong metanol, hợp chất sau cũng được tổng hợp và được mô tả như được chỉ ra trong bảng sau:

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
8		3-clo-5-({6-oxo-1-[(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)(² H ₂)metyl]-4-(triflometyl)-1,6-	MS (ESI) <i>m/z</i> 426, 428 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 12,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> =

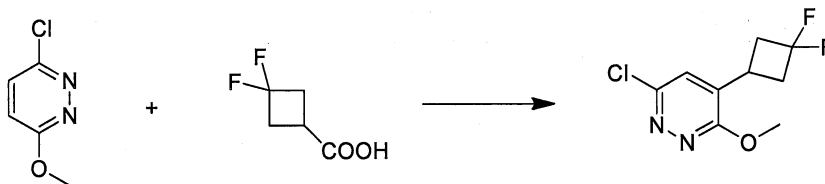
		dihydropyrimidin-5-yl}oxy)benzonitril	10,0 Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

Ví dụ 9:

3-clo-5-((1-((5-(3,3-difloxylobutyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 6-clo-4-(3,3-difloxylobutyl)-3-metoxypyridazin

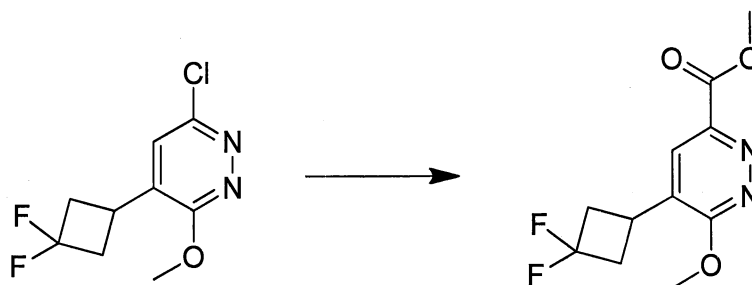


Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (142 mg, 0,62 mmol) trong H_2O (0,4 mL) vào dung dịch chứa 3-clo-6-metoxypyridazin (50 mg, 0,35 mmol), axit 3,3-difloxylobutancarboxylic (80 mg, 0,57 mmol), AgNO_3 (30 mg, 0,17 mmol) và TFA (20 mg, 0,17 mmol) trong H_2O (0,8 mL) ở 70°C . Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 1,5 giờ, làm nguội đến r.t., sau đó dừng phản ứng bằng dung dịch nước NH_4OH và chiết bằng etyl axetat (60 mL $\times$ 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế tạo ra 6-clo-4-(3,3-difloxylobutyl)-3-metoxypyridazin (25 mg).

MS (ESI): m/z 235, 237 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,20 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 1H), 2,97-3,00 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 2H).

Bước 2: metyl 5-(3,3-difloxylobutyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat



Khuấy huyền phù chứa 6-clo-4-(3,3-difloxyclobutyl)-3-metoxypyridazin (25 mg, 0,11 mmol), trietyl amin (32 mg, 0,32 mmol) và $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0,0053 mmol) trong 5 mL metanol trong cacbon monoxit (50 psi) ở 60°C qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước và chiết bằng etyl axetat ($60\text{ mL} \times 3$). Rửa lớp hữu cơ liên kết bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế để tạo ra metyl 5-(3,3-difloxyclobutyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (21 mg).

MS (ESI): m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Hợp chất nêu ở tiêu đề, 3-clo-5-((1-((5-(3,3-difloxyclobutyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril, được điều chế từ este nêu trên theo quy trình đã nêu ở ví dụ 7.

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 12,99 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,89-2,91 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 2H), 2,73-2,74 (m, 2H).

MS (ESI): m/z 514, 516 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

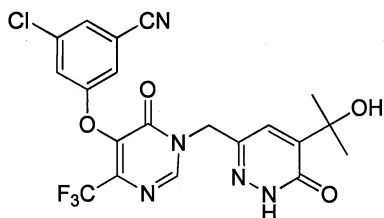
Điều chế Ví dụ 10 trong bảng dưới đây theo quy trình đã nêu ở ví dụ

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ / NMR
10		3-clo-5-((1-((5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-	MS (ESI) m/z 466, 468 ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 12,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H),

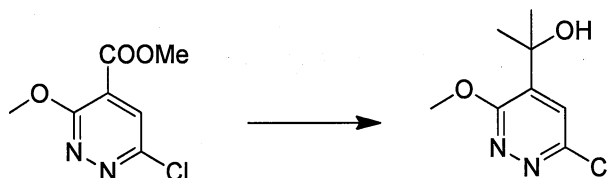
		dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	7,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 1,10 (d, J = 7,6 Hz, 6H).

Ví dụ 11:

3-clo-5-((1-((5-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



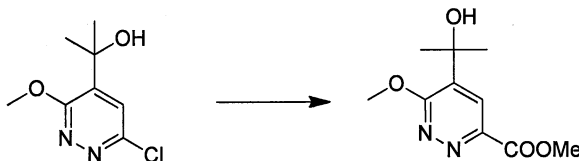
Bước 1: 2-(6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)propan-2-ol



Bổ sung MeMgBr (7,4 ml, 0,022 mol) vào dung dịch chứa metyl 6-clo-3-metoxypyridazin-4-carboxylat (2,0 g, 0,01 mol) trong 20 mL THF ở -30°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau khi kết thúc, rót hỗn hợp vào nước và axit hóa bằng dung dịch NH₄Cl trong nước bão hòa, chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên kết bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat = 5: 1) tạo ra 2-(6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)propan-2-ol (550 mg).

MS (ESI): m/z 203, 205 (M+H)⁺.

Bước 2: metyl 5-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat



Khuấy huyền phù chứa 2-(6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)propan-2-ol (200 mg, 0,99 mmol), trietyl amin (200 mg, 2 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) trong 5 mL metanol trong cacbon monoxit (50 psi) ở 60°C qua đêm. Sau đó, rót hỗn hợp phản ứng vào nước, chiết bằng etyl axetat (60 mL × 3). Rửa phần chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat (từ 2:1 đến 1:1) làm dung môi rửa giải tạo ra metyl 5-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (100 mg).

MS (ESI): m/z 227 (M+H)⁺

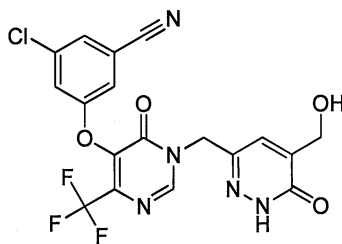
Sau đó, điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề từ metyl 5-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat theo quy trình đã nêu trong ví dụ 7.

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8,55 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 1,54 (s, 6H).

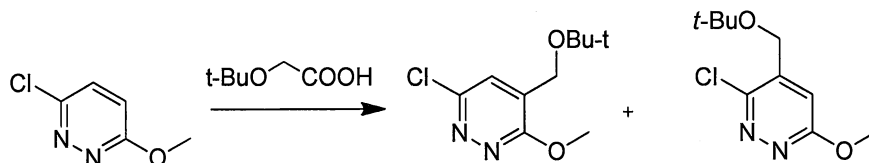
MS (ESI): m/z 482,484 (M+H)⁺

Ví dụ 12:

3-clo-5-((1-((5-(hydroxymetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



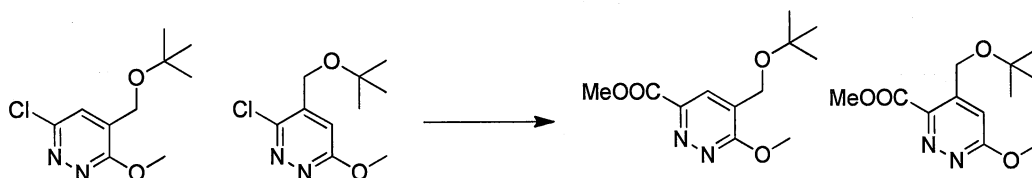
Bước 1: 4-(tert-butoxymetyl)-6-clo-3-metoxypyridazin



Bổ sung 3-clo-6-metoxypyridazin (3,8 g, 26 mmol) và AgNO_3 (0,42 g, 2,4 mmol) vào hỗn hợp chứa axit tert-butoxy-axetic (5,7 g, 43 mmol) trong TFA/ nước (20 mol%, 48 mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 70°C , sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (10,6 g, 46 mmol) trong nước (8 mL). Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ từ 70 đến 80°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến r.t, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cân bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ: etyl axetat (6:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hỗn hợp chứa 4-(tert-butoxymetyl)-6-clo-3-metoxypyridazin và từ 20 đến 30% 4-(tert-butoxymetyl)-3-clo-6-metoxypyridazin (1,5 g).

MS (ESI) m/z 231, 233 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Bước 2: metyl 5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat và metyl 4-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 4-(tert-butoxymetyl)-6-clo-3-metoxypyridazin chứa từ 20 đến 30% 4-(tert-butoxymetyl)-3-clo-6-metoxypyridazin (1,3 g, 5,6 mmol), etyl axetat (1 mL, 7,2 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (130 mg) trong MeOH (100 mL) đến 70°C kèm khuấy trong CO (50 psi) trong 10 giờ. Sau khi làm nguội, rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên kết bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cân bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra metyl-5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (0,36 g) và metyl 4-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (0,1 g).

MS (ESI) m/z 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

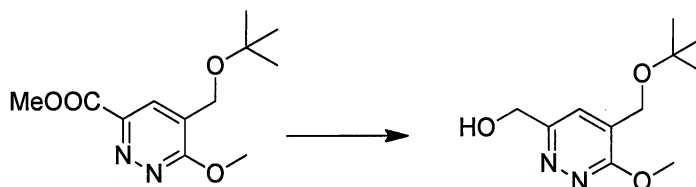
Metyl 4-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Metyl 5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,40 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

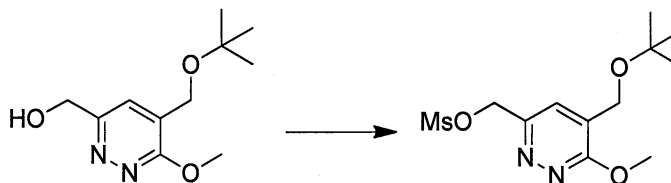
Bước 3: (5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metanol



Bổ sung từng phần hỗn hợp chứa NaBH_4 (210 mg, 5,8 mmol) và CaCl_2 (210 mg, 1,9 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (290 mg, 1,2 mmol) trong THF (5 mL) và MeOH (0,8 mL) ở 5°C . Sau đó khuấy hỗn hợp trong 30 phút at rt. Rót hỗn hợp vào dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên kết bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra (5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metanol (190 mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Bước 4: (5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl metansulfonat

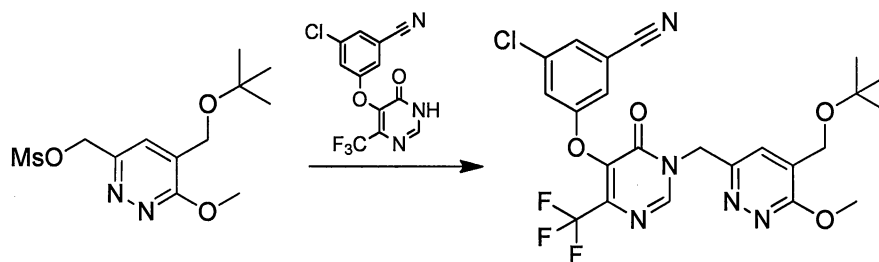


Bổ sung DIPetyl axetat (0,25 mL, 1,5 mmol) vào dung dịch chứa (5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metanol (190 mg, 0,84 mmol) trong diclometan (12 mL) và khử khí bằng N_2 . Bổ sung metansulfonyl clorua (0,1 mL, 1,3 mmol) vào ở -30°C . Sau khi bổ sung, làm ấm phản ứng đến 0°C và khuấy trong 2

giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra (5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl metansulfonat (260 mg sản phẩm thô) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 305(M+H)⁺.

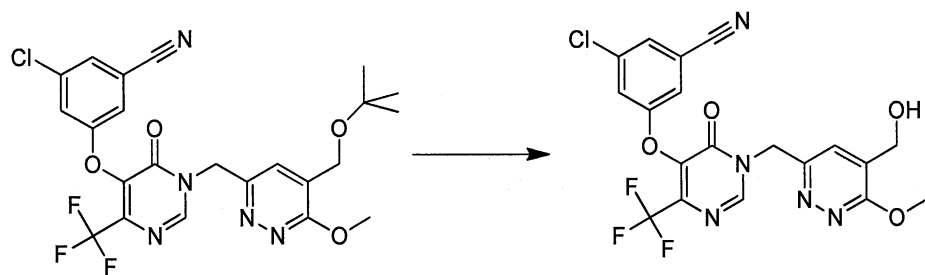
Bước 5: 3-((1-((5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflo methyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril



Bổ sung etyl axetat (0,27 mL, 1,9 mmol) và (5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl metansulfonat (280 mg sản phẩm thô, 0,91 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (260 mg, 0,82 mmol) trong DMF (6 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 20 giờ ở r.t. sau đó rót vào nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ liên kết bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1: 2) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 3-((1-((5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (110 mg).

MS (ESI) m/z 525, 527(M+H)⁺.

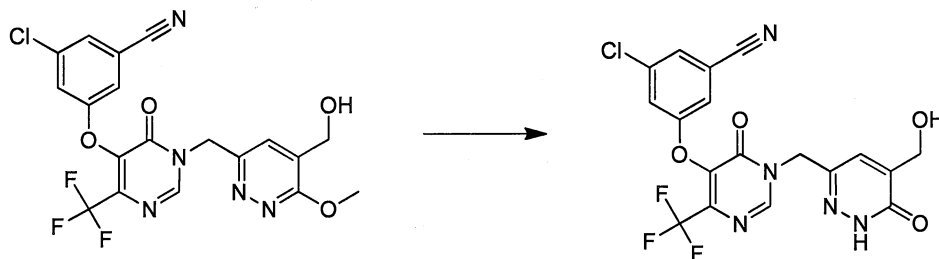
Bước 6: 3-clo-5-((1-((5-(hydroxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung TFA (1 mL, 12 mmol) vào dung dịch chứa 3-((1-((5-(tert-butoxymethyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-cyanobenzonitril (110 mg, 0,2 mmol) trong DCE (2 mL). Hồi lưu hỗn hợp thu được trong 13 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., cô hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:3) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-(hydroxymethyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (80 mg,).

MS (ESI) m/z 468, 470 ($M+H$)⁺.

Bước 7: 3-clo-5-((1-((5-(hydroxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung TMSCl (20 μ L, 0,2 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((5-(hydroxymethyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (80 mg, 0,16 mmol) và KI (65 mg, 0,39 mmol) trong MeCN (10 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở 10°C, sau đó gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo- 5-((1-((5-(hydroxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-

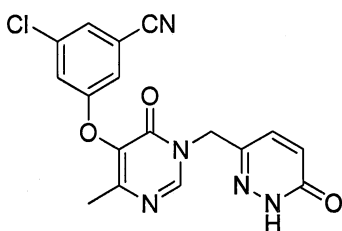
yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (40 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,45 (br, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,34 (s, 2H).

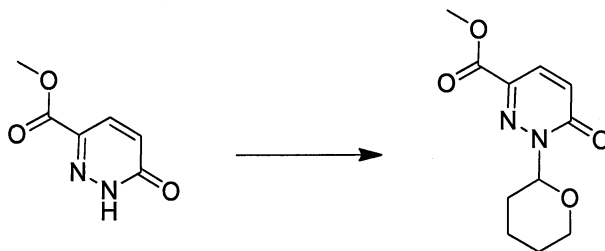
MS (ESI) m/z 454, 456 ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 13:

3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: metyl 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat

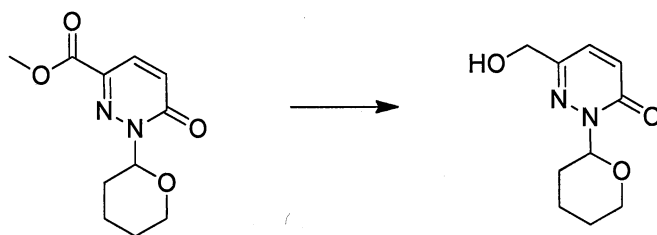


Bổ sung DHP (8,90 mL, 97 mmol) và xúc tác PPTS (1,631 g, 6,49 mmol) vào dung dịch chứa metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (5 g, 32,4 mmol) trong THF khan (130 mL). Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu (75°C) trong 17 giờ. Bổ sung DHP phụ thêm (3,0 mL, 32,4 mmol, 1,0 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong 19 giờ nữa. Làm lạnh dung dịch tối màu và phân tách giữa etyl axetat (2 x 150 mL) và nước (200 mL). Làm khô lớp hữu cơ liên kết trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn

bằng phương pháp sắc ký cột (silic dioxit; hexan/EtOAc từ 1:0 đến 0:1 làm dung môi rửa giải) để tạo ra metyl 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (7,06 g).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_3$, 500 MHz) δ 7,82 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,96 (s, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

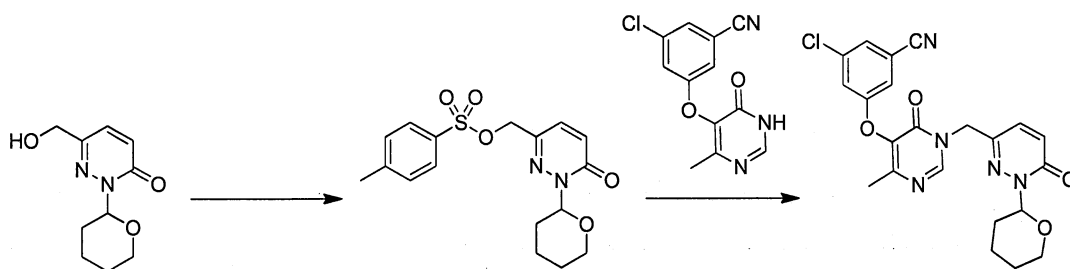
Bước 2: 6-(hydroxymetyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-on



Làm lạnh dung dịch chứa metyl 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (7,06 g, 29,6 mmol) trong 2-metyl tetrahydrofuran khan (150 mL) xuống 0°C (nước/đá uớt) và nạp chậm lithi bohydrua (44,5 mL, 89 mmol) (2M trong THF). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 3 giờ. Làm nguội dung dịch bằng nước (10 mL), khuấy và sau đó phân tách giữa etyl axetat (2 x 300 mL) và nước (350 mL). Làm khô lớp hữu cơ liên kết trên natri sulfat, lọc và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (diclometan\metanol (từ 1:0 đến 9:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 6-(hydroxymetyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-on (3,34 g).

MS (ESI) m/z 211, 211 found ($M+H$) $^+$

Bước 3: 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydro pyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

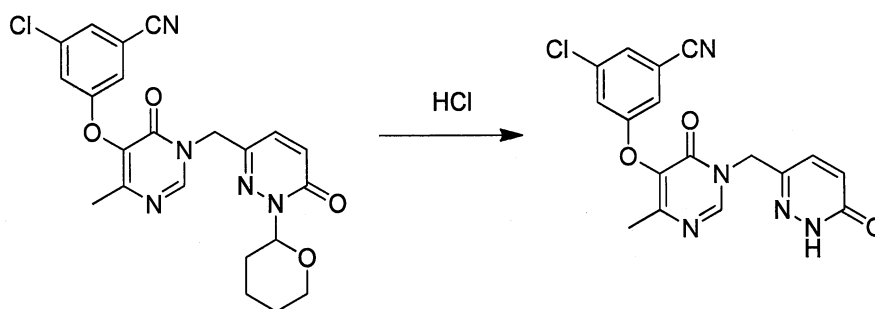


Làm lạnh huyền phù chứa 6-(hydroxymetyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-on (360 mg, 1,712 mmol) và triethylamin (0,716 mL, 5,14 mmol) được kết hợp trong diclometan khan (10 mL) đến 0°C. Bỏ sung nhỏ giọt dung dịch chứa *para*-toluensulfonylclorua (359 mg, 1,884 mmol) trong diclometan (3 mL) vào trong 5 phút. Làm ấm phản ứng đến r.t. và khuấy trong 3 ngày. Pha loãng dung dịch màu vàng bằng nước (30mL) và chiết bằng diclometan (2 x 50 mL). Làm khô phần chiết hữu cơ liên kết bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm thu được (6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl4-metylbenzen sulfonat (624 mg), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bỏ sung (6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(triflometyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl4-metylbenzen sulfonat (112 mg, 0,260 mmol), tiếp đó là kali cacbonat (42,3 mg, 0,306 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (40 mg, 0,153 mmol) trong DMF khan (1 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 23°C trong 20 giờ. Tinh chế hỗn hợp bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (23 mg).

MS (ESI) m/z 453, 454 được tìm thấy (M+H)⁺

Bước 4: 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydro pyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



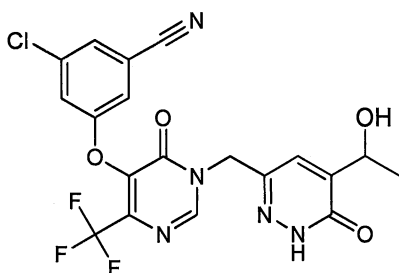
Khuấy dung dịch chứa 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (23 mg, 0,051 mmol) trong HCl (1267 μ L, 5,07 mmol) (HCl 4N trong 1,4-dioxandioxan (600 μ L)/nước (600 μ L) - sử dụng 1,3 mL dung dịch có bán trên thị trường) ở 23°C trong 48 giờ. Loại bỏ 1,4-dioxan bằng cách cô đặc và phân tách hỗn hợp giữa etyl axetat (35 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (35 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế chất rắn thô màu trắng nhạt bằng HPLC điều chế và tạo bazơ tự do các phân đoạn mong muốn bằng cách phân tách giữa etyl axetat (35 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (35 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô đặc tạo ra 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (8 mg) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 12,99(s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

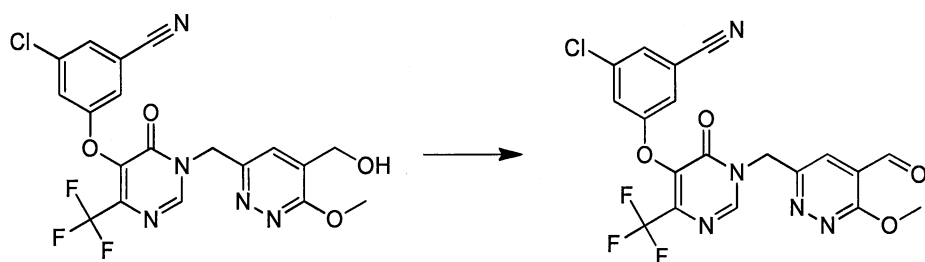
MS (ESI) m/z 369, 370 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 14:

3-clo-5-((1-((5-(1-hydroxyetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



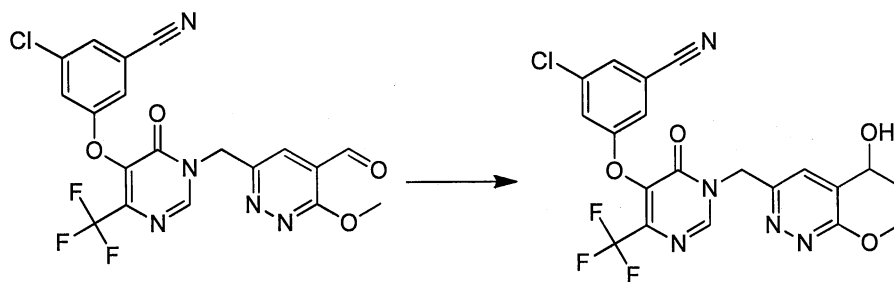
Bước 1: 3-clo-5-((1-((5-formyl-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung Dess-Martin periodinan (740 mg, 1,7 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-5-((1-((5-(hydroxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (620 mg, 1,3 mmol) trong 10 mL diclometan ở 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở r.t., rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng diclometan. Làm khô phần chiết bằng natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-formyl-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (410 mg).

MS (ESI) m/z 466, 468 ($M+H$)⁺.

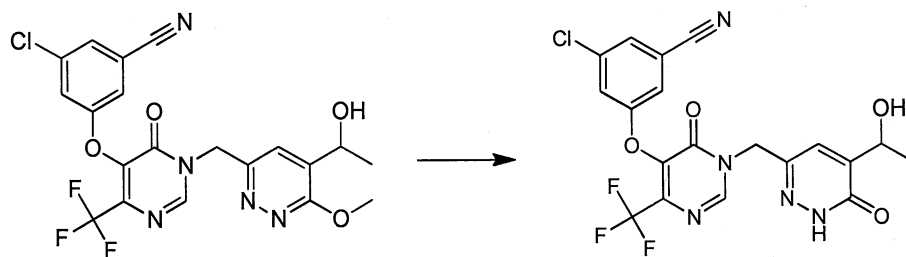
Bước 2: 3-clo-5-((1-((5-(1-hydroxyetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung MeMgBr (0,21 mL, 0,63 mmol) vào dung dịch chứa 3-clo-5-((1-((5-formyl-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200 mg, 0,43 mmol) trong 8 mL THF ở -30°C trong môi trường khí nito. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ từ -30°C đến 0°C trong 1 giờ. Dừng hỗn hợp bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, chiết bằng etyl axetat. Làm khô phần chiết hữu cơ liên kết, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế (diclometan/etyl axetat (7:10) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-(1-hydroxyetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (124 mg).

MS (ESI) m/z 482, 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Bước 3: 3-clo-5-((1-((5-(1-hydroxyetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung TMSCl (0,22 mL, 4 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((5-(1-hydroxyetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (120 mg, 0,23 mmol) và KI (500 mg, 3 mmol) trong 10 mL axetonitril ở 10°C , và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 giờ ở 50°C . Sau khi làm nguội đến r.t., cô hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-(1-hydroxyetyl)-6-oxo-1,6-

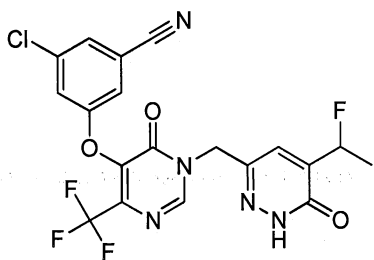
dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (62 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,90 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,68 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z 468, 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 15:

3-clo-5-((1-((5-(1-floetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



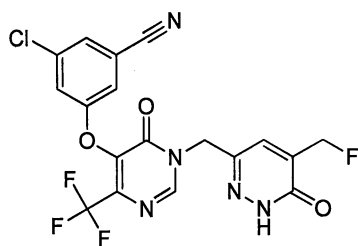
Bổ sung DAST (3 mL, 20,7 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((5-(1-floetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (80 mg, 0,17 mmol) trong 10 mL diclometan ở -50°C trong môi trường khí nito. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ từ -50°C đến -20°C trong 30 phút. Rót hỗn hợp vào nước đá và chiết bằng diclometan. Làm khô phần chiết hữu cơ liên kết, lọc và cô dưới áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-(1-floetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (26 mg)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,15 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,65 (dt, $J = 47,2$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 1,52 (dd, $J = 24,8$ Hz, $J = 6,4$ Hz, 3H).

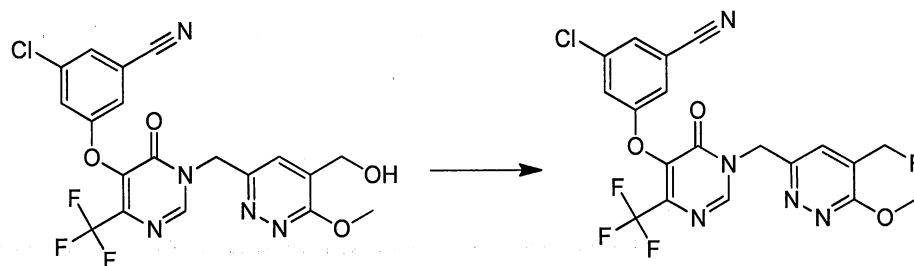
MS (ESI) m/z 470, 472 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 16:

3-clo-5-((1-((5-(flometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



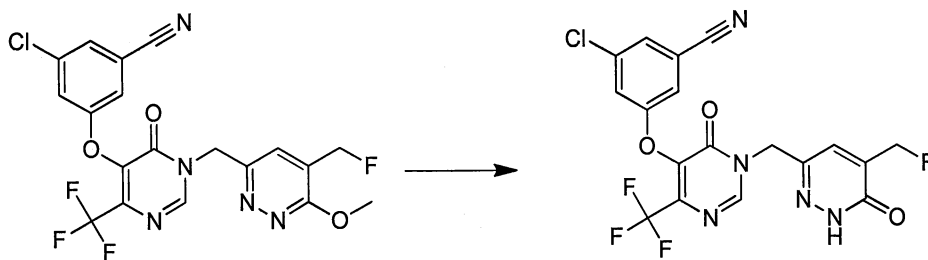
Bước 1: 3-clo-5-((1-((5-(flometyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung DAST (1,2 mL, 8,3 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((5-(hydroxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (400 mg, 0,85 mmol) trong 7 mL diclometan ở -30°C trong môi trường khí nitơ, hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở r.t. Dừng hỗn hợp bằng nước đá và chiết bằng diclometan. Làm khô phần chiết hữu cơ liên kết, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế tạo ra 3-clo-5-((1-((5-(flometyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (110 mg).

MS (ESI) m/z 470, 472 ($\text{M}+\text{H}^+$).

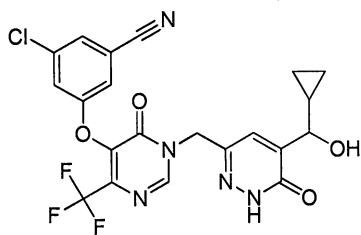
Bước 2: 3-clo-5-((1-((5-(flometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



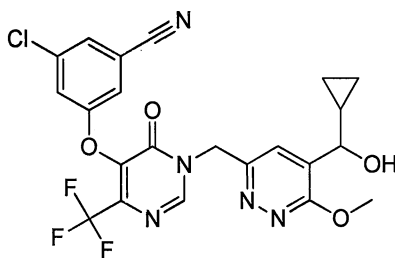
Bổ sung TMSCl (0,3 mL, 4 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((5-(triflometyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (110 mg, 0,23 mmol) và KI (740 mg, 4,4 mmol) trong axetonitril (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 5 giờ ở r.t. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ trong nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (14 mg). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,16 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66-7,67 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,30 (d, $J = 46,4$, 2H), 5,17 (s, 2H). MS (ESI) m/z 456, 458 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 17:

3-clo-5-((1-((5-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



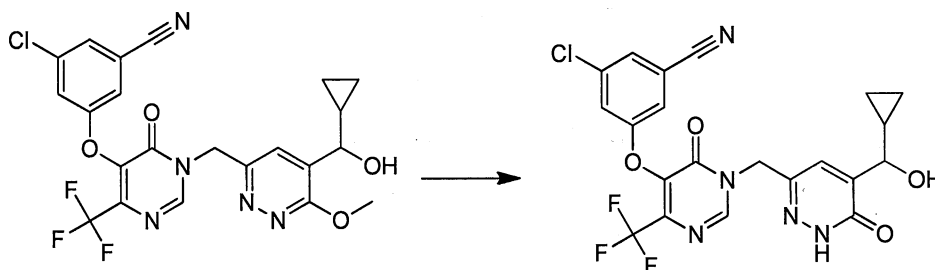
Bước 1: 3-clo-5-((1-((5-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Điều chế 3-clo-5-((1-((5-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4- (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril từ 3-clo-5-((1-((5-formyl-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril theo quy trình được mô tả cho Bước 2 của Ví dụ 14.

MS (ESI) m/z 508, 510 ($M+H$)⁺.

Bước 2: 3-clo-5-((1-((5-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



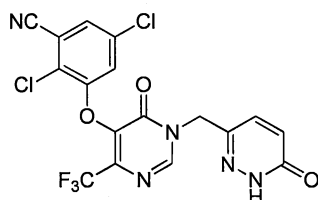
Gia nhiệt hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((5-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (150 mg, 0,29 mmol) và LiCl khan (1,2 g, 29 mmol) trong DMF đến 170°C trong 6 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm nguội đến r.t., lọc hỗn hợp và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (32 mg).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,07-1,09 (m, 1H), 0,46-0,49 (m, 1H), 0,30-0,35 (m, 3H).

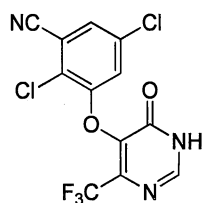
MS (ESI) m/z 494, 496 ($M+H$)⁺.

Ví dụ 18:

2,5-diclo-3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



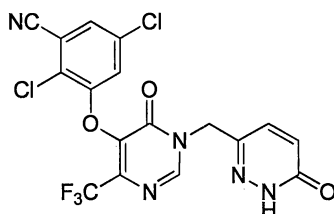
Bước 1: 2,5-diclo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Điều chế chất trung gian nêu trên từ 2,5-diclo-3-xyanophenol và 5-brom-6-(triflometyl)-4(3H)-pyrimidion theo cách tương tự với 3-clo-5-(6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril như được mô tả trong các Bước từ 5 đến 8 trong Ví dụ 1.

MS (ESI) m/z 350, 352 ($M+H$)⁺

Bước 2: 2,5-diclo-3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflo methyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



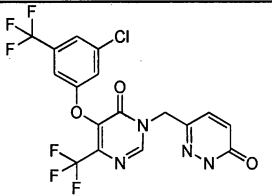
Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề từ 2,5-diclo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril theo quy trình đã nêu cho Bước 3 và 4 của Ví dụ 7.

^1H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 12,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 1H), 5,10 (s, 2H).

MS (ESI): m/z 458, 460 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

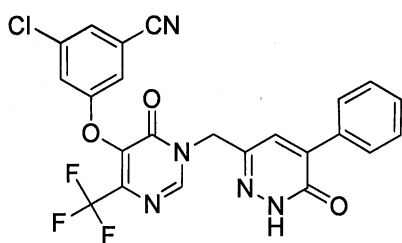
Sử dụng cùng quy trình của ví dụ 18 và các phenol tương ứng trong Bước 1 thay cho 2,5-diclo-3-hydroxy-benzonitril, các hợp chất sau cũng được tổng hợp và được mô tả như được thể hiện trong bảng sau.

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ / NMR
19		3-fluoro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 408 ^1H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 12,94 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,46-7,59 (m, 4H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H).
20		3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-(triflometyl)benzonitril	MS (ESI) m/z 458 ^1H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H).

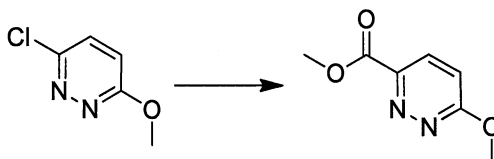
21		6-((5-(3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenoxy)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)pyridazin-3(2H)-one	MS (ESI) m/z 467, 469 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,54 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H).

Ví dụ 22:

3-chloro-5-(((6-oxo-1-(((6-oxo-5-phenyl-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



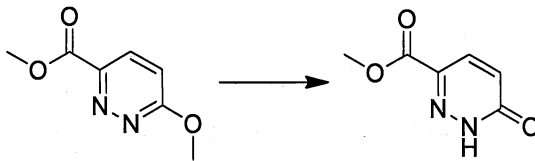
Bước 1: 3-chloro-6-metoxypyridazin



Khuấy huyền phù chứa 3-chloro-6-metoxypyridazin (3 g, 20,7 mmol), triethylamin (0,9 mL) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,9 g, 1 mmol) trong 30 mL metanol trong carbon monoxit (50 psi) ở 60°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng ethyl axetat ($80\text{ mL} \times 3$). Rửa phần chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh (ete dầu mỏ: ethyl axetat 2:1-1:1) tạo ra sản phẩm mong muốn methyl 6-metoxypyridazin-3-carboxylat (2,8 g).

MS (ESI): m/z 169 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

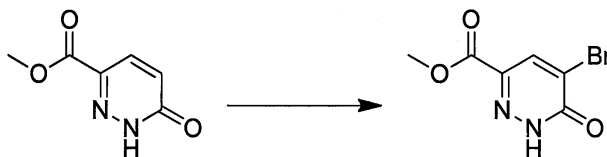
Bước 2: metyl 6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat



Bổ sung từ từ KI (1,6 g, 9,5 mmol) và TMSCl (1 g, 9,5 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-metoxypyridazin-3-carboxylat (1 g, 5,9 mmol) trong axetonitril (20 mL) ở 0°C. Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến r.t., dùng hỗn hợp bằng Na₂S₂O₃ bão hòa và sau đó chiết bằng etyl axetat (60 mL × 3). Rửa lớp hữu cơ liên kết bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi tạo ra metyl 6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (0,74 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI): m/z 155 (M+H)⁺

Bước 3: metyl 5-brom-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat

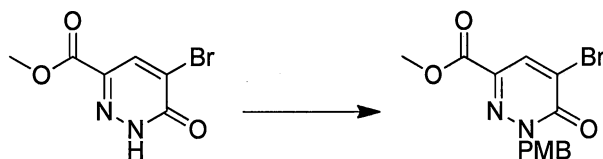


Bổ sung từ từ CH₃COOK (0,4 g, 3,9 mmol) và Br₂ (0,4 g, 2,6 mmol) vào dung dịch chứa metyl 6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (0,2 g, 1,3 mmol) trong CH₃COOH (3 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., dùng hỗn hợp bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃ bão hòa và sau đó chiết bằng etyl axetat (80 mL × 3). Rửa phần chiết hữu cơ liên kết bằng NaHCO₃ bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và làm bay hơi tạo ra metyl 5-brom-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (0,23 g).

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13,95 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

MS (ESI): m/z 233, 235 (M+H)⁺

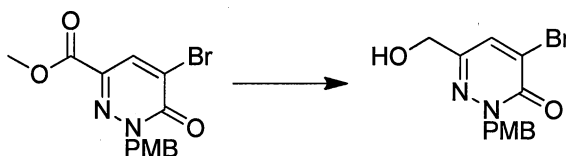
Bước 4: methyl 5-brom-1-(4-metoxibenzy)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat



Bổ sung kali cacbonat (1,8 g, 12,9 mmol) và PMBCl (1 g, 6,4 mmol) vào dung dịch chứa methyl 5-brom-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (1,0 g, 4,3 mmol) trong DMF (10 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, rót vào nước và chiết bằng etyl axetat (60 mL $\times$ 3). Rửa phần chiết kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh trên silic dioxit (ete dầu mỏ/etyl axetat (5:1 đến 2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra methyl 5-brom-1-(4-metoxibenzy)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (1,2 g).

MS (ESI): m/z 353, 355 ($M+H$)⁺

Bước 5: 4-brom-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxibenzy)pyridazin-3(2H)-on

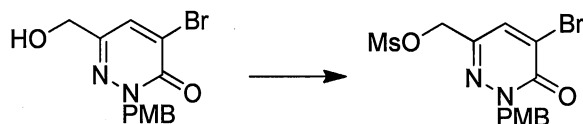


Bổ sung NaBH₄ (12,85 g, 0,33 mol) và CaCl₂ (12,85 g, 0,11 mol) vào dung dịch chứa methyl 5-brom-1-(4-metoxibenzy)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (40 g, 0,11 mol) trong THF (300 mL) ở -30°C, sau đó bổ sung nhỏ giọt metanol (7 mL) vào ở -30°C. Khuấy hỗn hợp ở -30°C trong 30 phút, làm ấm chậm đến 10°C và sau đó rót vào dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (diclometan/metanol (50:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 4-brom-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxibenzy) pyridazin-3(2H)-on (12,1 g).

^1H NMR: (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

MS (ESI): m/z 325, 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

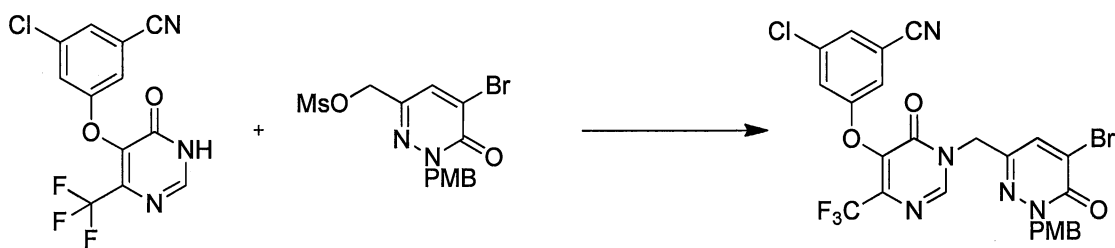
Bước 6: (5-brom-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl metansulfonat



Bổ sung từ từ metansulfonyl clorua (0,5 g, 4 mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on (1,1 g, 3,4 mmol) và DIPEA (1,3 g, 10,4 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dừng phản ứng bằng NaHCO_3 bão hòa và sau đó chiết bằng etyl axetat ($60\text{ mL} \times 3$). Rửa phần chiết hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra (5-brom-1-(4-metoxymetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl metansulfonat (1,4 g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI): m/z 403, 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Bước 7: 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxymetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril

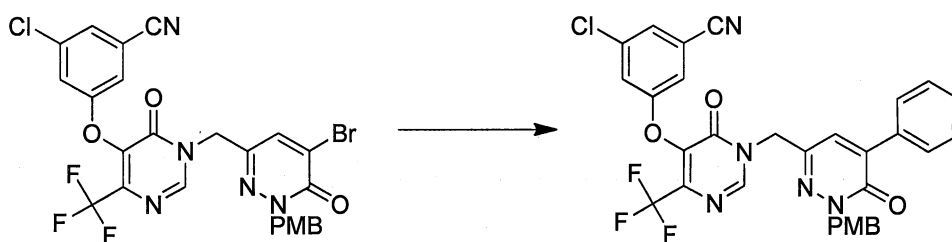


Bổ sung trietyl amin (1,5 mL, 10,4 mmol) và (5-brom-1-(4-metoxymetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metylmetan-sulfonat (1,4 g) vào dung dịch chứa 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (1,6 g, 5,2 mmol) trong DMF (10 mL). Khuấy hỗn hợp ở

nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, rót vào nước và sau đó chiết bằng etyl axetat (80 mL $\times$ 3). Rửa phần chiết hữu cơ liên kết bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat 5:1-2:1) tạo ra 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflormethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (0,56 g).

MS (ESI): m/z 622, 624, 626 ($M+H$)⁺

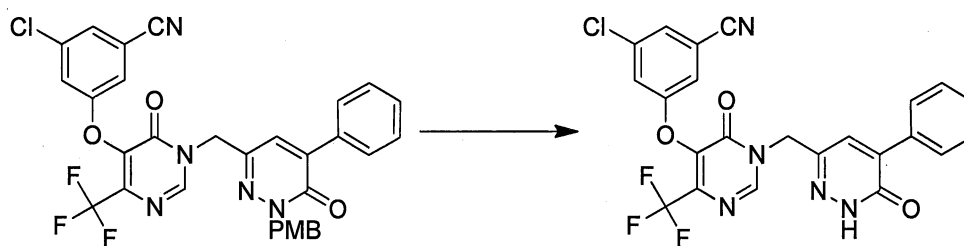
Bước 8: 3-clo-5-((1-((1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-5-phenyl-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflormethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm hỗn hợp chứa 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflormethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (150 mg, 0,24 mmol), axit phenylboronic (41 mg, 0,29 mmol), K₃PO₄ (102 mg, 0,49 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 0,024 mmol) trong 1,4-dioxandioxan/H₂O (3:1) trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm nguội đến r.t., pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng H₂O, và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ liên kết trên natri sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra 3-clo-5-((1-((1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-5-phenyl-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflormethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (95 mg).

MS (ESI): m/z 620, 622 ($M+H$)⁺

Bước 9: 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-phenyl-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Khuấy dung dịch chứa 3-clo-5-((1-((1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-5-phenyl-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (95 mg, 0,15 mmol) trong TFA:TFAA (2:1, tổng 5 mL) dưới bức xạ vi sóng ở 100°C trong 5 phút. Sau khi làm nguội đến r.t., cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-phenyl-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (27 mg).

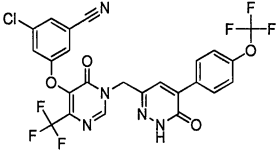
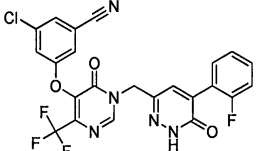
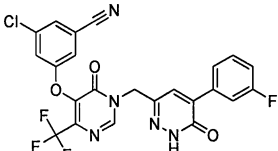
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,10 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 6H), 7,40 (s, 3H), 5,14 (s, 2H).

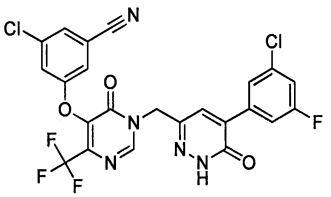
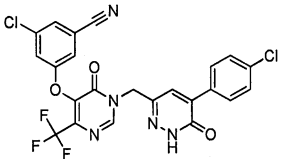
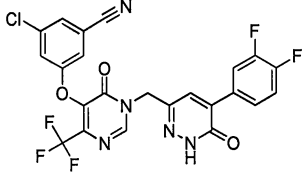
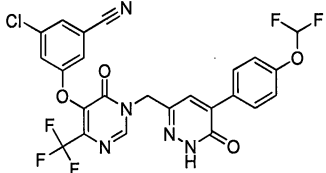
MS (ESI): m/z 500, 502 ($\text{M}+\text{H}^+$)

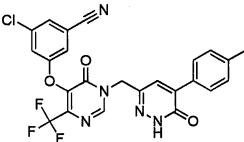
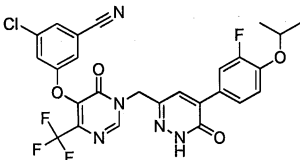
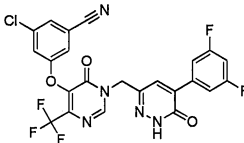
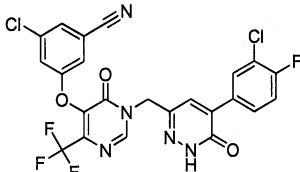
Sử dụng cùng quy trình như đã nêu ở các Bước từ 1 đến 7 trong Ví dụ 22 và metyl iodua trong Bước 4 thay cho PMBCl, hợp chất sau đây còn được tổng hợp và được mô tả như được thể hiện trong bảng sau:

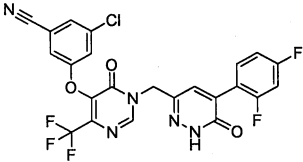
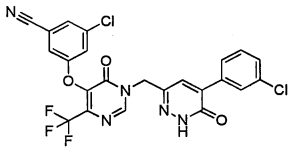
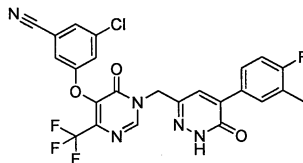
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS ($\text{M}+\text{H}^+$) ⁺ / NMR
23		3-((1-((5-brom-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril	MS (ESI) m/z 516, 518 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,74 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

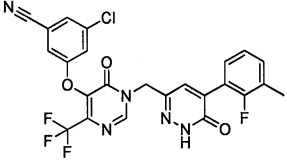
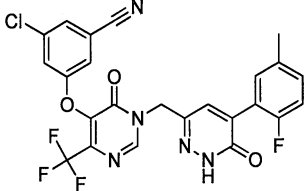
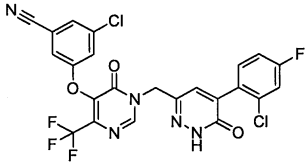
Sử dụng cùng quy trình như đã nêu ở Bước 1-7 trong Ví dụ 22 và boronat este hoặc axit boronic tương ứng trong Bước 8 thay cho axit phenylboronic, các hợp chất sau cũng được tổng hợp và được mô tả như được thể hiện trong bảng sau:

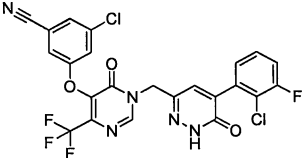
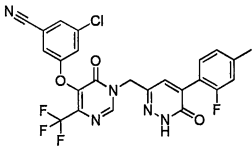
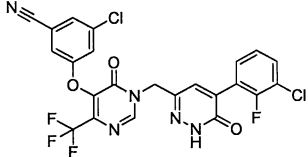
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
24		3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 584, 586 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,20 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,62-7,71 (m, 4H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H).
25		3-clo-5-((1-((5-(2-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 518, 520 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,17 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,60-7,74 (m, 4H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H), 5,15 (s, 2H).
26		3-clo-5-((1-((5-(3-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 518, 520 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,64-7,77 (m, 6H), 7,49 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H).

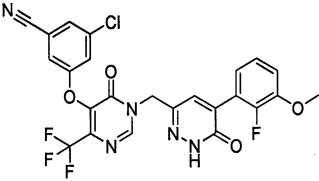
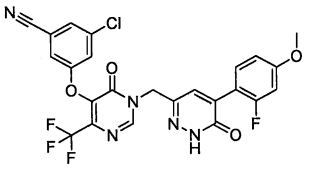
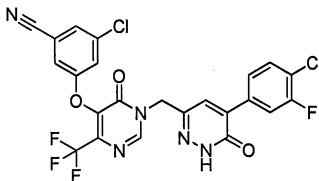
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
27		3-clo-5-((1-((5-(3-clo-5-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 552, 554,556 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,29 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,62-7,86 (m, 6H), 7,52 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H).
28		3-clo-5-((1-((5-(4-clophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 534,536,538 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,18 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,63-7,74 (m, 4H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H).
29		3-clo-5-((1-((5-(3,4-diflophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 536,538 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,63-7,77 (m, 5H), 7,51 (q, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H).
30		3-clo-5-((1-((5-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 566,568 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,63-7,74 (m, 4H), 7,26 (t, <i>J</i> = 147,6 Hz, 1H),

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
			7,22 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H).
31		3-clo-5-(((6-oxo-1- ((6-oxo-5-(p-tolyl)- 1,6- dihydropyridazin-3- yl)methyl)-4- (triflometyl)-1,6- dihydropyrimidin- 5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 514,516 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,06 (s, 1H) 8,76 (s, 1H), 7,64-7,74 (m, 6H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).
32		3-clo-5-(((1-((5-(3- flo-4- isopropoxyphenyl)- 6-oxo-1,6- dihydropyridazin-3- yl)methyl)-6-oxo-4- (triflometyl)-1,6- dihydropyrimidin- 5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 576,578 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,11 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,63-7,83 (m, 6H), 7,26 (t, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,66-4,72 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H).
33		3-clo-5-(((1-((5-(3,5- diflophenyl)-6-oxo- 1,6- dihydropyridazin-3- yl)methyl)-6-oxo-4- (triflometyl)-1,6- dihydropyrimidin- 5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 536,538 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62-7,75 (m, 5H), 7,32-7,37 (m, 1H), 5,16 (s, 2H).
34		3-clo-5-(((1-((5-(3- clo-4-flophenyl)-6- oxo-1,6- dihydropyridazin-3- yl)methyl)-6-oxo-4- (triflometyl)-1,6-	MS (ESI) m/z 552,554,556 ¹ H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,10-8,13 (m,

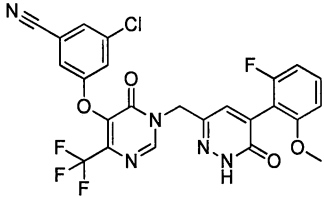
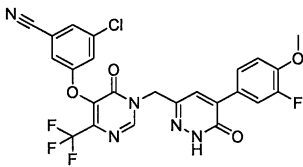
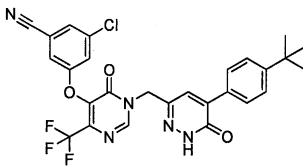
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
		dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	¹ H), 7,48-7,87 (m, 6H), 5,14 (s, 2H).
35		3-clo-5-((1-((5-(2,4-diflophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H).
36		3-clo-5-((1-((5-(3-clophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 534, 536 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,97 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,21 (s, 2H).
37		3-clo-5-((1-((5-(4-flo-3-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,69 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,6

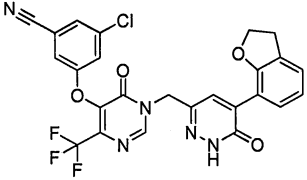
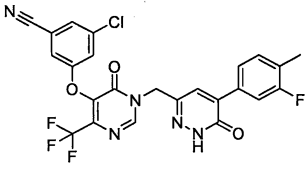
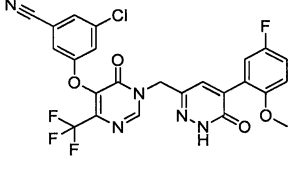
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
			Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).
38		3-clo-5-((1-((5-(2-flo-3-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,19 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).
39		3-clo-5-((1-((5-(2-flo-5-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,16 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,12-7,27 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).
40		3-clo-5-((1-((5-(2-clo-4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,21 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,42 (m,

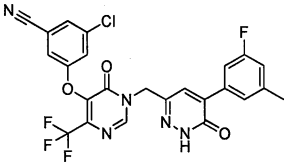
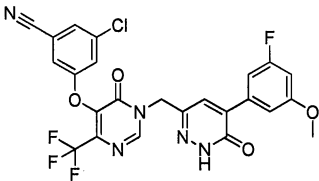
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
			2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 5,15 (s, 2H).
41		3-clo-5-((1-((5-(2-clo-3-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).
42		3-clo-5-((1-((5-(2-flo-4-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).
43		3-clo-5-((1-((5-(3-clo-2-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H),

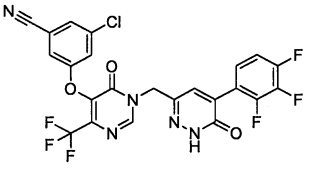
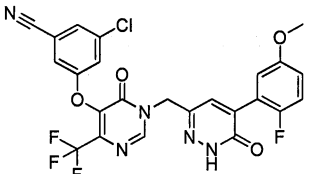
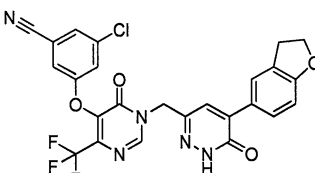
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
			7,27-7,59 (m, 3H), 5,15 (s, 2H).
44		3-clo-5-((1-((5-(2- flo-3- metoxyphenyl)-6- oxo-1,6- dihydropyridazin-3- yl)methyl)-6-oxo-4- (triflometyl)-1,6- dihydropyrimidin- 5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).
45		3-clo-5-((1-((5-(2- flo-4- metoxyphenyl)-6- oxo-1,6- dihydropyridazin-3- yl)methyl)-6-oxo-4- (triflometyl)-1,6- dihydropyrimidin- 5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,11 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65- 7,66 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,50 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).
46		3-clo-5-((1-((5-(4- clo-3-flophenyl)-6- oxo-1,6- dihydropyridazin-3- yl)methyl)-6-oxo-4- (triflometyl)-1,6- dihydropyrimidin- 5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (s,

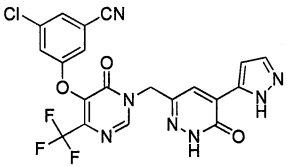
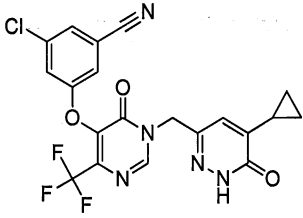
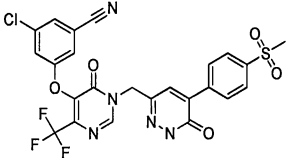
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
			1H), 7,65-7,75 (m, 5H), 5,16 (s, 2H).
47		3-clo-5-((1-((5-(5-clo-2-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75-7,53 (m, 6H), 7,35-7,37 (m, 1H), 5,16 (s, 2H).
48		3-clo-5-((1-((5-(2,5-diflophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,32 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 3H), 5,20 (s, 2H).
49		3-clo-5-((1-((5-(4-isopropylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 542, 544 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 6H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,22 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H).
50		3-clo-5-((1-((5-(5-flo-2-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-	MS (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz)

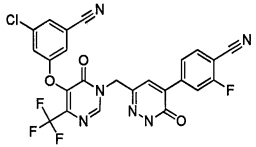
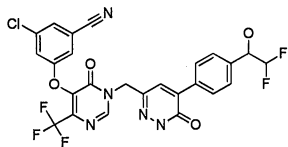
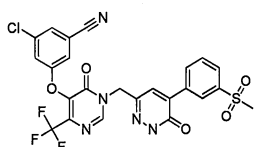
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
		yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	δ 13,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).
51		3-clo-5-((1-((5-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 548, 550 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).
52		3-clo-5-((1-((5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 548, 550 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64-7,82 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).
53		3-((1-((5-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-	MS (ESI) m/z 556, 558 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75-7,65 (m,

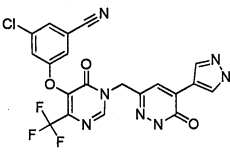
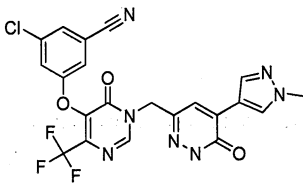
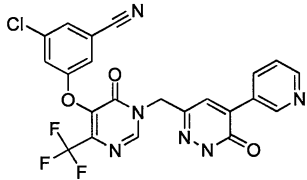
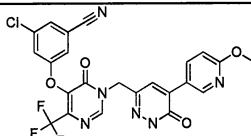
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
57		3-clo-5-((1-((5-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 542, 544 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,55 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H).
58		3-clo-5-((1-((5-(3-flo-4-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluorometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37-7,77 (m, 6H), 5,19 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
59		3-clo-5-((1-((5-(5-flo-2-metoxyphehyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluorometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,06-7,24 (m, 3H),

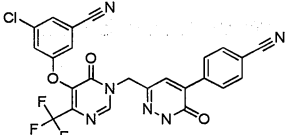
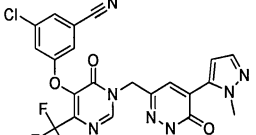
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
			5,14 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).
60		3-clo-5-((1-((5-(3-flo-5-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).
61		3-clo-5-((1-((5-(3-flo-5-metoxyphehyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,22 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
62		3-chloro-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,3,4-triflophenyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 554, 556 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H).
63		3-chloro-5-(((1-((5-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).
64		3-chloro-5-(((1-((5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 542, 544 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,55 (t, <i>J</i> =

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
			8,8 Hz, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H).
65		3-chloro-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pyrazol-5-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 490, 492 ¹ H-NMR (CD ₃ OD- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,24 (s, 2H).
66		3-chloro-5-(((1-((5-cyclopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 464, 466 ¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 12,81 (s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H, ArH), 7,65-7,78 (m, 3H, ArH), 7,08 (s, 1H, ArH), 5,05 (s, 2H, CH ₂), 2,03-2,07 (m, 1H, CH), 0,81-1,03 (m, 4H, CH ₂ CH ₂).
67		3-chloro-5-(((1-((5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 578, 580 ¹ H-NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H),

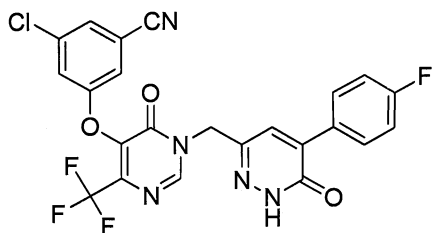
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
			5,17(s, 2H), 3,22 (s, 3H).
68		4-((6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)-2-flobenzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 543, 545 ¹ H-NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,39 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,78 (s, 1H) 7,65 (s, 1H), 5,17 (s, 2H).
69		3-clo-5-((1-((5-(4-(2,2-diflo-1-hydroxyetyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 580, 582 ¹ H-NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,14 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 7,65-7,76 (m, 4H), 7,48 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 6,01 (td, <i>J</i> =4,0 Hz, 56,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,76-4,82 (m, 1H).
70		3-clo-5-((1-((5-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 578, 580 ¹ H-NMR(DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63-7,75 (m, 4H), 5,18 (s, 2H) 3,21 (s, 3H).

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
71		3-chloro-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 490, 492 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 12,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,24-8,38 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,12 (s, 2H)
72		3-chloro-5-(((1-((5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 504,506 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
73		3-chloro-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-5-(pyridin-3-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 501,503 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,37 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> =4,4 Hz 1H), 8,51 (d, <i>J</i> =8,4 Hz 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,18 (s, 2H).
74		3-chloro-5-(((1-((5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 531, 533

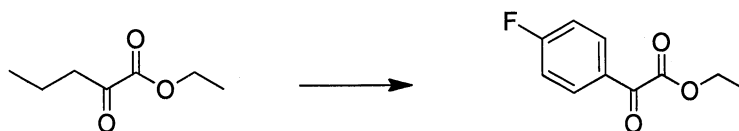
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS(M+H) ⁺ / NMR
		dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> =2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> =4,2 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H) 6,99 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).
75		3-clo-5-((1-((5-(4-xyanophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 525, 527 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,29 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,16 (s, 2H).
76		3-clo-5-((1-((5-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI): <i>m/z</i> 504, 506 ¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,65 (s, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Ví dụ 77:

3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

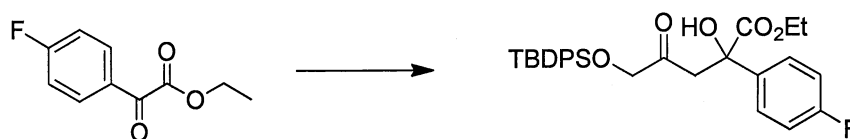


Bước 1 etyl 2-(4-flophenyl)-2-oxoaxetat



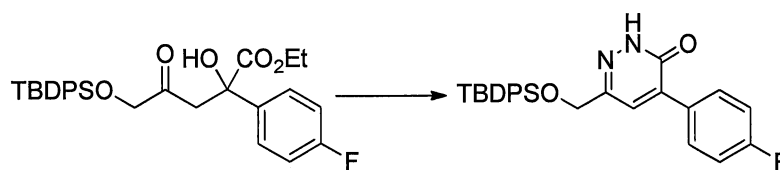
Dung dịch chứa dietyl oxalat (360g, 2,46mol, 1,00 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3000mL) được đưa vào bình thốt cổ đáy tròn 10L được làm sạch và được duy trì bằng khí trơ chứa nitơ. Bình này sau đó được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 4-flophenylmagie bromua trong tetrahydrofuran (1,9L, 1N 0,78 đương lượng) trong khi khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 2,5 giờ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C , tiếp đó được làm ấm từ từ đến nhiệt độ -20°C . Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm nguội bằng cách bổ sung 500mL HCl 2M. Dung dịch tạo thành được chiết bằng $2 \times 500\text{mL}$ etyl axetat và các lớp hữu cơ được liên kết. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng $2 \times 200\text{mL}$ nước muối. Hỗn hợp được sấy khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm (5mmHg) và phần cất được thu ở nhiệt độ 106°C . Phần cất này thu được trong 290g etyl 2-(4-flophenyl)-2-oxoaxetat ở dạng dầu màu vàng.

Bước 2 etyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(4-flophenyl)-2-hydroxy-4-oxopentanoat



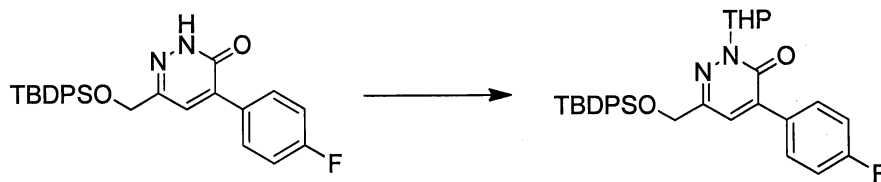
Hợp chất ethyl 2-(4-flophenyl)-2-oxoaxetat (55g, 280mmol, 1,00 đương lượng), 1-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]propan-2-on (110g, 352mmol, 1,26 đương lượng), axit axetic (33g, 550mmol, 1,96 đương lượng), pyrrolidin (7,8g, 93mmol, 0,33 đương lượng) được chuyển vào ống bít kín 250-mL được làm sạch và được duy trì bằng khí trơ chứa nito. Dung dịch tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C và tiếp đó được phủ lên trên cột silicagel bằng ethyl axetat/ete dầu mỏ (1:60-1:10). Dung dịch này được tạo thành trong 45g ethyl 5-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(4-flophenyl)-2-hydroxy-4-oxopentanoat có dạng dầu màu nâu.

Bước 3 6-[[[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]metyl]-4-(4-flophenyl)-2,3-dihydropyridazin-3-on



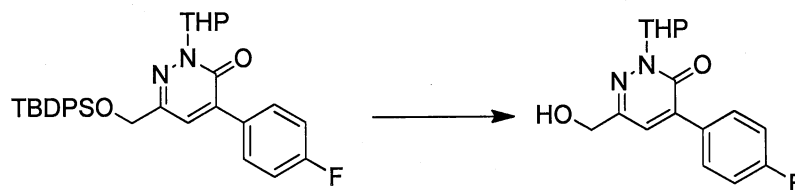
Dung dịch chứa ethyl 5-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(4-flophenyl)-2-hydroxy-4-oxopentanoat (292g, 574mmol) trong axit axetic (520mL) được chuyển vào bình thót cổ đáy tròn 4 cổ 1000-mL được làm sạch và được duy trì bằng khí trơ chứa nito. Bình này sau đó được bổ sung từng giọt hydrazin hydrat (115g, 2,30mol) trong khi khuấy ở nhiệt độ thấp hơn 30°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ ở r.t., tiếp đó, được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được đổ vào 2000mL nước/đá. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 3 × 1000 ethyl axetat và các lớp hữu cơ được liên kết. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 2000mL NaHCO₃ 5% và 1000mL nước muối. Hỗn hợp được sấy khô trên natri sulfat khan và được cô dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại từ n-hexan để tạo ra hợp chất 6-[[[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]metyl]-4-(4-flophenyl)-2,3-dihydro pyridazin-3-on (150g) có dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4 6-[[[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]metyl]-4-(4-flophenyl)-2-(oxan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-3-on



Đưa dung dịch chứa hợp chất 6-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]methyl-4-(4-flophenyl)-2,3-dihydropyridazin-3-on (150 g, 327mmol, 1,00 đương lượng) trong toluen (1,2 L), 3,4-dihydro-2H-pyran (80 g, 951mmol, 2,91 đương lượng), PPTS (15 g, 59,8mmol, 0,18 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn 2000mL được làm sạch và được duy trì bằng khí trơ chứa nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ 90°C. Dung dịch này được bổ sung DHP phụ thêm (55g, 654mmol), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được đổ vào 1000mL NaHCO₃ 5%. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 2×500mL etyl axetat và các lớp hữu cơ được liên kết. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 500mL nước muối. Hỗn hợp được sấy khô trên natri sulfat khan và được cô dưới chân không. Hỗn hợp được tạo thành trong 220g (sản phẩm thô) 6-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]methyl-4-(4-flophenyl)-2-(oxan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-3-on có dạng dầu màu nâu.

Bước 5 4-(4-flophenyl)-6-(hydroxymethyl)-2-(oxan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-3-on

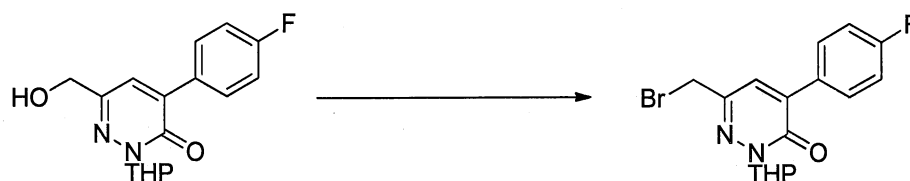


Dung dịch chứa hợp chất 6-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]methyl-4-(4-flophenyl)-2-(oxan-2-yl)-2,3-dihydropyridazin-3-on (220g, 324mmol, 1,00 đương lượng, 80%) trong tetrahydrofuran (1,1L) được chuyển vào bình thót cổ đáy tròn 2000mL được làm sạch và được duy trì bằng khí trơ chứa nitơ. Dung dịch này sau đó được bổ sung Bu₄NF (87g, 333mmol, 1,03 đương lượng) theo một vài mẻ ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 5 phút. Dung dịch tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ

trong phòng và tiếp đó được đổ vào 1000mL NaHCO₃ 5%. Dung dịch tạo thành được chiết bằng 2×500mL etyl axetat và các lớp hữu cơ được liên kết. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng 1000mL nước muối. Hỗn hợp này được sấy khô trên natri sulfat khan và được cô dưới chân không. Cặn được phủ lên trên cột silicagel với etyl axetat/ete dầu mỏ (1:10-1:1). Dung dịch được tạo thành trong 75g hợp chất 4-(4-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-2-(oxan-2-yl)-2,3-dihydro pyridazin-3-on có dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z 305 (M+H)⁺

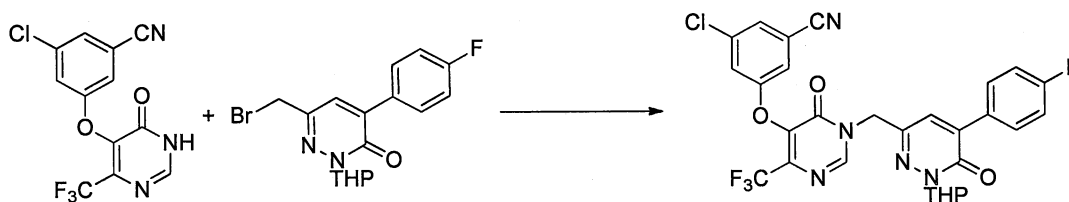
Bước 6 6-(bromometyl)-4-(4-flophenyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran- 2-yl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung CBr₄ (13,08g, 39,4mmol) vào, sau đó bổ sung từ từ dung dịch chứa triphenylphosphin (10,34g, 39,4mmol) trong DCM (10mL) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất 4-(4-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-on (10g, 32,9mmol) trong DCM (40mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Dietyl ete (500mL) được bổ sung vào hỗn hợp thô và chất rắn được lọc ra. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (etyl axetat/hexan (0% - 60%) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 6-(bromometyl)-4-(4-flophenyl)- 2-(tetrahydro-2H-pyran- 2-yl)pyridazin-3(2H)-on có dạng chất rắn màu trắng (9,86g).

MS (ESI) m/z 367, 369 (M+H)⁺

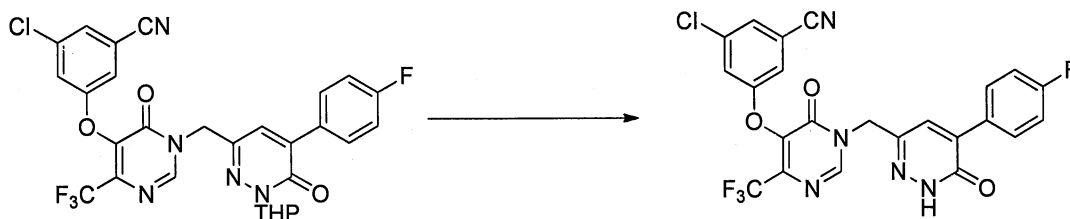
Bước 7 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6 - dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung DIPEA (6,55mL, 37,5mmol) ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp chứa hợp chất 6-(bromometyl)-4-(4-flophenyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)pyridazin-3(2H)-on (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (10,59g, 28,8mmol), và 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6- dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (9,10g, 28,8mmol) trong DMF (35mL). Sau thời gian 30 phút hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục trong thời gian 1 giờ nữa. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và nước (200mL) được bổ sung vào. Kết tủa tạo thành được thu bằng cách lọc và rửa bằng nước (2 × 50mL) sau đó bằng dietyl ete (3 × 50mL) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril có dạng chất rắn màu trắng (16,27 g).

MS (ESI) m/z 601, 602 (M+H)⁺

Bước 8 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril (15,78g, 26,2mmol) trong TFA (40,4mL, 524mmol) được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. TFA được loại bỏ dưới áp suất giảm và dietyl ete (250mL) được bổ sung vào. Chất rắn tạo thành được thu bằng cách lọc và rửa bằng dietyl ete (2 × 125mL) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril có dạng chất rắn màu trắng (11,67g).

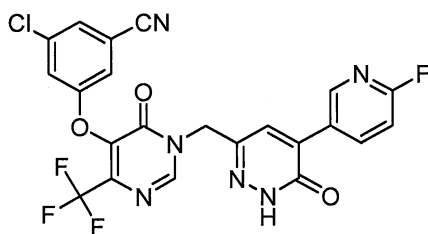
MS (ESI) m/z 518, 520 ($M+H$)⁺

¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

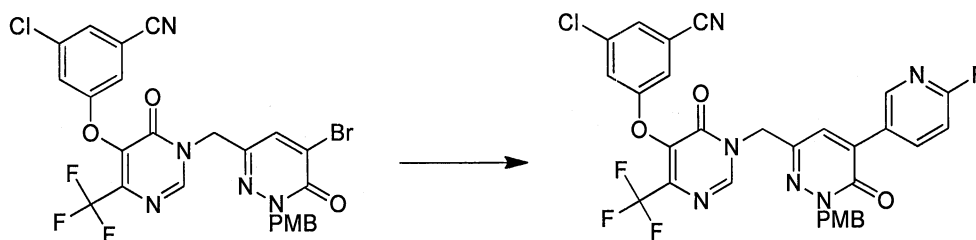
δ 13,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,62-7,72 (m, 4H), 7,26 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H).

Ví dụ 78:

3-clo-5-((1-((5-(6-flopyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



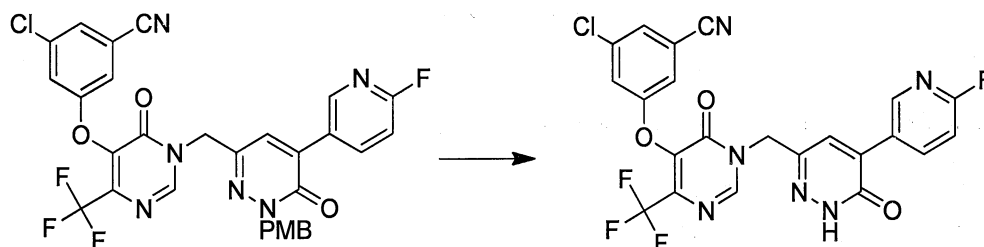
Bước 1: 3-clo-5-((1-((5-(6-flopyridin-3-yl)-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung axit (2-flo-5-pyridin)boronic (41mg, 0,26mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15,0mg) và kali cacbonat (35mg, 0,26mmol) ở r.t vào dung dịch chứa hợp chất 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (80,0mg, 0,13mmol) trong 1,4-dioxan/H₂O (5mL/1mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng với nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (20mL × 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm mong muốn 3-clo-5-((1-((5-(6-flopyridin-3-yl)-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (50mg).

MS (ESI) m/z 639, 641 (M+H)⁺

Bước 2: 3-clo-5-((1-((5-(6-flopyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



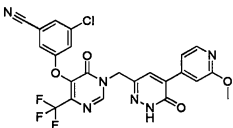
Bổ sung CAN (0,22g, 0,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(6-flopyridin-3-yl)-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (50mg, 0,08mmol) trong axetonitril/H₂O (5mL /1mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở r.t. qua đêm.

LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục này 3-clo-5-((1-((5-(6-flopyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (20mg).

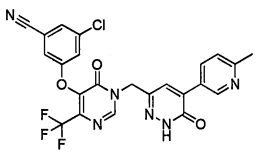
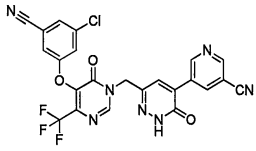
^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).

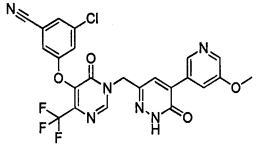
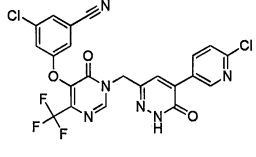
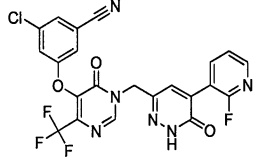
MS (ESI) m/z 519, 521 ($M+H$) $^+$

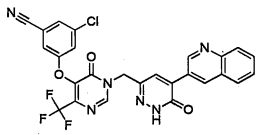
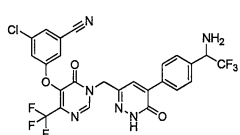
Sử dụng quy trình tương tự với quy trình được đưa ra trong Ví dụ 78, và axit boronic tương ứng hoặc este của boronat trong Bước 1 thay thế cho axit (2-flo-5-pyridin)boronic, các ví dụ từ 79 đến 89 cũng được điều chế và được mô tả như được chỉ ra trong bảng dưới đây. Ví dụ 90 trong bảng dưới đây cũng được điều chế từ hợp chất 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril theo quy trình được đưa ra trong Bước 2 trong ví dụ 78.

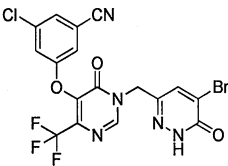
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS ($M+H$) $^+$ / NMR
79		3-clo-5-((1-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 446,448 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,20 (d, J =2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
80		3-clo-5-((1-((5-(5-methylpyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 445,447 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> =2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3 H).
81		3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(pyridin-4-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 501, 503 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,56 (s, 1H), 8,88 (d, <i>J</i> =10,4 Hz, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,21 (s, 2H).
82		3-clo-5-((1-((5-(5-flopyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 519, 521 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =10,4

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
			Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, J=13,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).
83		3-clo-5-((1-((5-(6-methylpyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 515, 517 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,45 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,71 (s, 3H).
84		5-(6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)nicotinonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 526, 528 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,42 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,20 (s, 2H).

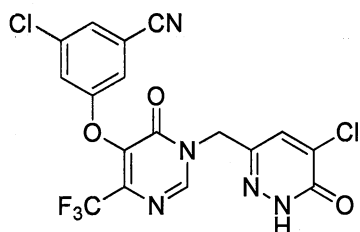
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
85		3-chloro-5-((1-((5-(5-methoxypyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 531, 533 ¹ H NMR: (Metanol- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).
86		3-chloro-5-((1-((5-(6-chloropyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 535, 537 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).
87		3-chloro-5-((1-((5-(2-fluoropyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 519, 521 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H),

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
		dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	8,77 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).
88		3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-5-(quinolin-3-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 551, 553 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 9,28 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,06-8,09 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 3H), 5,23 (s, 2H).
89		3-(((1-((5-(4-(1-amino-2,2,2-trifloetyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril	MS (ESI) m/z 597, 599 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz): δ 13,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,60-7,90 (m, 8H), 5,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).

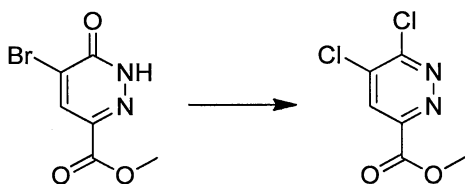
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
90		3-((1-((5-brom-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 502, 504 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,38 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 5,12 (s, 2H).

Ví dụ 91:

3-clo-5-((1-((5-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



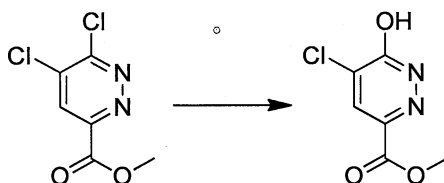
Bước 1: metyl 5,6-diclopyridazin-3-carboxylat



Dung dịch chứa hợp chất metyl 5-brom-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (2g, 8,62mmol) trong POCl₃ được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và cặn được đổ vào nước đá và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc, cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế

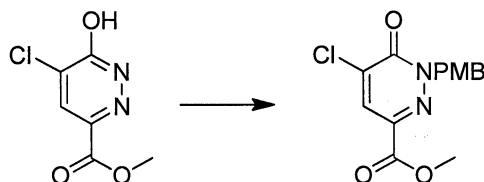
bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (10:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất metyl 5,6-diclopyridazin-3-carboxylat (1,3g).

Bước 2: metyl 5-clo-6-hydroxypyridazin-3-carboxylat



Dung dịch chứa hợp chất metyl 5,6-diclopyridazin-3-carboxylat (1,3g, 6,31mmol) trong AcOH được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất metyl 5-clo-6-hydroxypyridazin-3-carboxylat (1,3g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: metyl 5-clo-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat



Bổ sung PMBCl (1,5g, 9,61mmol) vào huyền phù chứa hợp chất metyl 5-clo-6-hydroxypyridazin-3-carboxylat (1,3g) và kali cacbonat (2,61g, 18,9mmol) trong DMF ở r.t. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng etyl axetat (3 × 30mL). Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (5:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất metyl 5-clo-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carboxylat (1,5g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$), 6,83 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$), 5,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

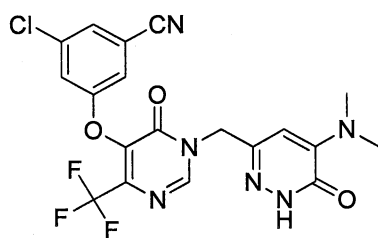
Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng các quy trình tương tự dưới đây từ Bước 5 đến bước 7 và Bước 9 trong Ví dụ 22.

^1H NMR (DMSD- d_6 , 400 MHz): δ 13,44 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,09 (s, 2H).

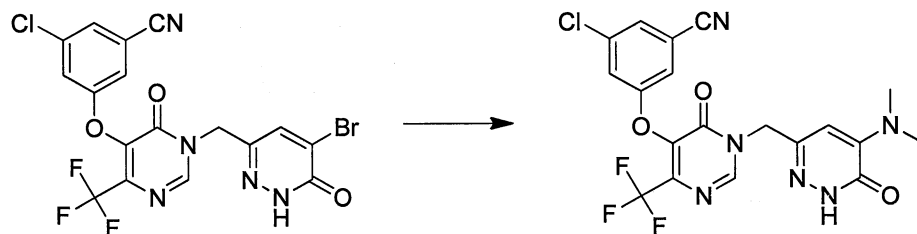
MS (ESI) m/z 458, 460, 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 92:

3-clo-5-((1-((5-(dimethylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((5-(dimethylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

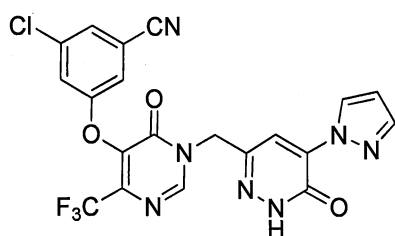


Dung dịch chứa hợp chất 3-((1-((5-brom-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (50mg, 0,10mmol) và dimethylamin (45mg, 1mmol) trong NMP (3mL) được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 phút. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Phần hỗn hợp thô này được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 3-clo-5-((1-((5-(dimethylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflo methyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (30mg).

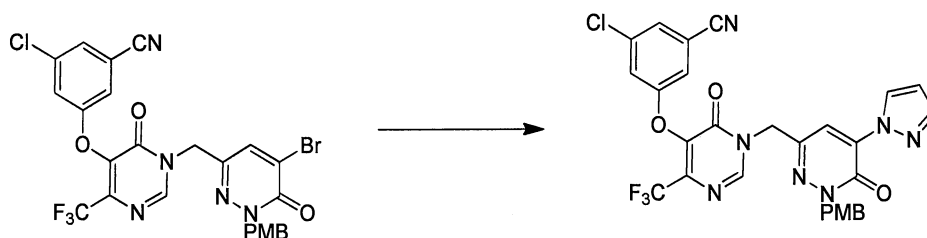
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 13,32 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,03 (s, 6H),
MS (ESI) m/z 467, 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 93:

3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pyrazol-1-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-(((1-((1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-5-(1H-pyrazol-1-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp chứa hợp chất 3-(((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (100mg, 0,161mmol), 1H-pyrazol (12mg, 0,177mmol) và kali cacbonat (44mg, 0,322mmol) trong 1, 4-1,4-dioxan (10mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-(((1-((1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-5-(1H-pyrazol-1-yl)-1,6-

dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (82mg).

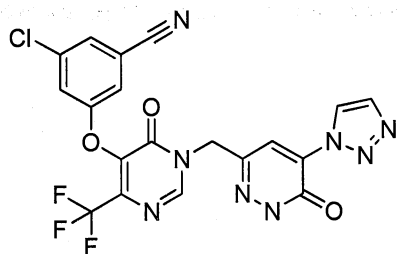
MS (ESI): m/z 610, 612 (M+H)⁺

Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 2 của Ví dụ 78.

¹H NMR (Metanol-*d*₄, 400 MHz) δ 9,01-9,02 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,26 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 490, 492 (M+H)⁺

Ví dụ 94: 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



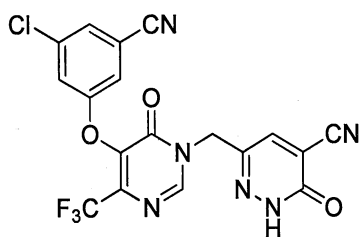
Hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 93.

MS (ESI) m/z 491, 493

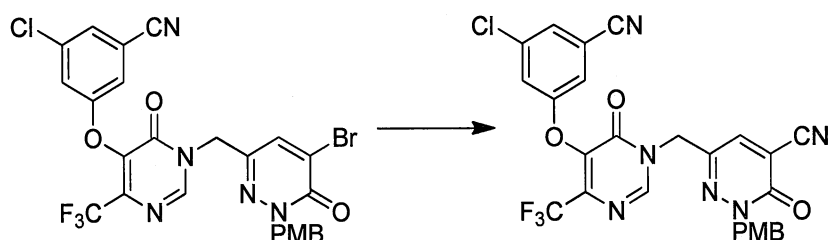
¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400 MHz): 13,77 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,26 (s, 2H).

Ví dụ 95:

6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril



Bước 1: 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxybenzyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril



Bổ sung ZnCN_2 (68mg, 0,58mmol) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,2g, 0,17mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (0,3g, 0,5mmol) trong DMF (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được đổ vào nước và được chiết bằng etyl axetat (60mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/ etyl axetat (từ 2:1 đến 1:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxy benzyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril (150mg).

MS (ESI): m/z 569, 571 ($\text{M}+\text{H}^+$)

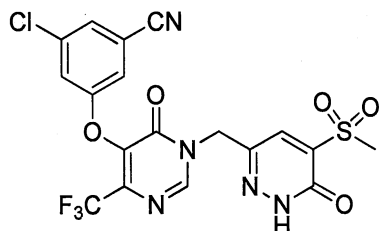
Sử dụng hợp chất trung gian nêu trên, hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 2 của Ví dụ 78.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 13,87 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 3H), 5,13 (s, 2H).

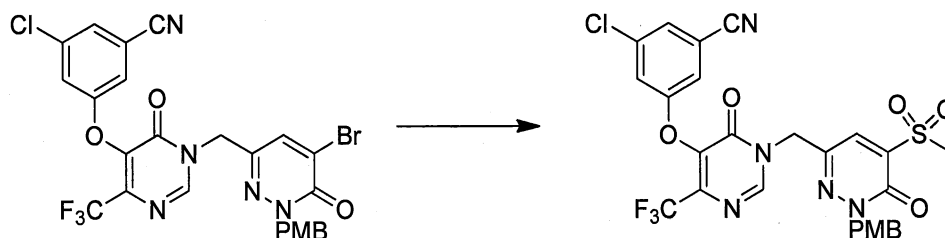
MS (ESI): m/z 449, 451 ($M+H$)⁺

Ví dụ 96:

3-clo-5-((1-((5-(metylsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((1-(4-metoxibenzyl)-5-(metylsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (180mg, 1,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (220mg, 0,35mmol) trong DMSO (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, được chiết bằng etyl axetat (60mL $\times$ 3). Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((1-(4-metoxibenzyl)-5-(metylsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (210mg).

MS (ESI): m/z 622, 624 ($M+H$)⁺

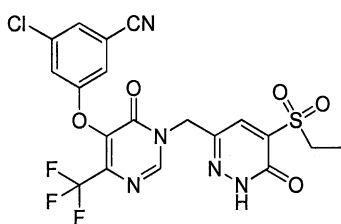
Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 2 của Ví dụ 78.

MS (ESI): m/z 502, 504 ($M+H$)⁺

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 13,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,37 (s, 3H)

Ví dụ 97:

3-clo-5-((1-((5-(etylсульfonyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 96.

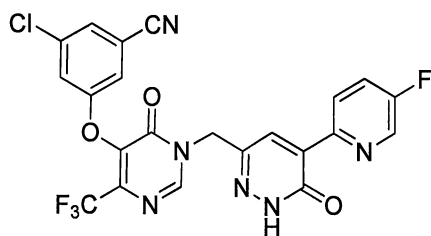
MS (ESI) m/z 516, 518

¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

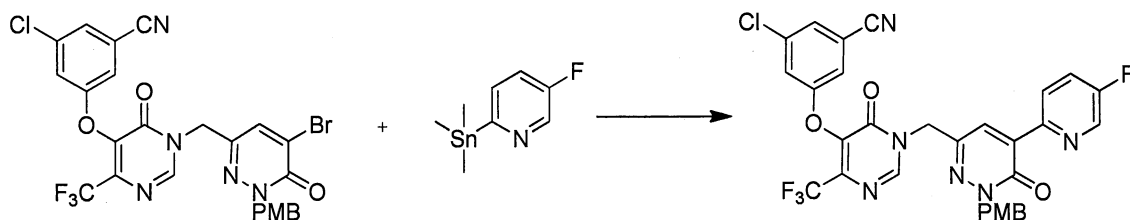
δ 13,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 98:

3-clo-5-((1-((5-(5-flopyridin-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((5-(5-flopyridin-2-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp chứa hợp chất 5-flo-2-(trimetylstannyl)pyridin (94mg, 0,362mmol), 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (150mg, 0,242mmol) và Pd(PPh₃)₄ (14mg, 0,012mmol) trong DME (10mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(5-flopyridin-2-yl)-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (110mg).

MS (ESI): m/z 639, 641 (M+H)⁺

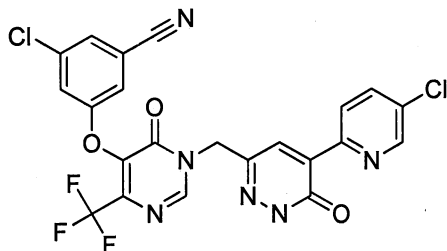
Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 2 trong Ví dụ 78.

¹H NMR (DMSO-*d*₄, 400 MHz): δ 13,37 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72-8,75 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,85 - 7,86 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 5,26 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 519, 521 (M+H)⁺

Ví dụ 99:

3-clo-5-((1-((5-(5-clopyridin-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



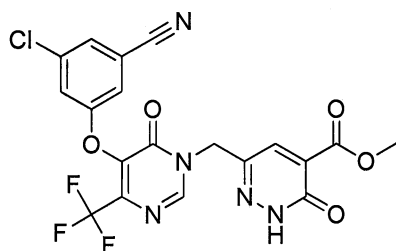
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 98.

MS (ESI) m/z 535, 537

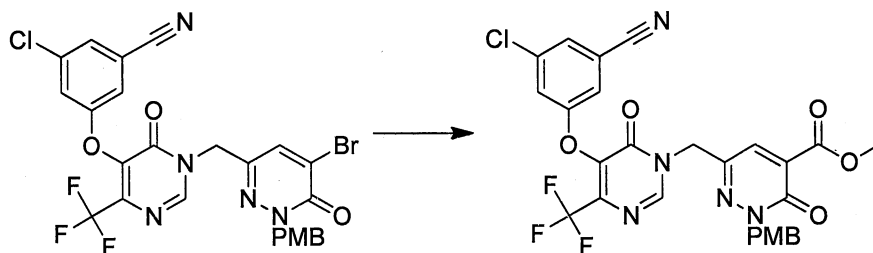
^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,39 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 2H), 5,23 (s, 2H).

Ví dụ 100:

Metyl 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl) metyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



Bước 1: metyl 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H) -yl) metyl)-2-(4-metoxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat



Hỗn hợp chứa hợp chất 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzy)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (400mg, 0,64mmol), trietyl amin (0,4mL, 2,8mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (50mg) trong hỗn hợp 1:1 của DMF/metanol (10mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong khi khuấy dưới cacbon monooxit (50psi) trong thời gian 20 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được đổ vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất metyl 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxibenzy)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (300mg).

MS (ESI) m/z 602, 604 (M+H)⁺

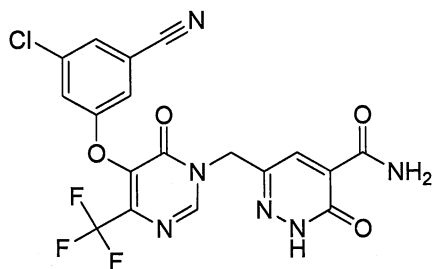
Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 2 trong Ví dụ 78.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

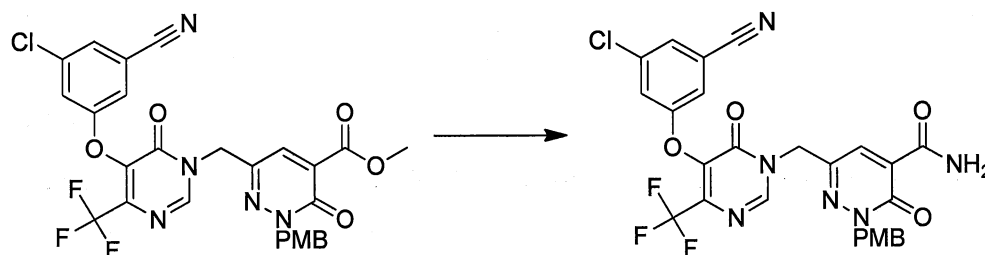
MS (ESI) m/z 482, 484 (M+H)⁺

Ví dụ 101:

6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Bước 1: 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit



Bổ sung NH_4OH (1mL, 17mmol) ở nhiệt độ 10°C vào hỗn hợp chứa hợp chất methyl 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat (150mg, 0,25mmol) trong 5mL THF. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2,5 giờ ở r.t. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được pha loãng bằng ethyl axetat và được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit (120mg).

MS (ESI): m/z 587, 589 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

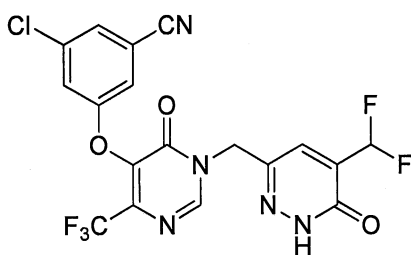
Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 2 trong Ví dụ 78.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,72 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,24 (s, 2H).

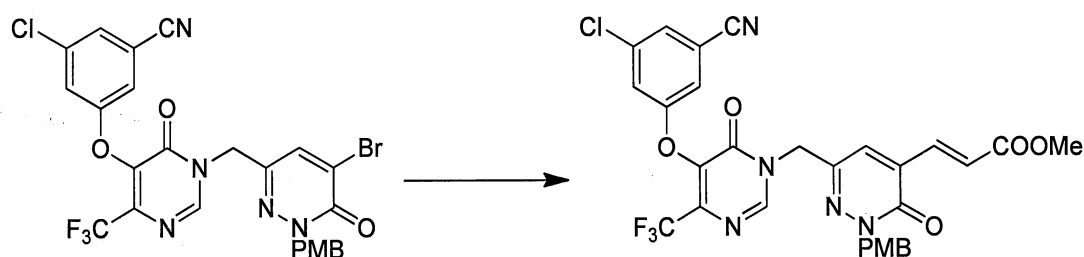
MS (ESI): m/z 467, 469 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 102:

3-clo-5-((1-((5-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: (E)-metyl-3-(6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin -1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)acrylat

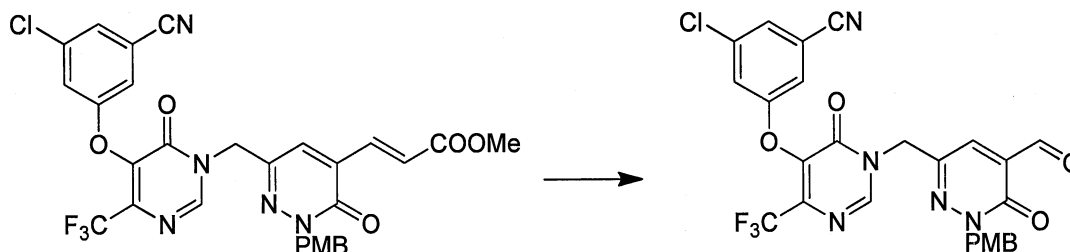


Bổ sung $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30mg, 0,14mmol) và $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (40mg, 0,14mmol) liên tiếp dưới khí nitơ vào dung dịch chứa hợp chất 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxymetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (0,3g, 0,68mmol), ethyl acrylat (40,4mL, 3,4mmol) và triethylamin (0,3mL, 2,0mmol) trong DMF (15mL). Huyền phù màu vàng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 100°C dưới khí nitơ qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được đổ vào nước đá, được chiết bằng ethyl axetat, và dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/ethyl axetat (từ 10:1 đến 5:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất (E)-metyl-

3-(6-((5-(3-clo-5- xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxibenzyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)acrylat (220mg).

MS (ESI): m/z 642, 644 ($M+H$)⁺

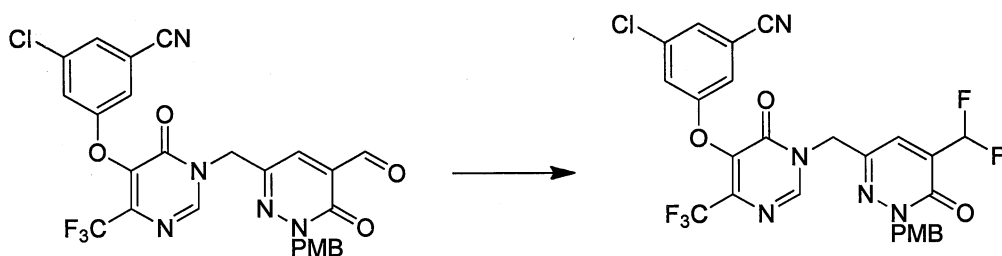
Bước 2: 3-clo-5-((1-((5-formyl-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung (Me)₂S (2mL) vào dung dịch chứa hợp chất (E)-metyl 3-(6-((5-(3-clo-5- xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-2-(4-metoxibenzyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)acrylat (220mg, 0,34mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa diclometan (5mL) và metanol (1mL) được khuấy ở nhiệt độ -65°C trong thời gian 15 phút dưới O₃. Tiếp đó hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 3:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn 3-clo-5-((1-((5-formyl-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (110mg).

MS (ESI): m/z 572, 574 ($M+H$)⁺

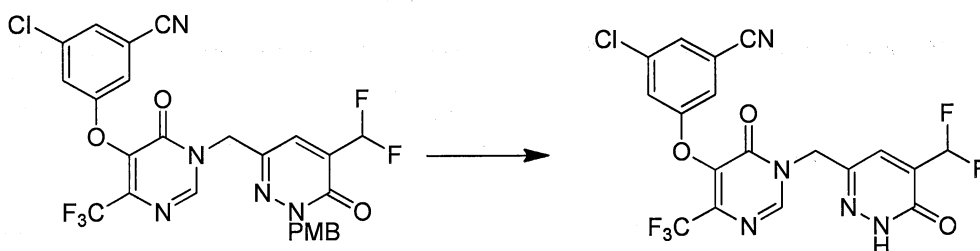
Bước 3: 3-clo-5-((1-((5-(diflometyl)-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((5-formyl-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (110mg, 0,19mmol) trong 5mL diclometan khô được làm mát đến nhiệt độ -45°C . DAST (62mg, 0,39mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được chia phần giữa nước và diclometan và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(difluoromethyl)-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (35mg).

MS (ESI): m/z 594, 596 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Bước 4: 3-clo-5-((1-((5-(difluoromethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



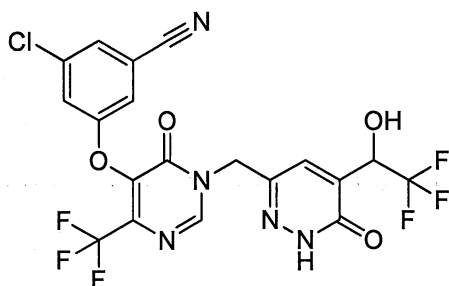
Bổ sung từng phần $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ (0,48g, 0,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(difluoromethyl)-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (100mg, 0,16mmol) trong axetonitril (4mL) và H_2O (1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được đổ vào nước và được chiết bằng etyl axetat (60mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được

sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (30mg).

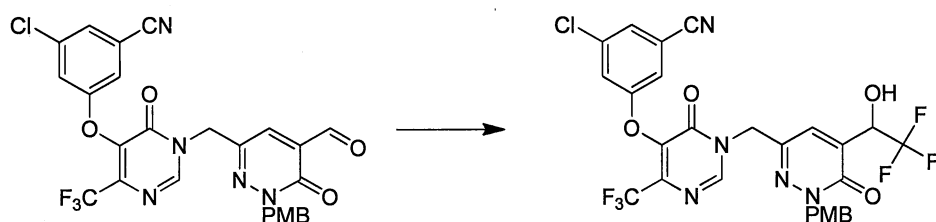
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,42 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,16 (s, 2H).

MS (ESI): m/z 474, 476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 103: 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((5-formyl-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (790mg, 1,38mmol) và CsF (168mg, 1,1mmol) trong 5mL THF khan được làm mát đến nhiệt độ -20°C . TMSCF_3 (204mg, 1,1mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ tương tự. Sau khi bổ sung, hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl

axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (300mg).

MS (ESI): m/z 642, 644 (M+H)⁺

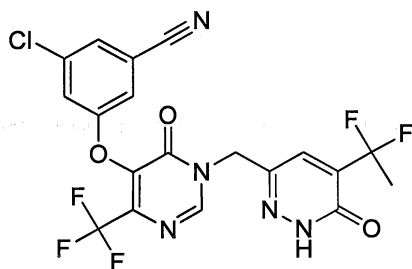
Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề này được điều chế bằng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 2 trong Ví dụ 78.

MS (ESI): m/z 522, 524 (M+H)⁺

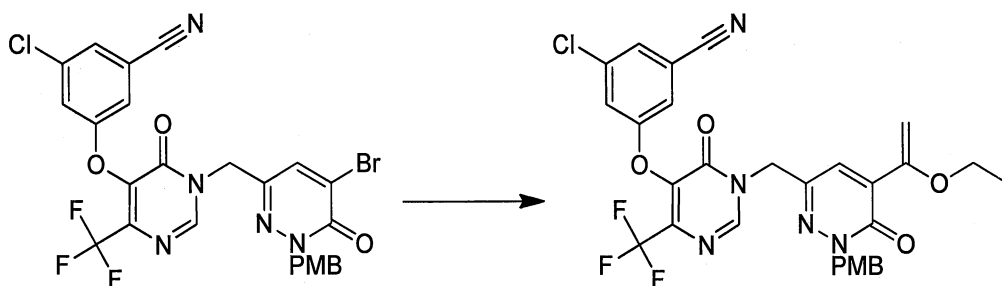
¹H-NMR (CD₃OD-*d*₆, 400 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 5,33 (q, $J=6,4$ Hz, 1H), 5,17-5,23 (m, 2H).

Ví dụ 104:

3-clo-5-((1-((5-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



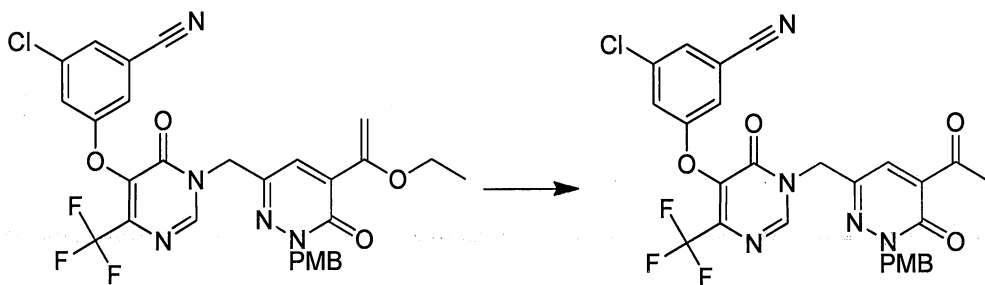
Bước 1: 3-clo-5-((1-((5-(1-etoxyvinyl)-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6- dihydro pyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (112mg, 0,09mmol) dưới khí nitơ vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-((1-((5-brom-1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (600mg, 0,97mmol), tributyl(1-ethoxyvinyl)stanan (418mg, 1,16mmol) trong toluen (8mL). Huyền phù màu vàng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm dưới khí nitơ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được đổ vào nước đá và được chiết bằng ethyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/ethyl axetat (từ 5:1 đến 2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(1-ethoxyvinyl)-1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (400mg).

MS (ESI): m/z 614, 616 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Bước 2: 3-((1-((5-axetyl-1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril

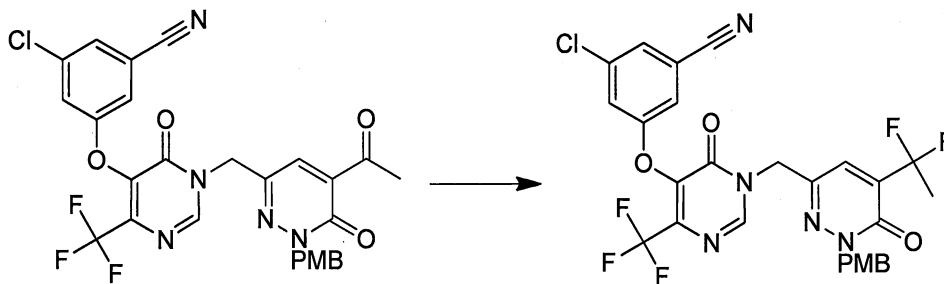


Bổ sung HCl/1,4-dioxan (4 N, 6mL) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(1-ethoxyvinyl)-1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-

(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (400mg, 0,65mmol) trong 1,4-dioxan (6mL), dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/ etyl axetat (1:1) tạo ra hợp chất 3-((1-((5-axetyl-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (360mg).

MS (ESI) m/z 586, 588 ($M+H$)⁺

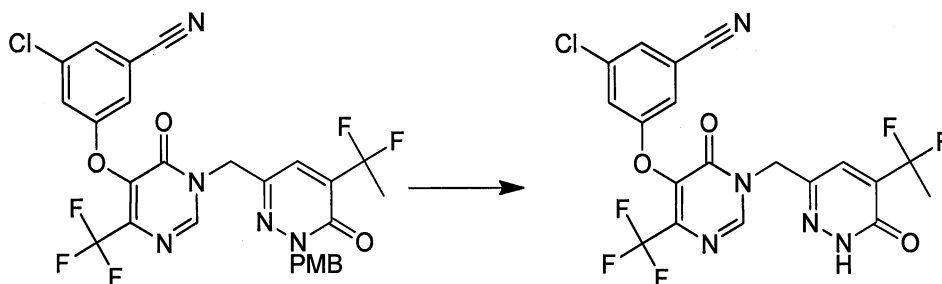
Bước 3: 3-clo-5-((1-((5-(1,1-difloetyl)-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung DAST (595mg, 3,69mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-((1-((5-axetyl-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (360mg, 0,62mmol) trong diclometan (8mL). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((5-(1,1-difloetyl)-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydro pyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (150mg).

MS (ESI) m/z 608, 610 ($M+H$)⁺

Bước 4: 3-clo-5-((1-((5-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



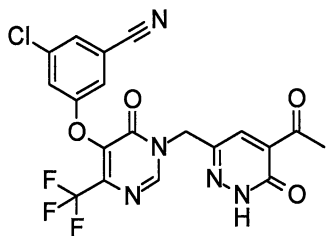
Bổ sung CAN (1,1g, 1,98mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-5-((1-((5-(1,1-difloetyl)-1-(4-metoxymetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (150mg, 0,25mmol) trong axetonitril/H₂O (3mL/1,5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ sau đó được lọc. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (35mg).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 13,38 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, *J*=1,6 Hz), 5,18 (s, 2H), 1,97 (t, *J*=19,6 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* 488, 490 (M+H)⁺

Ví dụ 105:

3-((1-((5-axetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflo metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril



Sử dụng hợp chất 3-((1-((5-axetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril, hợp chất nêu ở

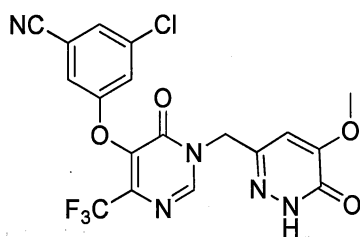
tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 4 của Ví dụ 104.

MS (ESI) m/z 466, 468 ($M+H$)⁺

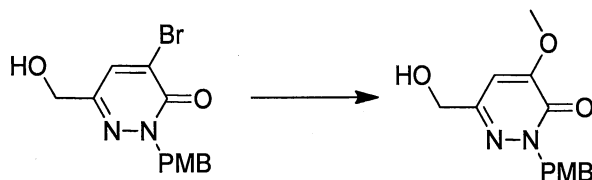
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 13,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Ví dụ 106:

3-clo-5-((1-((5-metoxi-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



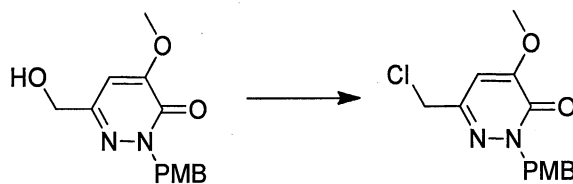
Bước 1: 6-(hydroxymetyl)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzylyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung KOH (431mg, 7,69mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-brom-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxibenzylyl)pyridazin-3(2H)-on (500mg, 1,54mmol) trong metanol (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng bằng H₂O, được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (diclometan/metanol (20:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn 6-(hydroxymetyl)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzylyl) pyridazin-3(2H)-on (270mg).

MS (ESI) m/z 277 ($M+H$)⁺

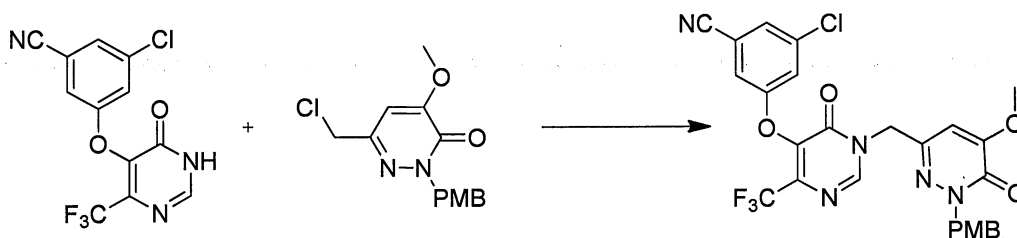
Bước 2: 6-(clometyl)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzylyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung DIPEA (407mg, 3,15mmol) và metansulfonyl clorua (361mg, 3,15mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6-(hydroxymetyl)-4-metoxyl-2-(4-metoxylbenzyl)pyridazin-3(2H)-on (290mg, 1,05mmol) trong diclometan (10mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, tiếp đó được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 6-(clometyl)-4-metoxyl-2-(4-metoxylbenzyl)pyridazin-3(2H)-on (180mg).

MS (ESI) m/z 295, 297 (M+H)⁺

Bước 3: 3-clo-5-((1-((5-metoxyl-1-(4-metoxylbenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung hợp chất 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 trong Ví dụ 1) (231mg, 0,73mmol), kali cacbonat (168mg, 1,22mmol) và LiBr (106mg, 1,22mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6-(clometyl)-4-metoxyl-2-(4-metoxylbenzyl)pyridazin-3(2H)-on (180mg, 0,61mmol) trong DMF (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng với nước và tiếp đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra 3-clo-5-((1-((5-metoxyl-1-(4-metoxylbenzyl)-6-oxo-1,6-

dihydro pyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (270mg).

MS (ESI) m/z 574 (M+H)⁺

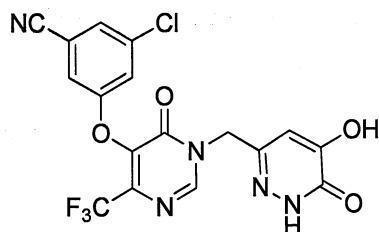
Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong Bước 9 của ví dụ 22.

¹H NMR: (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

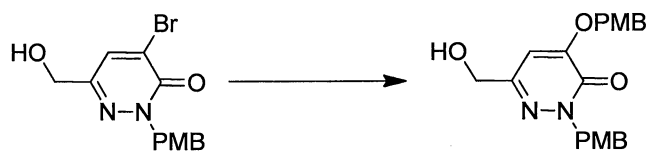
MS (ESI) m/z 454 (M+H)⁺

Ví dụ 107:

3-clo-5-((1-((5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxylbenzyl)-4-((4-metoxylbenzyl)oxy)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung KOH (477mg, 8,50mmol) và rượu 4-metoxylbenzyl (352mg, 2,55mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-brom-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxylbenzyl)pyridazin-3(2H)-on (300mg, 0,85mmol) trong THF (7mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng bằng H₂O và được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, lọc và được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl

axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn 6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxybenzyl)-4-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridazin-3(2H)-on (188mg).

MS (ESI) m/z 383 (M+H)⁺

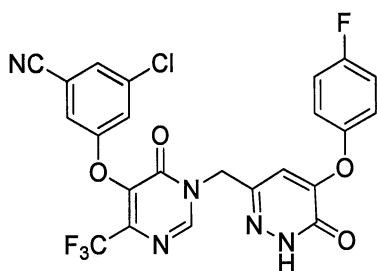
Sử dụng quy trình tương tự với quy trình được đưa ra trong Ví dụ 106, và hợp chất trung gian ở trên thay thế cho hợp chất 6-(hydroxymetyl)-4-metoxy-2-(4-metoxybenzyl) pyridazin-3(2H)-on trong Bước 2, hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế.

¹H NMR: (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,52 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,12 (s, 2H).

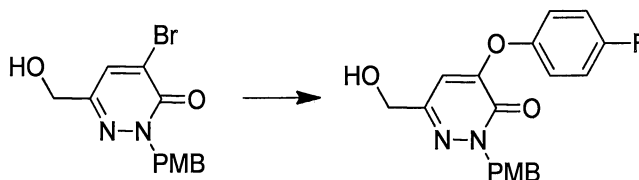
MS (ESI) m/z 440 (M+H)⁺

Ví dụ 108:

3-clo-5-((1-((5-(4-flophenoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 4-(4-flophenoxy)-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung hợp chất 4-flophenol (103mg, 0,92mmol) và kali cacbonat (170mg, 1,23mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-brom-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on (200mg, 0,62mmol) trong DMF (5mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha

loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 4-(4-flophenoxy)-6-(hydroxymethyl)-2-(4-metoxymethyl)pyridazin-3(2H)-on (74mg).

MS (ESI) m/z 357 (M+H)⁺

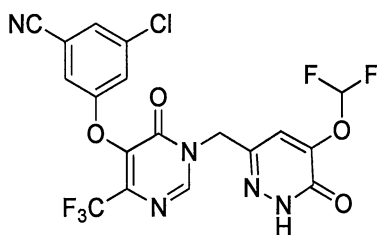
Sử dụng quy trình tương tự với quy trình được đưa ra trong Ví dụ 106, và hợp chất trung gian ở trên trong Bước 2 thay thế cho hợp chất 6-(hydroxymethyl)-4-metoxymethyl-2-(4-metoxymethyl)pyridazin-3(2H)-on, hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế.

¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,01 (s, 2H).

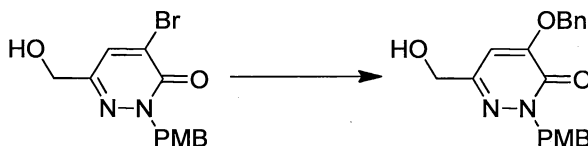
MS (ESI) m/z 534 (M+H)⁺

Ví dụ 109:

3-clo-5-((1-((5-(diflometoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 4-(benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)-2-(4-metoxymethyl)pyridazin-3(2H)-on

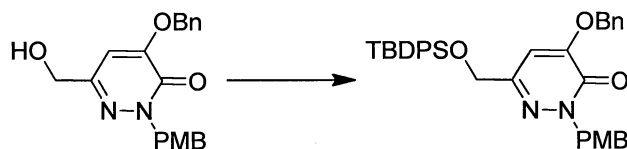


Bổ sung rượu benzyll (2,16g, 20,0mmol) và KOH (2,24g, 40,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-brom-6-(hydroxymethyl)-2-(4-metoxymethyl)pyridazin-3(2H)-on (1,3g, 4,0mmol) trong THF (30mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng với nước và được

chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2) làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm mong muốn 4-(benzyloxy)-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on (518mg).

MS (ESI) m/z 353 (M+H)⁺

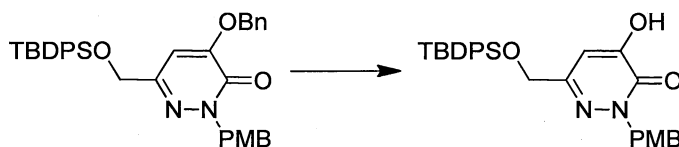
Bước 2: 4-(benzyloxy)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung imidazol (200mg, 2,94mmol) và TBDPSCl (444mg, 1,62mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-(benzyloxy)-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on (518mg, 1,47mmol) trong diclometan (15mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 4-(benzyloxy)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on (680mg).

MS (ESI) m/z 591 (M+H)⁺

Bước 3: 6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-4-hydroxy-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on

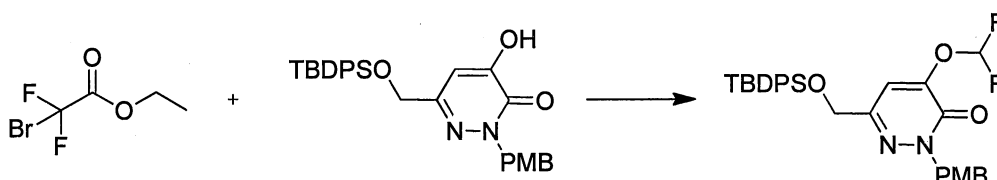


Bổ sung Pd/C (0,2g) vào dung dịch chứa hợp chất 4-(benzyloxy)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on (680mg, 1,15mmol) trong THF (8mL), được làm sạch bằng hydro. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ dưới khí hydro (1 atm). Hỗn hợp

được lọc và được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 6-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on (546mg).

MS (ESI) m/z 501 (M+H)⁺

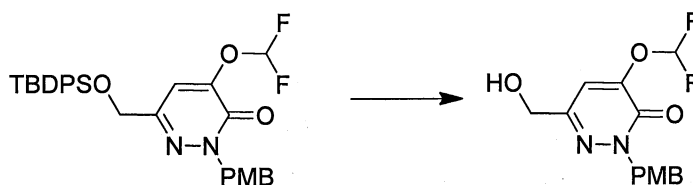
Bước 4: 6-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-(diflometoxy)-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung ethyl 2-brom-2,2-difloaxetat (507mg, 2,50mmol) và kali cacbonat (345mg, 2,50mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on (250mg, 0,50mmol) trong axetonitril (20mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 ngày. Sau khi làm nguội đến r.t, hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng ethyl axetat. Lóp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 6-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-(diflometoxy)-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on (275mg).

MS (ESI) m/z 551 (M+H)⁺

Bước 5: 4-(diflometoxy)-6-(hydroxymethyl)-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung TBAF (653mg, 2,50mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-(diflometoxy)-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on (275mg, 0,50mmol) trong THF (8mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

nhệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 4-(diflometoxy)-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on (84mg).

MS (ESI) m/z 313 (M+H)⁺

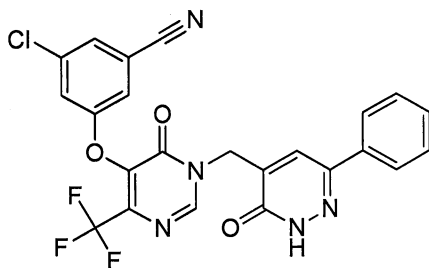
Sử dụng quy trình tương tự với quy trình được đưa ra trong Ví dụ 106, và hợp chất trung gian ở trên thay thế cho hợp chất 6-(hydroxymetyl)-4-metoxymetyl-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on trong Bước 2, hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế.

¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13,34 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (t, $J = 72,8$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,10 (s, 2H).

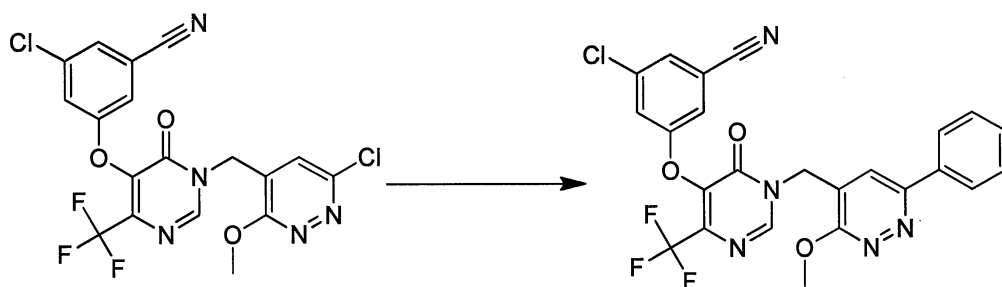
MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺

Ví dụ 110:

3-clo-5-(((6-oxo-1-((3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



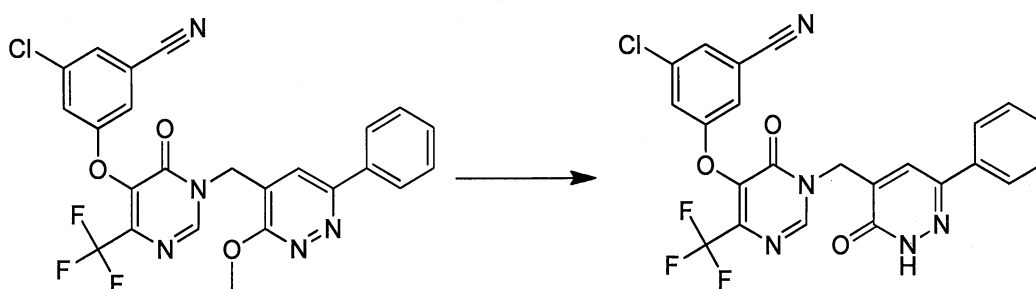
Bước 1: 3-clo-5-((1-((3-metoxymetyl-6-phenylpyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200mg, 0,42mmol), axit phenyl boronic (62mg, 0,51mmol), K_3PO_4 (180mg, 0,85mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (20mg, 0,03mmol) trong 1,4-dioxan/ H_2O (3:1) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1,5) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((3-metoxi-6-phenylpyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (100mg).

MS (ESI): m/z 514,516 ($M+H$)⁺

Bước 2: 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl) metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung từng giọt $TMSCl$ (45mg, 0,4mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((3-metoxi-6-phenylpyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (100mg, 0,02mmol) và KI (70mg, 0,4mmol) trong axetonitril (3mL) ở r.t.. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng metanol và được cô dưới áp

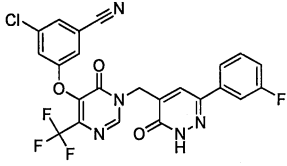
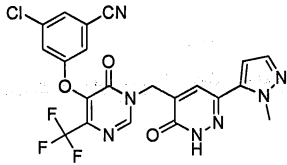
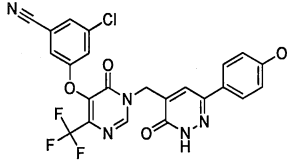
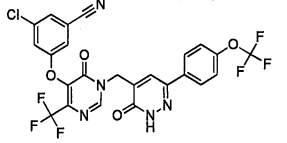
suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-(((6-oxo-1-((3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (25mg).

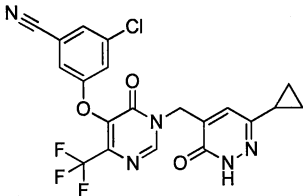
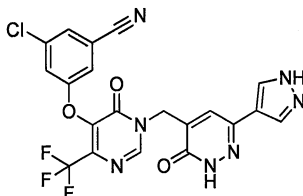
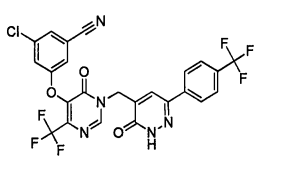
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 13,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 3H), 7,44-7,50 (m, 3H), 5,06 (s, 2H).

MS (ESI): m/z 500, 502 (M+H) $^+$

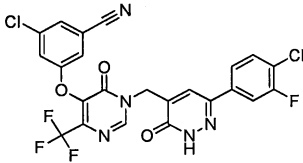
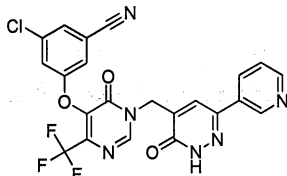
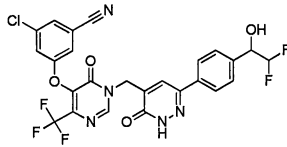
Các ví dụ từ 111 đến 126 trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng axit boronic thích hợp theo quy trình được đưa ra trong Ví dụ 110.

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) $^+$ / NMR
111		3-clo-5-(((1-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 504, 506 (M+H) $^+$ ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72-7,75 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
112		3-clo-5-(((1-((6-(4-flophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 518, 520 (M+H) $^+$ ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,90-7,91 (m, 3H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,71-7,72 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 5,05 (s, 2H).

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
113		3-clo-5-((1-((6-(3-fluorophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 518, 520 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,49 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69-7,70 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 5,06 (s, 2H).
114		3-clo-5-((1-((6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 504, 506 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,47 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,66-7,76 (m, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).
115		3-clo-5-((1-((6-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 566, 568 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H), 7,68-7,84 (m, 3H), 7,27 (t, <i>J</i> = 73,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 5,02 (s, 2H).
116		3-clo-5-((1-((6-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 584, 586 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz)

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
		dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	δ 13,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,89-7,92 (m, 3H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,67-7,68 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H).
117		3-clo-5-((1-((6-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 464, 466 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,89 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75-7,76 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).
118		3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pyrazol-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 458, 460 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 5,01 (s, 2H).
119		3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 568, 570 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,55 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,07 (s, 2H).

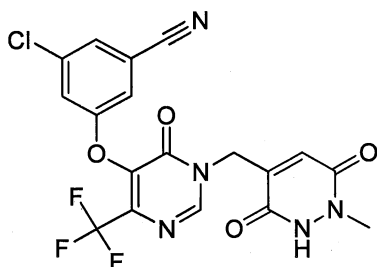
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
120		3-clo-5-((1-((6-(2,3-diflophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,62 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,55 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 5,06 (s, 2H).
121		3-clo-5-((1-((6-(3,4-diflophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 4H), 7,53-7,55 (m, 1H), 5,05 (s, 2H).
122		4-(5-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-2-flobenzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 543, 545 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,72 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,06 (s, 2H).

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
123		3-clo-5-((1-((6-(4-clo-3-flophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflo-metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,55 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,71-7,74 (m, 3H) 7,67-7,69 (m, 2H), 5,06 (s, 2H).
124		3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(triflo-metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 501, 503 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,74 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 5,09 (s, 2H).
125		3-clo-5-((1-((6-(4-(2,2-diflo-1-hydroxyetyl)phenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflo-metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 580, 582 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,42 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71-7,74 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,01 (td, J = 56,0 Hz, J = 4,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,79 (td, J = 12,0 Hz, J = 3,8 Hz, 1H) .

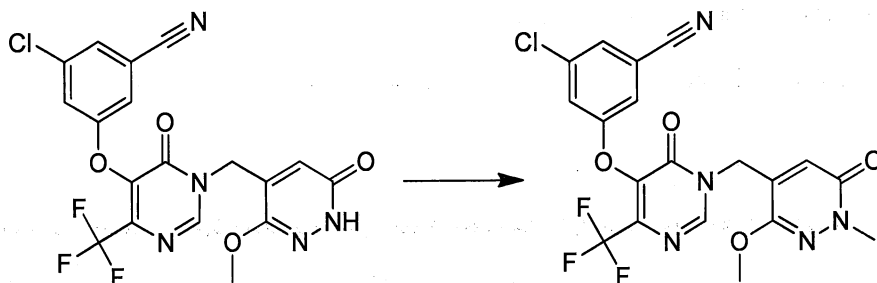
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
126		3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 540, 542 (M+H) ⁺ ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,69 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,11 (s, 2H).

Ví dụ 127:

3-clo-5-((1-((1-metyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(trifluorometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((3-metoxi-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-4-yl)metyl) - 6-oxo-4-(trifluorometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung kali cacbonat (100mg, 0,72mmol) và MeI (0,6mL, 9,2mmol) ở r.t vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((3-metoxo-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (75mg, 0,16mmol) trong 1,4-dioxan/DMF (6mL/0,6mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ dưới khí nitơ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((3-metoxo-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (50mg). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

MS (ESI) m/z 468, 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

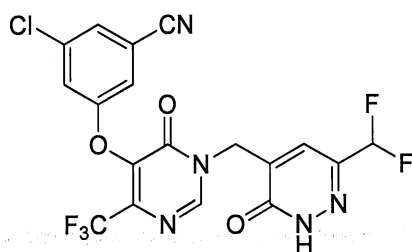
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế từ hợp chất trung gian ở trên theo quy trình được đưa ra trong Bước 2 của Ví dụ 17.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,44 (s, 3H).

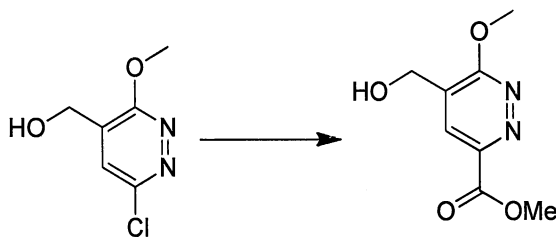
MS (ESI) m/z 468, 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 128:

3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



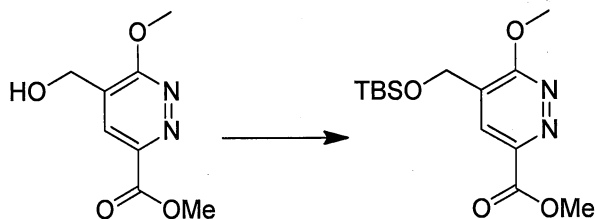
Bước 1: metyl 5-(hydroxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat



Dung dịch chứa hợp chất (6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (4,6g, 26,4mmol), trietyl amin (7,4mL) và Pd(dppf)₂Cl₂ (0,5g, 1mmol) trong 30mL metanol và etyl axetat (10mL) được khuấy dưới cacbon monoxit (50 psi) ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, được chiết bằng etyl axetat (15mL × 3). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 2:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra metyl 5-(hydroxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (2,1g).

MS (ESI) m/z 199 (M+H)⁺

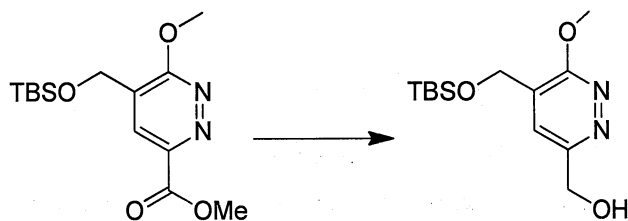
Bước 2: metyl 5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat



Bổ sung TBSCl (4,55g, 30,2mmol) và imidazol (2,05g, 30,2mmol) ở r.t vào dung dịch chứa hợp chất metyl 5-(hydroxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (2,1g, 10,6mmol) trong THF (150mL). Tiếp đó hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được rửa với nước. Lốp hữu cơ được sấy khô trên magie sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất metyl 5-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (2,1g).

MS (ESI) m/z 313 (M+H)⁺

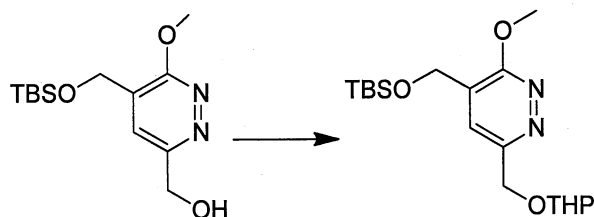
Bước 3: (5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)methanol



Bổ sung NaBH_4 (0,38g, 10,0mmol) và CaCl_2 (0,37g, 3,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất methyl 5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-metoxypyridazin-3-carboxylat (2,1g, 6,7mmol) trong ethanol (15mL) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (20mL), được axit hóa đến độ pH = 8 sử dụng dung dịch HCl (2M) và được chiết bằng ethyl axetat (15mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất (5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)methanol (1,5g).

MS (ESI) m/z 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

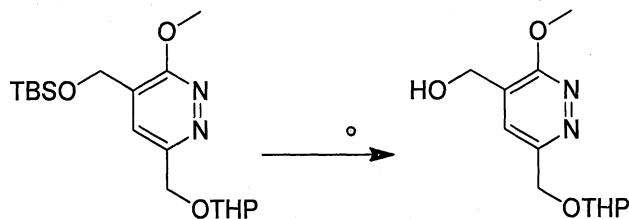
Bước 4: 4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-methoxy-6-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)pyridazin



Bổ sung DHP (0,53g, 6,3mmol) và PPTS (126mg, 0,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)methanol (1,5g, 5,3mmol) trong axetonitril (10mL) ở r.t. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/ethyl axetat (10:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 4-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-methoxy-6-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)pyridazin (0,9g).

MS (ESI) m/z 369 (M+H)⁺

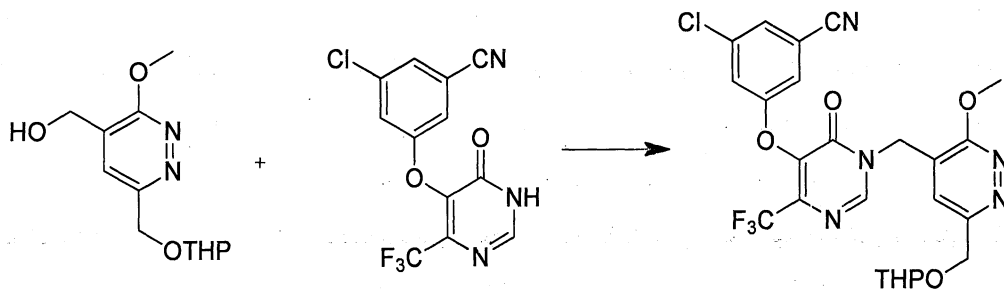
Bước 5: (3-metoxý-6-(((tetrahydro-2H-pýran-2-yl)oxy)metyl)pyridazin-4-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất 4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metoxý-6-(((tetrahydro-2H-pýran-2-yl)oxy)metyl)pyridazin (0,9g, 2,4mmol) và TBAF (3,2g, 12,2mmol) trong THF (20,0mL) được khuấy trong thời gian 1,0 giờ ở r.t. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất (3-metoxý-6-(((tetrahydro-2H-pýran-2-yl)oxy)metyl)pyridazin-4-yl)metanol (0,6g).

MS (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

Bước 6: 3-clo-5-((1-((3-metoxý-6-(((tetrahydro-2H-pýran-2-yl)oxy)metyl)pyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropýrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

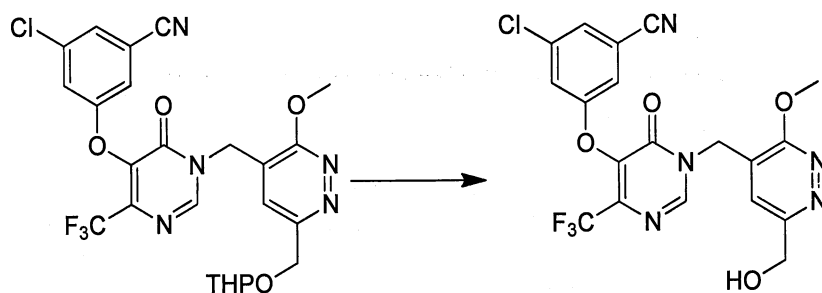


Bổ sung DEAD (0,84g, 4,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (3-metoxý-6-(((tetrahydro-2H-pýran-2-yl)oxy)metyl)pyridazin-4-yl)metanol (0,6g, 2,4mmol), 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropýrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được

mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (0,76g, 2,4mmol) và PPh_3 (1,3g, 4,8mmol) trong diclometan (10,0mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ r.t trong thời gian 1 giờ, được làm nguội bằng nước (10mL) và được chiết bằng diclometan ($20\text{mL} \times 3$). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/ethyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)pyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,2g).

MS (ESI) m/z 552, 554 ($\text{M}+\text{H}^+$)

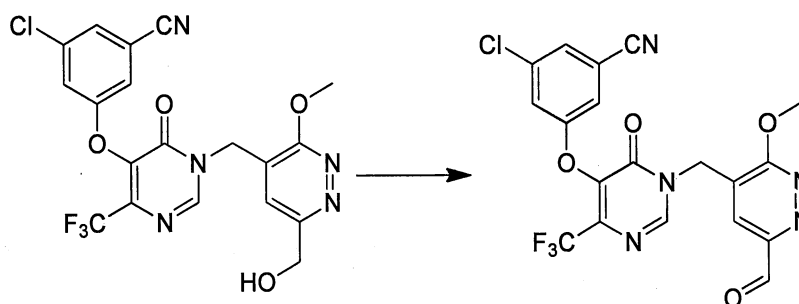
Bước 7: 3-clo-5-((1-((6-(hydroxymetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung HCl/metanol (1N, 10mL) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl) pyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,2g, 2,2mmol) trong metanol (10mL) ở r.t. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và được cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((6-(hydroxymetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,0g).

MS (ESI) m/z 468, 470 ($\text{M}+\text{H}^+$)

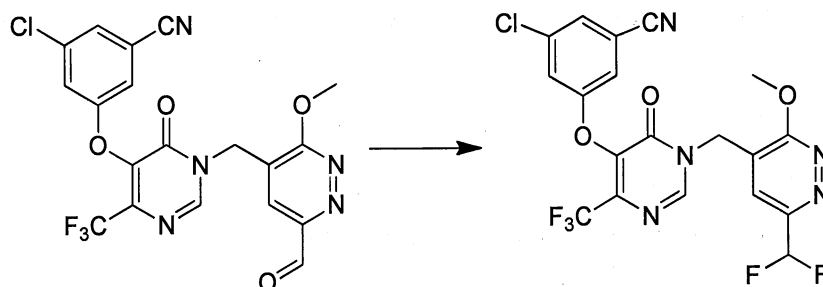
Bước 8: 3-clo-5-((1-((6-formyl-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung Dess-Martin periodinan (1,36g, 3,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((6-(hydroxymetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,0g, 2,1mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ r.t trong thời gian 1 giờ, được làm nguội bằng nước (10mL) và được chiết bằng diclometan (20mL × 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((6-formyl-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril (0,6g).

MS (ESI) m/z 466, 468 (M+H)⁺

Bước 9: 3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

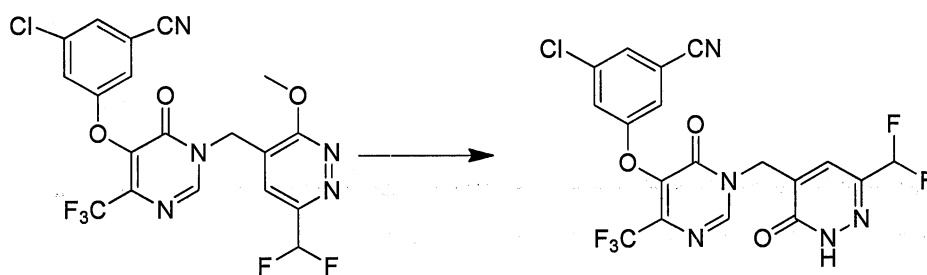


Bổ sung DAST (0,43g, 1,6mmol) ở r.t. vào hỗn hợp được khuấy chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((6-formyl-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (0,14g, 0,3mmol) trong diclometan (5mL), và hỗn hợp được khuấy dưới khí nitơ trong thời gian 16 giờ. Phản ứng được làm

dùng bằng H₂O và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflo metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (90mg).

MS (ESI) m/z 488, 490 (M+H)⁺

Bước 10: 3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin -4-yl)metyl) -6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



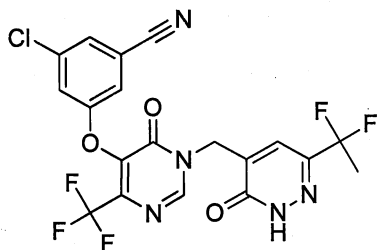
Bổ sung TMSCl (33mg, 0,3mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (90mg, 0,2mmol) và KI (100mg, 0,6mmol) trong axetonitril (3mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ r.t trong thời gian 1 giờ, được làm nguội bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (35mg).

¹HNMR (Metanol-*d*₄, 400 MHz) δ 13,62 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,78 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H).

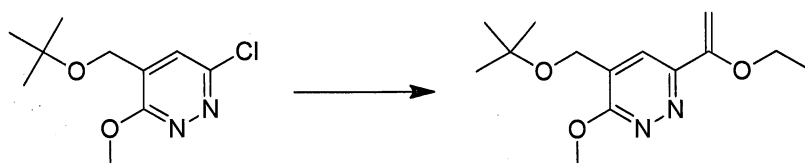
MS (ESI) m/z 474, 476 (M+H)⁺

Ví dụ 129:

3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



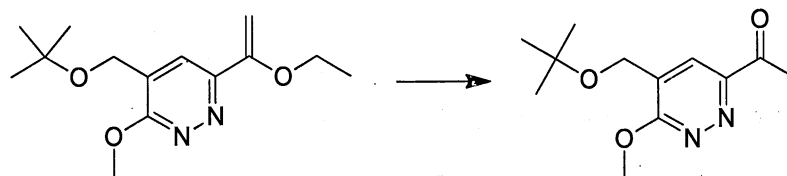
Bước 1: 4-(tert-butoxymetyl)-6-(1-etoxyvinyl)-3-metoxypyridazin



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,6g, 0,57mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 4-(tert-butoxymetyl)-6-clo-3-metoxypyridazin (1g, 5,7mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (6,2g, 17,2mmol) trong toluen (10mL) dưới khí N_2 . Huyền phù màu vàng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm dưới khí nitơ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được đổ vào nước đá, được chiết bằng etyl axetat, và dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 4-(tert-butoxymetyl)-6-(1-etoxyvinyl)-3-metoxypyridazin (400mg).

MS (ESI): m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

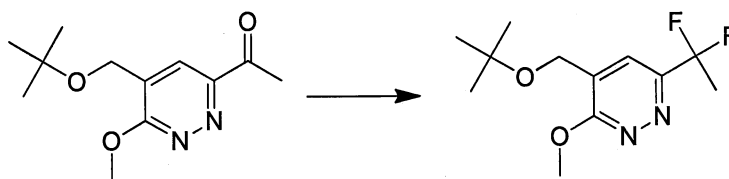
Bước 2: 1-(5-(tert-butoxymetyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)ethanon



Bổ sung HCl/1,4-dioxan (3N, 6mL) vào dung dịch chứa hợp chất 4-(tert-butoxymethyl)-6-(1-etoxyvinyl)-3-metoxypyridazin (400mg, 1,5mmol) trong 1,4-dioxan (6mL), dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra 1-(5-(tert-butoxymethyl)-6-metoxypyridazin-3-yl) ethanon (240mg).

MS (ESI) m/z 239 (M+H)⁺

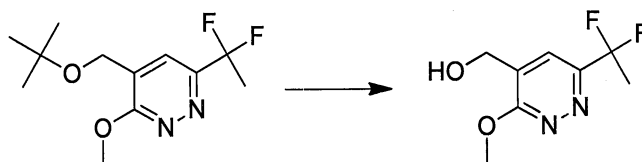
Bước 3: 4-(tert-butoxymethyl)-6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin



Bổ sung DAST (0,8mL, 6,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-(5-(tert-butoxymethyl)-6-metoxypyridazin-3-yl)ethanon (240mg, 1,0mmol) trong diclometan (8mL). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 giờ. LCMS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 4-(tert-butoxymethyl)-6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin (150mg).

MS (ESI) m/z 261 (M+H)⁺

Bước 4: (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol

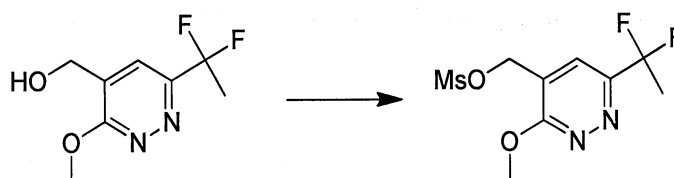


Bổ sung HCl 4N/metanol (3mL) vào dung dịch chứa hợp chất 4-(tert-butoxymethyl)-6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin (150mg, 0,58mmol) trong diclometan (8mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, tiếp đó

được làm nguội bằng nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/ethyl axetat (1:1,5) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (110mg).

MS (ESI) m/z 205 ($M+H$)⁺

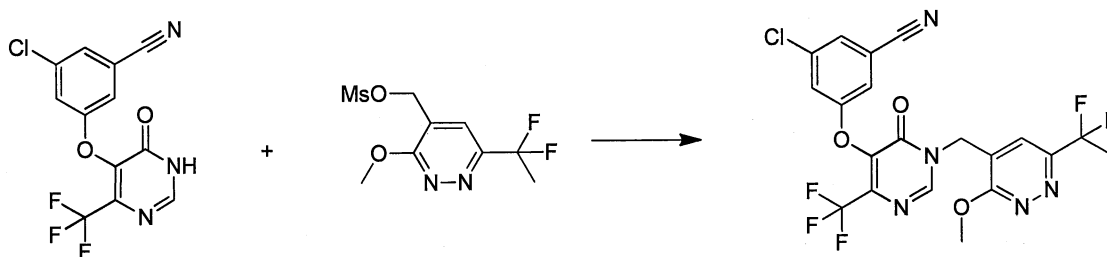
Bước 5: (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl metansulfonat



Bổ sung từng giọt DIPEA (209mg, 1,6mmol) và metansulfonyl clorua (75mg, 0,62mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (110mg, 0,54mmol) trong diclometan (6mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl metansulfonat (120mg).

MS (ESI) m/z 283 ($M+H$)⁺

Bước 6: 3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

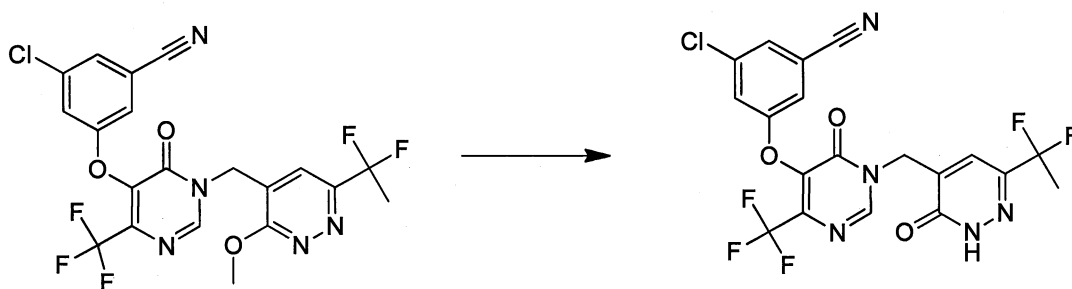


Bổ sung hợp chất 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril vào dung dịch chứa hợp chất (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl metansulfonat (120mg, 0,54mmol) trong DMF (5mL)

(như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (187mg, 0,59mmol), TEA (0,23mL, 1,6mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng với nước, được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (120mg).

MS (ESI) m/z 502, 504 ($M+H$)⁺

Bước 7: 3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

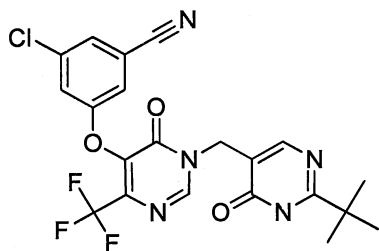


Bổ sung từng giọt TMSCl (51,7mg, 0,48mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (120mg, 0,24mmol) và KI (79,5mg, 0,48mmol) trong axetonitril (4mL) ở r.t. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng MeOH và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (35mg).

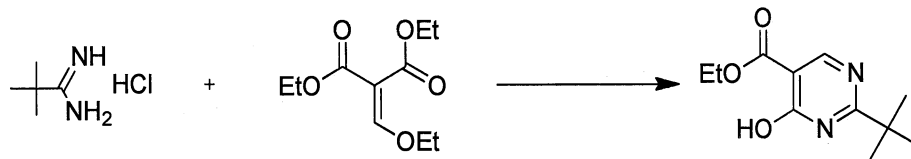
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 13,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,67-7,72 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 1,85-1,90 (m, 3H).

MS (ESI): m/z 488, 490 ($M+H$)⁺

Ví dụ 130: 3-(((1-((2-(tert-butyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril



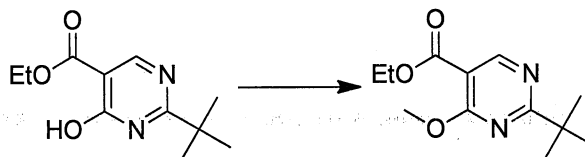
Bước 1: etyl 2-(tert-butyl)-4-hydroxypyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung EtONa được điều chế mới (1,0g, 14,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất pivalimidamit hydroclorua (2,0g, 14,8mmol) trong etanol (30mL) ở r.t. Sau khi khuấy ở r.t. trong thời gian 20 phút, diethyl 2-(etoxymetylen)malonat (3,2g, 14,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 18 giờ nữa. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và 30mL nước được bổ sung vào cạn. Hỗn hợp tiếp đó được axit hóa đến độ pH = 5 bằng AcOH. Kết tủa được thu bằng cách lọc và được sấy khô để tạo ra hợp chất etyl 2-(tert-butyl)-4-hydroxypyrimidin-5-carboxylat (1,5g).

MS (ESI): m/z 225 (M+H)⁺

Bước 2: etyl 2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-carboxylat

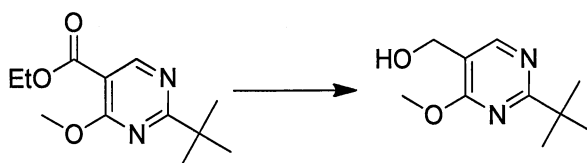


Hỗn hợp chứa hợp chất etyl 2-(tert-butyl)-4-hydroxypyrimidin-5-carboxylat (900mg, 4mmol), CH₃I (852mg, 6,0mmol) và kali cacbonat (1,1g, 8mmol) trong

DMF (10mL) được khuấy ở r.t. trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng ethyl axetat (20mL × 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/ethyl axetat (5:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất ethyl 2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-carboxylat (800mg).

MS (ESI): m/z 239 (M+H)⁺

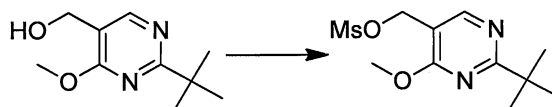
Bước 3: (2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol



Bổ sung LiAlH₄ (383mg, 10,08mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ethyl 2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-carboxylat (800mg, 3,36mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ -40°C. Tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 0,3mL nước và hỗn hợp được sấy khô trực tiếp trên natri sulfat. Tiếp đó hỗn hợp được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/ethyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) (2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)methanol (300mg).

MS (ESI) m/z 197 (M+H)⁺

Bước 4: (2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)metyl metansulfonat

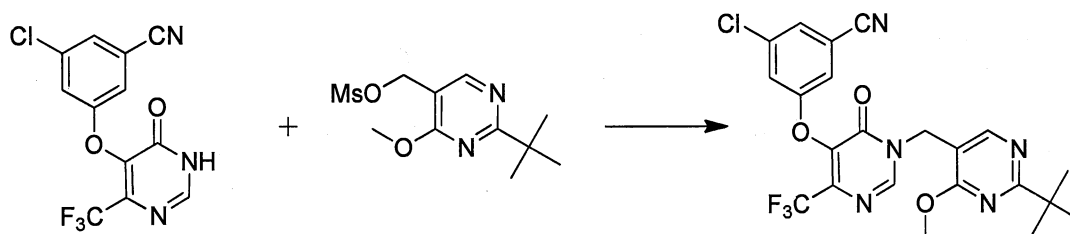


Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (150mg, 1,32mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)methanol (130mg, 0,66mmol) và DIPEA (128mg, 0,99mmol) trong diclometan (5mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ nữa. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (10mL) và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat, được lọc

và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất (2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl metansulfonat (300mg) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 275 ($M+H$)⁺

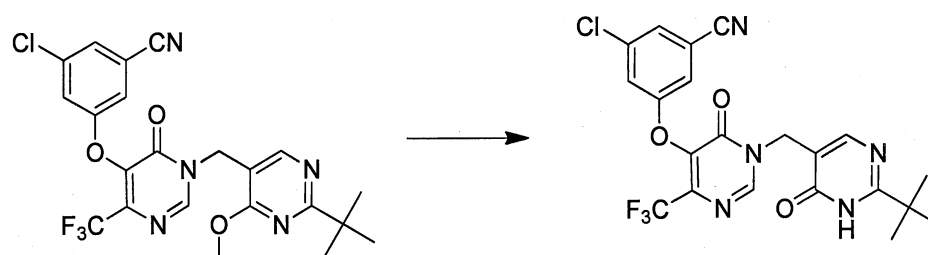
Bước 5: 3-((1-((2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril



Hỗn hợp chứa hợp chất (2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl metansulfonat (150mg sản phẩm thô), 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (80mg, 0,25mmol), LiBr (44mg, 0,508mmol) và kali cacbonat (70mg, 0,508mmol) trong DMF (6mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (20mL × 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 3-((1-((2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (100mg).

MS (ESI) m/z 494, 496 ($M+H$)⁺

Bước 6: 3-((1-((2-(tert-butyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril



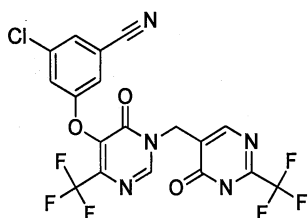
Bổ sung từng giọt TMSCl (78mg, 0,72mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-((1-((2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (100mg sản phẩm thô) và KI (120mg, 0,72mmol) trong axetonitril (6mL), ở r.t. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng metanol và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-((1-((2-(tert-butyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril (65mg).

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 1,23 (s, 9H).

MS (ESI): m/z 480, 482 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 131:

3-clo-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmethyl)-4-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril



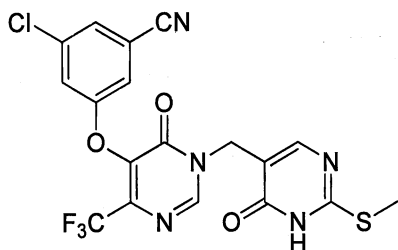
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng các Bước từ 3 đến 6 dưới đây của Ví dụ 130 và sử dụng hợp chất etyl-4-metoxi-2-(triflometyl)pyrimidin-5-carboxylat tương ứng trong Bước 3 thay thế cho hợp chất (2-(tert-butyl)-4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol.

MS (ESI) m/z 492, 494

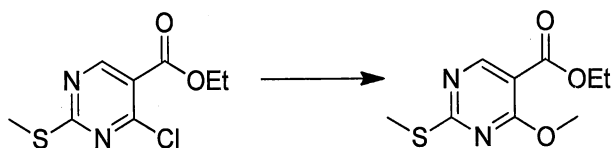
^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (t, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,66 (q, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H).

Ví dụ 132:

3-clo-5-((1-((2-(metylthio)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



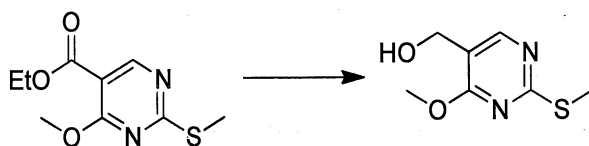
Bước 1: etyl 4-metoxý-2-(metylthio)pyrimidin-5-carboxylat



Bổ sung từng phần MeONa (14g, 258mmol) vào dung dịch chứa hợp chất etyl 4-clo-2-(metylthio)pyrimidin-5-carboxylat (20 g, 86mmol) trong metanol (300mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được pha loãng với nước (500mL), được chiết bằng EtOAc (500mL x 2), lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 10:1 đến 6:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất etyl 4-metoxý-2-(metylthio)pyrimidin-5-carboxylat (10g).

MS (ESI) m/z 229 (M+H)⁺

Bước 2: (4-metoxý-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)metanol



Bổ sung từng phần LiAlH₄ (4,5g, 118mmol) vào dung dịch chứa hợp chất etyl 4-metoxý-2-(metylthio) pyrimidin-5-carboxylat (9g, 39,4mmol) trong THF (200mL) ở nhiệt độ -40°C trong thời gian 30 phút. Phản ứng được làm dừng bằng cách bỏ

sung nước (150mL) và được chiết bằng etyl axetat (100mL × 2). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, lọc và dung môi được bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp thô, mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất (4-metoxi-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)metanol (2,5g).

MS (ESI) m/z 187 ($M+H$)⁺

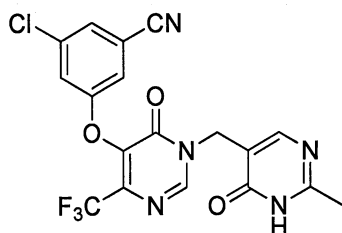
Hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó được điều chế từ hợp chất trung gian ở trên bằng các quy trình tương tự dưới đây trong các Bước 2 và 3 trong Ví dụ 4.

MS (ESI) m/z 470, 472 ($M+H$)⁺

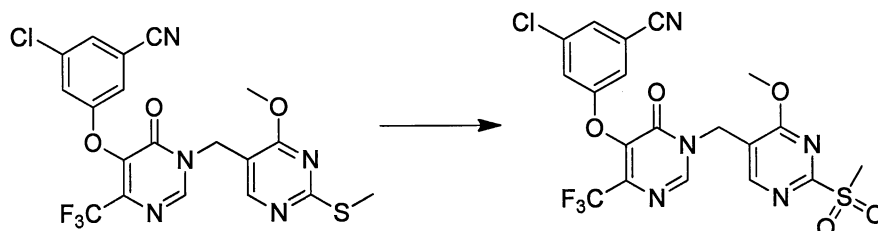
¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ví dụ 133:

3-clo-5-((1-((2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflo metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((4-metoxi-2-(metylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

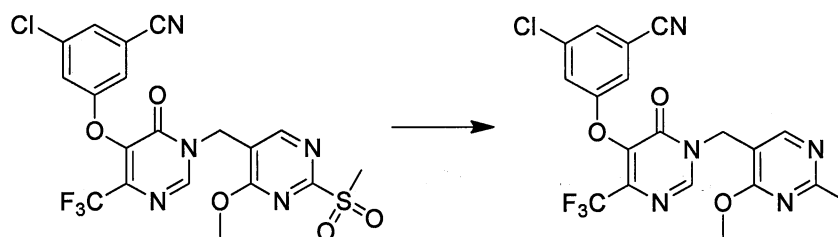


Bổ sung m-CPBA (3,3g, 19,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((4-metoxi-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-

dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (3,0g, 6,39mmol) trong 50mL CH_2Cl_2 và được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM, được rửa bằng NaOH (0,5 N, 50mL), nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((4-metoxo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,3g).

MS (ESI) m/z 516, 518 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Bước 2: 3-clo-5-((1-((4-metoxo-2-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung từng giọt MeMgBr 3M trong dietyl ete (0,2mL, 0,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((4-metoxo-2-(metylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200mg, 0,38mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Tiếp đó phản ứng được làm dừng bằng nước, được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1,5) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((4-metoxo-2-metylpyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (64mg). MS (ESI) m/z 452, 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

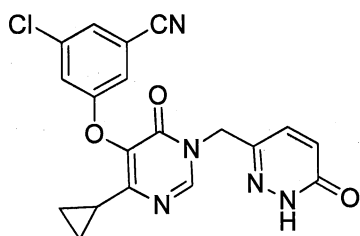
Hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó được điều chế từ hợp chất trung gian bằng quy trình tương tự dưới đây với Bước 3 trong Ví dụ 7.

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,72 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

MS (ESI) m/z 438, 440 ($M+H$)⁺

Ví dụ 134:

3-clo-5-((4-xyclopropyl-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



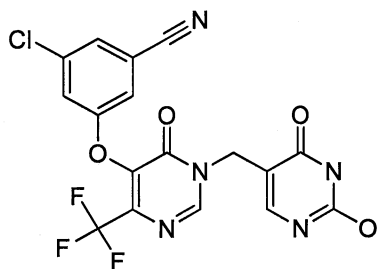
Bằng các quy trình tương tự dưới đây với các Bước 3 và 4 trong Ví dụ 13 và sử dụng pyrimidinon thích hợp thay thế cho hợp chất 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril, hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế.

MS (ESI) m/z 395, 396 ($M+H$)⁺

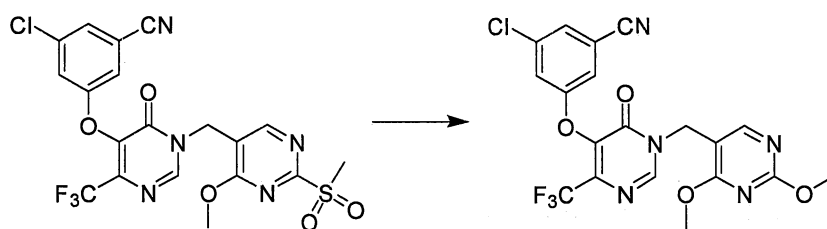
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 12,99 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,32-1,22 (m, 1H), 1,06-0,83 (m, 4H).

Ví dụ 135:

3-clo-5-((1-((2-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-[1-(2,4-dimetoxy-pyrimidin-5-ylmetyl)-6-oxo-4- triflometyl- 1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril



Bổ sung NaOMe (150mg, 2,7mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((4-methoxy-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200mg, 0,38mmol) trong THF (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 1,5 giờ. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước, được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1,5) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-[1-(2,4-dimethoxy -pyrimidin-5-yl)methyl]-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril (45mg).

MS (ESI) m/z 468, 470 ($M+H$)⁺

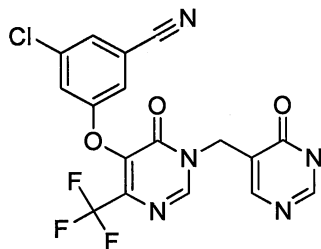
Hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian nêu trên và quy trình dưới đây tương tự với quy trình được đưa ra trong Bước 3 của Ví dụ 7.

¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,24 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,69 (s, 2H).

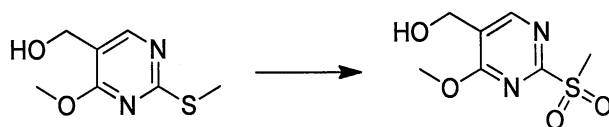
MS (ESI) m/z 440, 442 ($M+H$)⁺

Ví dụ 136:

3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



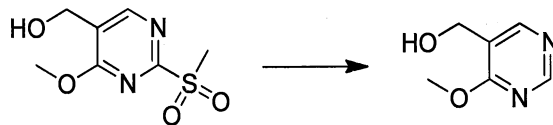
Bước 1: (4-metoxý-2-(metylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)metanol



Bổ sung m-CPBA (2,8g, 16,04mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất (4-metoxý-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)metanol (1,0g, 5,35mmol) trong 30mL diclometan khô. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng NaOH (0,5N, 50mL), nước và dung dịch Na₂SO₃ trong nước, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (etyl axetat làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất (4-metoxý-2-(metylsulfonyl) pyrimidin-5-yl)metanol (240mg).

MS (ESI) m/z 219 (M+H)⁺

Bước 2: (4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol



Bổ sung NaBH₄ (61mg, 1,59mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (4-metoxý-2-(metylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)metanol (174mg, 0,79mmol) trong 10mL etanol khô và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 50 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước, được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ liên kết được

sấy khô, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (etyl axetat làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất (4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol (60mg).

MS (ESI) m/z 141 ($M+H$)⁺

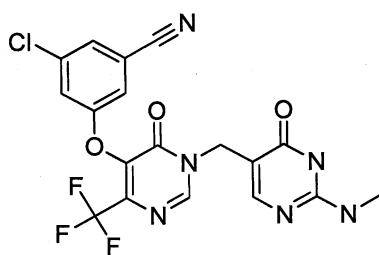
Hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó được điều chế từ hợp chất trung gian nêu trên, (4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol, bằng cách sử dụng các quy trình dưới đây tương tự với các quy trình trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ 4.

¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,73 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,87 (s, 2H).

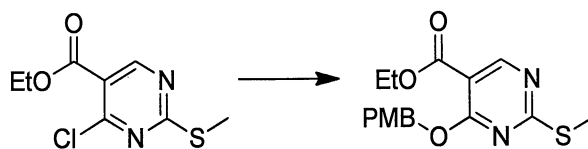
MS (ESI) m/z 424, 426 ($M+H$)⁺

Ví dụ 137:

3-clo-5-((1-((2-(methylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: etyl 4-((4-metoxybenzyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-carboxylat

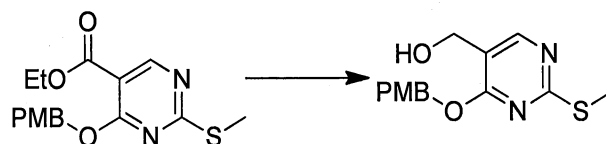


Bổ sung từng phần PMBONa (545g, 343mmol) vào dung dịch chứa hợp chất etyl 4-clo-2-(methylthio)pyrimidin-5-carboxylat (40g, 172mmol) trong THF (600mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước (500mL) và được chiết bằng etyl axetat (500mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và

phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat (từ 10:1 đến 5:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất etyl 4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-carboxylat (20g).

MS (ESI) m/z 335 (M+H)⁺

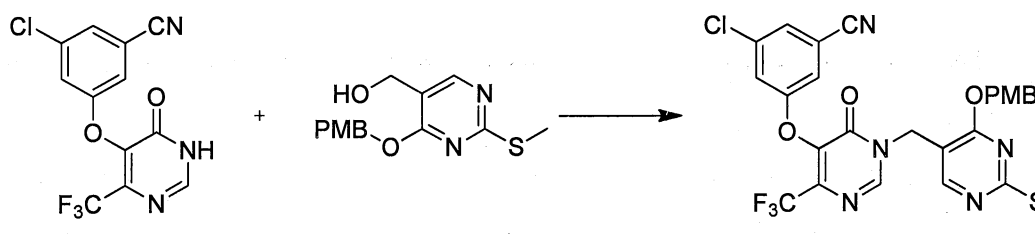
Bước 2: (4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)metanol



Bổ sung từng phần LiAlH₄ (7,14g, 188mmol) vào dung dịch chứa hợp chất etyl 4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-carboxylat (21g, 62,7mmol) trong THF (500mL) ở nhiệt độ -40°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 45 phút, được làm nguội bằng nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (500mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất (4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)methanol (7,5g).

MS (ESI) m/z 293 (M+H)⁺

Bước 3: 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflormetyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

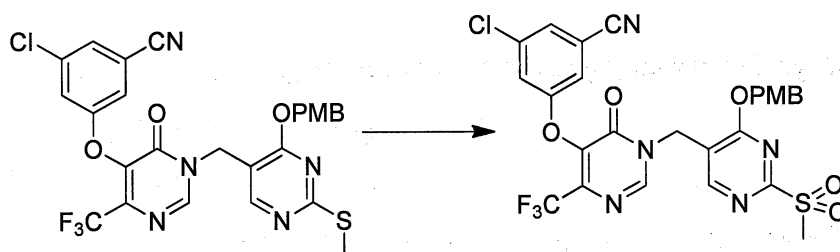


Bổ sung DEAD (5,0g, 28,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)methanol (4,0g, 14,4mmol), 3-clo-5-(6-oxo-4-triflormetyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy)-benzonitril (như được mô tả

trong Bước 5 của Ví dụ 1) (5,0g, 15,9mmol) và triphenylphosphin (7,5g, 28,8mmol) trong 150mL diclometan khan ở nhiệt độ -40°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat (từ 10:1 đến 5:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (8,8g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 590, 592 ($\text{M}+\text{H}^+$)

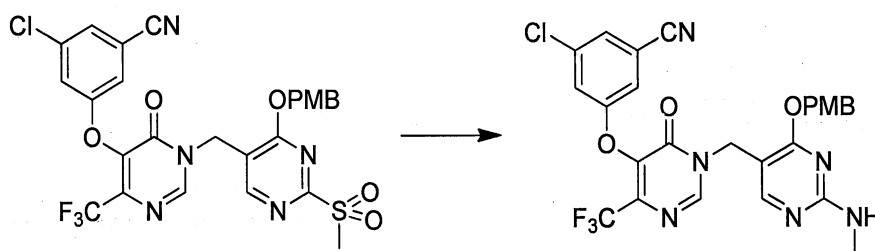
Bước 4: 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung m-CPBA (3,5g, 20,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (4,0g, 6,78mmol) trong 100mL diclometan. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng NaOH (0,5N, 100mL), nước, dung dịch Na_2SO_3 trong nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (3,0g).

MS (ESI) m/z 622, 624 ($\text{M}+\text{H}^+$)

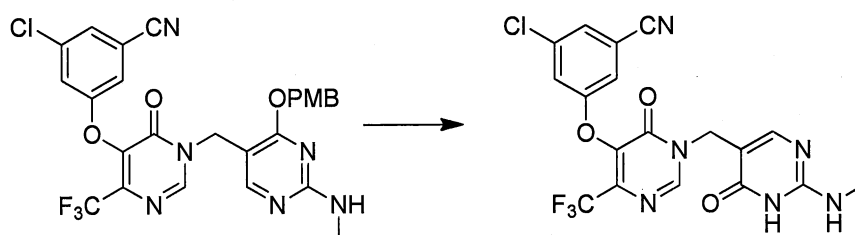
Bước 5: 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung MeNH₂ 2M trong metanol (0,7mL, 1,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylsulfonyl) pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200mg, 0,32mmol) trong THF (5mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 36 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (70mg).

MS (ESI) m/z 573, 575 (M+H)⁺

Bước 6: 3-clo-5-((1-((2-(methylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

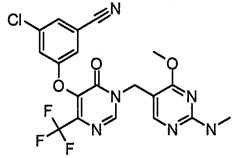


Bổ sung CAN (143mg, 0,26mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (50mg, 0,08mmol) trong dung môi hỗn hợp chứa axetonitril (15mL) và H₂O (7mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((2-(methylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (12mg).

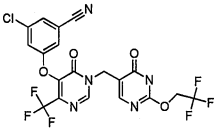
^1H NMR (Metanol- d_4 , 400MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,98 (s, 3H).

MS (ESI) m/z 453, 455 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

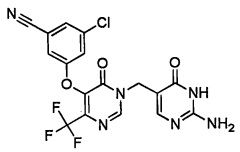
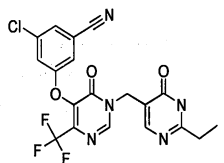
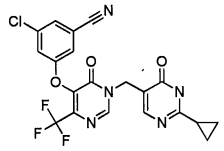
Bằng các quy trình dưới đây tương tự với các quy trình trong các Bước từ 1 đến 5 của Ví dụ 137 và sử dụng natri metoxit trong metanol trong Bước 1 thay thế cho PMBONa trong THF, hợp chất dưới đây cũng được tổng hợp và được mô tả như được chỉ ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ / NMR
138		3-clo-5-(((1-((4-methoxy-2-(methylamino)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 467, 469 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,58 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50-7,53 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

Bắt đầu với hợp chất 3-clo-5-((1-((4-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin-5-yl) methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril, các ví dụ từ 139 đến 145 trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các Bước 5 và 6 của Ví dụ 137.

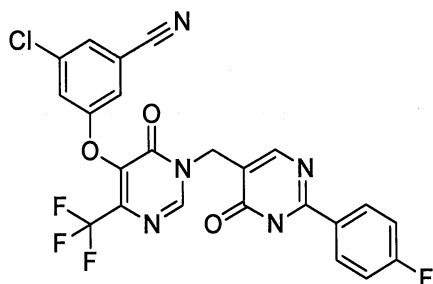
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ / NMR
139		3-clo-5-{6-oxo-1-[6-oxo-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,6-dihydropyrimidin-5-ylmethyl]-4-trifluoromethyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy}-benzonitril	MS (ESI) m/z 522, 524 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,02 (q, J =

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
			8,4 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H).
140		3-clo-5-{1-[2-(4-fluorophenoxy)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmethyl]-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy}-benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13,16 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,67 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 7,23-7,27 (m, 4H), 4,84 (s, 2H).
141		3-clo-5-[1-(2-dimethylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-oxo-4-trifluoromethyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 467, 469 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,70 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,97 (s, 6H).
142		3-clo-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-pyrazol-1-yl)-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmethyl)-4-trifluoromethyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 490, 492 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,91-8,11 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,90 (s, 2H).

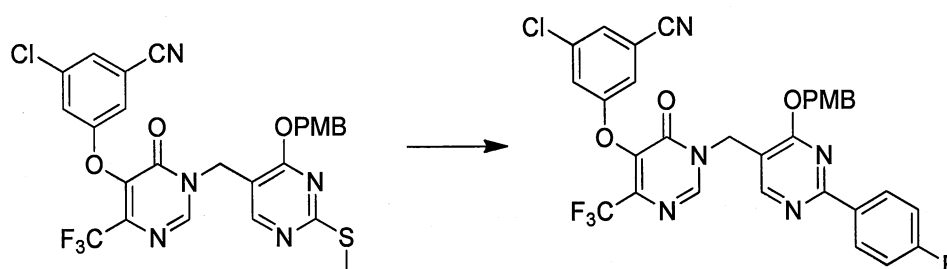
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
143		3-((1-((2-amino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 439, 441 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,76 (s, 2H).
144		3-clo-5-((1-((2-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 452, 454 ¹ H NMR: (Metanol- <i>d</i> ₄ , 400MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,82 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H).
145		3-clo-5-((1-((2-cyclopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 464, 466 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8,72 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 1,82-1,87 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 4H).

Ví dụ 146:

3-clo-5-((1-((2-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((2-(4-flophenyl)-4-((4-metoxýbenzyl)oxy)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((2-(4-flophenyl)-4-((4-metoxýbenzyl)oxy)-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200mg, 0,33mmol), axit (4-flophenyl)boronic (50mg, 0,33mmol), CuTC (129mg, 0,67mmol) và Pd(PPh₃)₄ (40mg, 0,03mmol) trong THF (20mL) được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 90°C dưới khí nitơ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((2-(4-flophenyl)-4-((4-metoxýbenzyl)oxy)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (120mg).

MS (ESI) m/z 638, 640 (M+H)⁺

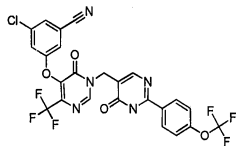
Hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó được điều chế từ hợp chất trung gian nêu trên bằng quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 6 của Ví dụ 137.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,03-8,11 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 518, 520 ($M+H$) $^+$

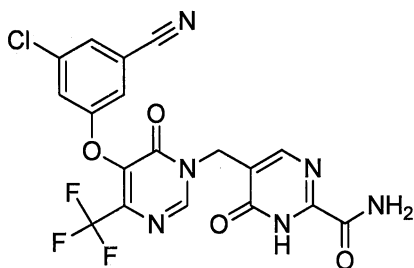
Bằng cách thay thế axit boronic thích hợp trong Bước 1, các Ví dụ từ 147 đến 153 trong bảng dưới đây được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 146

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS ($M+H$) $^+$ / NMR
147		3-clo-5-(((1-((2-(2-fluorophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 518, 520 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,29-7,36 (m, 2H), 4,91 (s, 2H).
148		3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-2-(1H-pyrazol-5-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 490, 492 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,77 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,87 (s, 2H).
149		3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 500, 502 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s,

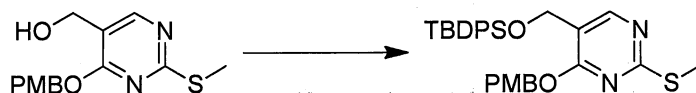
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS (M+H) ⁺ / NMR
		dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	8,16 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 3H), 4,94 (s, 2H).
153		3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-5-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 584, 586 ¹ H NMR: (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ8,81 (s, 1H), 8,18-8,20 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H).

Ví dụ 154:

5-(((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-carboxamit



Bước 1: 5-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)metyl)-4-((4-metoxymetyl)oxy)-2-(metylthio) pyrimidin

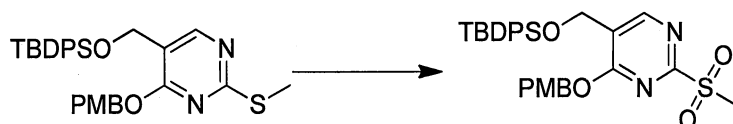


Hỗn hợp của hợp chất (4-(((4-metoxymetyl)oxy)-2-(metylthio)pyrimidin-5-yl)metyl)metanol (4,33g, 14,8mol), TBDPSCl (4,47g, 16,3mol) và imidazol (2,02g, 29,7mol) trong THF (450mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 100mL H₂O và được chiết bằng etyl axetat

(200mL×3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin (8g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 531 (M+H)⁺.

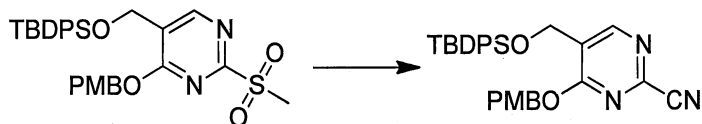
Bước 2: 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin



Hỗn hợp của hợp chất 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin (3g, 5,65mmol) và m-CPBA (3,90g, 22,6mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 100mL Na₂SO₃ và được chiết bằng diclometan (20mL×3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng dung dịch NaHCO₃, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm mong muốn 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin (2,95g).

MS (ESI) m/z 563 (M+H)⁺

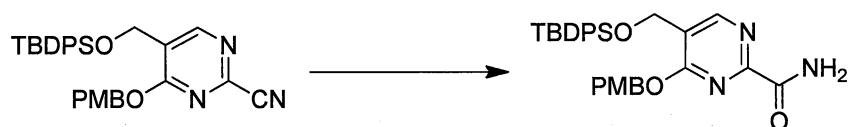
Bước 3: 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carbonitril



Bổ sung KCN (0,37g, 5,76mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)-2-(methylsulfonyl)pyrimidin (2,95g, 5,24mmol) trong DMSO (50mL). Tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 16 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được

pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 , được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 5:1 đến 3:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 5-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy) methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carbonitril (1,95g). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,74 (s, 1H), 7,59-7,61 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 8H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,05 (s, 9H). MS (ESI) m/z 510 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

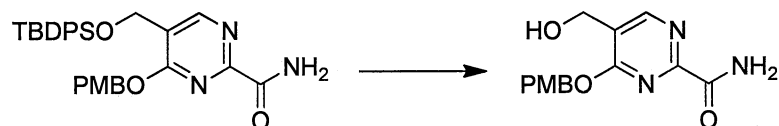
Bước 4: 5-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carboxamit



Bổ sung H_2O_2 (30% trọng lượng trong H_2O) (106mg, 2,94mmol) và NaOH (71mg, 1,76mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carbonitril (0,3g, 0,59mmol) trong THF/ H_2O (3mL/3mL). Tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat (100mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 , được sấy khô trên magie sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm mong muốn 5-(((tert-butyl diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carboxamit (280mg).

MS (ESI) m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

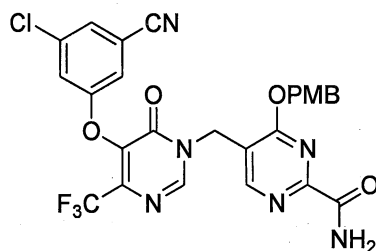
Bước 5: 5-(hydroxymethyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carboxamit



Bổ sung TBAF (0,69g, 2,65mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy) pyrimidin-2-carboxamit (0,28g, 0,53mmol) trong THF (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch được pha loãng bằng ethyl axetat (50mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng HCl loãng, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 5-(hydroxymethyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carboxamit (96mg).

MS (ESI) m/z 290 ($M+H$)⁺.

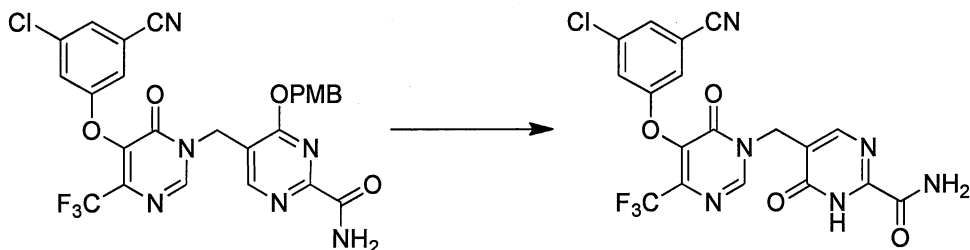
Bước 6: 5-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carboxamit



Hợp chất trung gian nêu trên được điều chế từ hợp chất 5-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(1-etoxyvinyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin theo quy trình tương tự với quy trình trong Bước 2 của Ví dụ 4.

MS (ESI) m/z 587, 589 ($M+H$)⁺

Bước 7: 5-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-carboxamit



Bổ sung dung dịch HCl/metanol (2mL, 4M) vào dung dịch chứa hợp chất 5-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-4-((4-

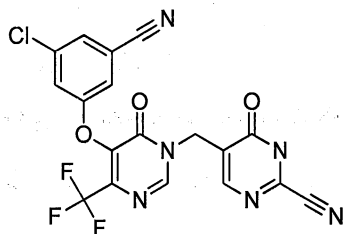
metoxybenzyl)oxy)pyrimidin-2-carboxamit (120mg, 0,20mmol) trong 1,4-dioxan (2mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn 5-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-carboxamit (37mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 467, 469 ($M+H$) $^+$

Ví dụ 155:

5-(((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-carbonitril



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế từ hợp chất 5-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)metyl)-4-(((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-2-carbonitril (Bước 3 của Ví dụ 154) bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với quy trình trong các Bước từ 5 đến 7 của Ví dụ 154.

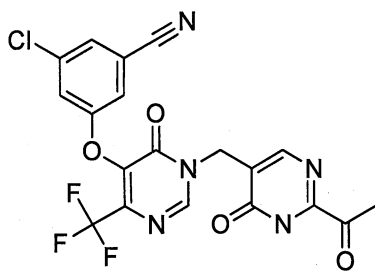
MS (ESI) m/z 449, 451 ($M+H$) $^+$

^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400MHz)

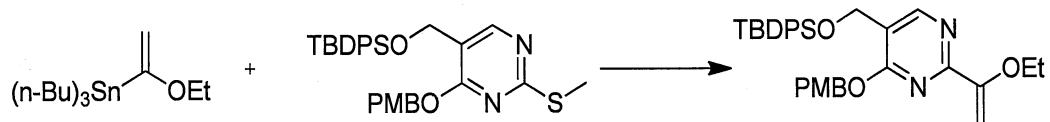
δ 8,73 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H).

Ví dụ 156:

3-(((1-((2-axetyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril



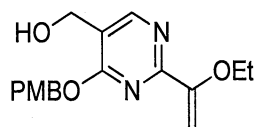
Bước 1: 5-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(1-ethoxyvinyl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)pyrimidin



Bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,22g, 0,19mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-(methylthio)pyrimidin (1g, 1,89mmol), tributyl(1-ethoxyvinyl)stanan (1,5g, 4,15mmol) và $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0,87g, 4,15mmol) trong THF (15mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ dưới khí nitơ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được bổ sung nước (10mL), và được chiết bằng etyl axetat (10mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (10:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 5-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(1-ethoxyvinyl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)pyrimidin (0,63g) có dạng chất rắn màu vàng sáng.

MS (ESI) m/z 528 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

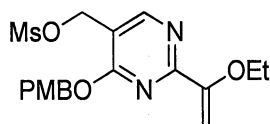
Bước 2: (2-(1-ethoxyvinyl)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)pyrimidin-5-yl)methanol



Hợp chất trung gian nêu trên được điều chế từ hợp chất 5-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(1-ethoxyvinyl)-4-((4-

metoxybenzyl)oxy)pyrimidin bằng quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 5 của Ví dụ 154.

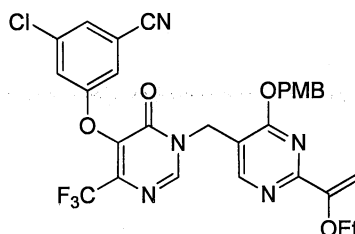
Bước 3: (2-(1-etoxyvinyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-5-yl)methyl metansulfonat



Hợp chất trung gian nêu trên được điều chế từ hợp chất (2-(1-etoxyvinyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-5-yl) metanol bằng quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 1 của Ví dụ 2.

MS (ESI) m/z 275 ($M+H$)⁺

Bước 4: 3-clo-5-((1-((2-(1-etoxyvinyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hợp chất trung gian nêu trên được điều chế từ hợp chất (2-(1-etoxyvinyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-5-yl)methyl metansulfonat bằng quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 2 của Ví dụ 2.

MS (ESI) m/z 614, 616 ($M+H$)⁺

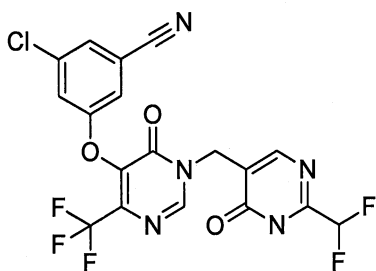
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế từ hợp chất 3-clo-5-((1-((2-(1-etoxyvinyl)-4-((4-metoxymethyl)oxy)pyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril bằng quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 7 của Ví dụ 154.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

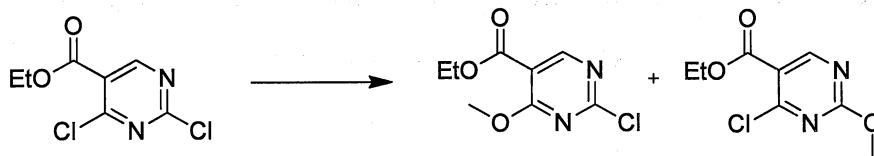
MS (ESI): m/z 466, 468 ($M+H$) $^+$

Ví dụ 157:

3-clo-5-((1-((2-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



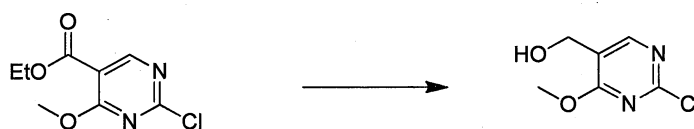
Bước 1: etyl 2-clo-4-metoxypyrimidin-5-carboxylat



Hỗn hợp chứa etyl 2,4-dicloropyrimidin-5-carboxylat (20g, 91mmol) và MeONa (9,8g, 182mmol) trong metanol (200mL) được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm và tiếp đó bổ sung 200mL nước vào. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat (100mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 100:1 đến 20:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hỗn hợp 1:1 của etyl 2-clo-4-metoxypyrimidin-5-carboxylat và etyl 4-clo-2-metoxypyrimidin-5-carboxylat (12g).

MS (ESI) m/z 217, 219 ($M+H$) $^+$

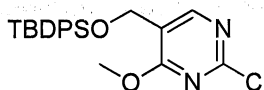
Bước 2: (2-clo-4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol



Bổ sung từng giọt DIBAL-H (55mmol, 55mL, 1,0M) vào dung dịch chứa hợp chất ethyl 2-clo-4-metoxypyrimidin-5-carboxylat và ethyl 4-clo-2-metoxypyrimidin-5-carboxylat (6g, 27,8mmol) trong THF (60mL) ở nhiệt độ -78°C dưới khí nitơ, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút. Nhiệt độ được cho phép tăng lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục trong thời gian 4 giờ nữa. Dung dịch được làm nguội bằng kali cacbonat trong nước (150mL) và được chiết bằng ethyl axetat (300mL $\times$ 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/ethyl axetat (từ 10:1 đến 2:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất (2-clo-4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol (1,8g).

MS (ESI) m/z 175, 177 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

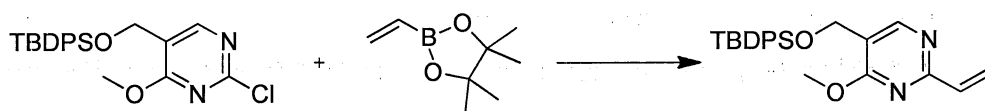
Bước 3: 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-clo-4-metoxypyrimidin



Hợp chất trung gian nêu trên được điều chế từ hợp chất (2-clo-4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol bằng quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 1 trong Ví dụ 154.

MS (ESI) m/z 413, 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$

Bước 4: 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-4-methoxy-2-vinylpyrimidin

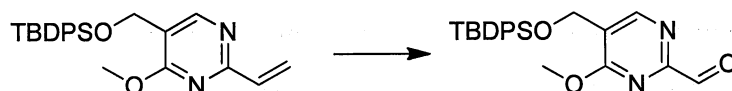


Bổ sung hợp chất 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl -1,3,2-dioxabolan (0,66g, 4,37mmol), Pd(dppf)Cl₂ (270mg, 0,36mmol) và kali cacbonat (1,12g, 7,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-clo-4-metoxypyrimidin (1,5g, 3,64mmol) trong 1,4-dioxan/H₂O (5mL /1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được làm nguội bằng nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (20mL × 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 5-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-methoxy-2-vinylpyrimidin (1,12g).

MS (ESI) m/z 405 ($M+H$)⁺

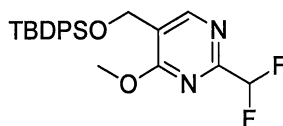
Bước 5: 5-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-methoxypyrimidin-2-carbaldehyt



Sục khí O₃ (khí) vào dung dịch chứa hợp chất 5-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-methoxy-2-vinylpyrimidin (2,63g, 6,51mmol) trong diclometan/metanol (120mL/40mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi dung dịch chuyển sang màu xanh da trời, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 10 phút. N₂ được sục để khử khí O₃. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung Me₂S và hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 100:1 đến 10:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 5-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-methoxypyrimidin-2-carbaldehyt (1,8g).

MS (ESI) m/z 407 ($M+H$)⁺

Bước 6: 5-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-2-(difluoromethyl)-4-methoxypyrimidin



Hợp chất trung gian nêu trên được điều chế từ hợp chất 5-(((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)methyl)-4-methoxypyrimidin-2-carbaldehyt bằng quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 9 của Ví dụ 144.

MS (ESI) m/z 429 ($M+H$)⁺.

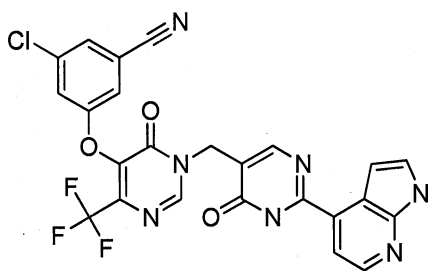
Hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó được điều chế từ hợp chất trung gian nêu trên bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với Bước 5 của Ví dụ 154, sau đó là các Bước từ 1 đến 2 của Ví dụ 2 và Bước 10 của Ví dụ 128.

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,71 (t, $J=13,2$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

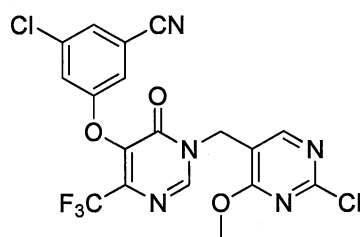
MS (ESI) m/z 474, 476 ($M+H$) $^+$

Ví dụ 158:

3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-2-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-4-(triflormethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



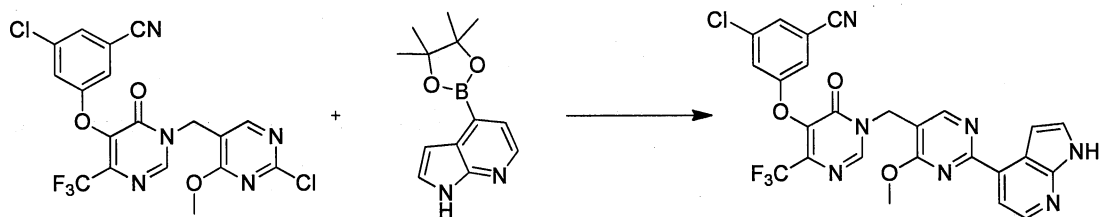
Bước 1: 3-clo-5-((1-((2-clo-4-metoxypyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflormetyl) - 1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hợp chất trung gian nêu trên được điều chế từ hợp chất (2-clo-4-metoxypyrimidin-5-yl)metanol và 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflormetyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril theo quy trình được đưa ra trong Bước 2 của Ví dụ 5.

MS (ESI) m/z 472, 473, 474 ($M+H$) $^+$

Bước 2: 3-clo-5-((1-((4-metoxi-2-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (24mg, 0,033mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((2-clo-4-metoxypyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (155mg, 0,328mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (88mg, 0,361mmol) và kali cacbonat (91mg, 0,657mmol) trong 1,4-dioxan / H₂O (6,3mL, V / V = 20:1). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ dưới khí nitơ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được bổ sung nước (10mL), và được chiết bằng etyl axetat (10mL × 3). Dịch chiết hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((4-metoxi-2-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin -4-yl)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (181mg).

MS (ESI) *m/z* 554, 556 (M+H)⁺

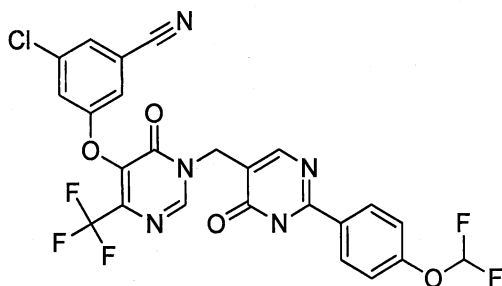
Hợp chất trung gian nêu trên được sử dụng để điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này bằng quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 3 của Ví dụ 7.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,63 (t, *J* = 2,8 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,00 (s, 2H).

MS (ESI): *m/z* 540, 542 (M+H)⁺

Ví dụ 159:

3-clo-5-((1-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



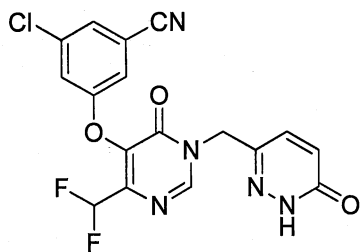
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 158

MS (ESI) m/z 566, 568

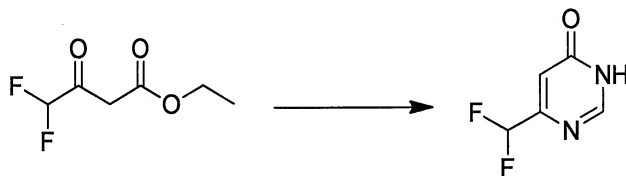
^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,11-8,13 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (t, $J = 73,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,93 (s, 2H).

Ví dụ 160:

3-clo-5-((4-(diflometyl)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 6-(diflometyl)pyrimidin-4(3H)-on

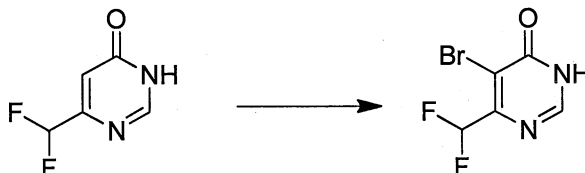


Hỗn hợp chứa natri (2,91g, 126,5mmol) trong metanol (70mL) được khuấy ở r.t. trong thời gian 30 phút, tiếp đó formamidin axetat (6,3g, 60mmol) và etyl 4,4-diflo-3-oxobutanoat (5,0g, 30,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được axit hóa bằng HCl đến độ pH = 6 và được chiết bằng etyl axetat (200mL×5). Lóp hữu cơ liên kết

được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 6-(diflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (4,0g).

MS (ESI): m/z 147 (M+H)⁺

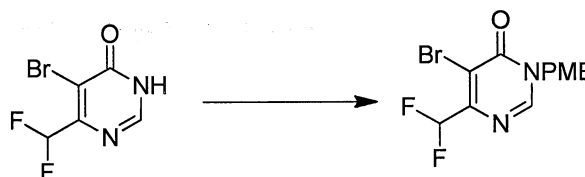
Bước 2: 6-(diflometyl)pyrimidin-4(3H)-on



Bổ sung Br₂ (3,3g, 20,5mmol) dưới khí nitơ vào hỗn hợp chứa hợp chất 6-(diflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (2,0g, 13,7mmol) và AcOK (4,0g, 41,4mmol) trong axit axetic (20mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Tiếp đó hỗn hợp được đổ vào nước đá và kết tủa được thu bằng cách lọc tạo ra hợp chất 5-brom-6-(diflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (1,1g).

MS (ESI): m/z 225, 227 (M+H)⁺

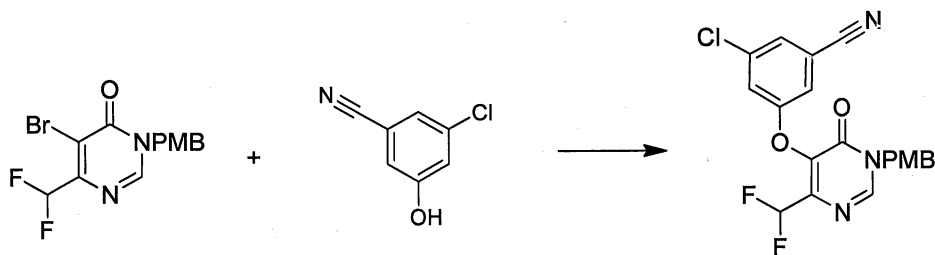
Bước 3: 5-brom-6-(diflometyl)-3-(4-metoxibenzyl)pyrimidin-4(3H)-on



Hỗn hợp chứa 5-brom-6-(diflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (1,01g, 4,49mmol), PMBCl (735mg, 4,71mmol), kali cacbonat (1,24g, 8,98mmol) trong DMF (10mL) được khuấy ở r.t trong thời gian 4 giờ dưới khí nitơ. 15mL nước được bổ sung vào và kết tủa được thu bằng cách lọc tạo ra hợp chất 5-brom-6-(diflometyl)-3-(4-metoxibenzyl)pyrimidin-4(3H)-on (700mg).

MS (ESI): m/z 345, 347 (M+H)⁺

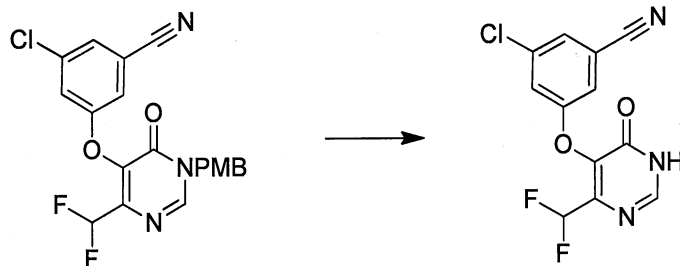
Bước 4: 3-clo-5-((4-(diflometyl)-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp chứa 3-chloro-5-hydroxybenzonitril (1,57 g, 11,6mmol), 5-brom-6-(diflometyl)-3-(4-metoxibenzyl)pyrimidin-4(3H)-on (2,0 g, 5,81mmol) và t-BuOK (1,43 g, 12,8mmol) trong NMP (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng bằng 20mL nước và được chiết bằng ethyl axetat (100mL×3). Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó metanol (10mL) được bổ sung vào và kết tủa được thu bằng cách lọc để tạo ra hợp chất 3-chloro-5-((4-(difluoromethyl)-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,0 g).

MS (ESI): m/z 418, 420 (M+H)⁺

Bước 5: 3-chloro-5-((4-(difluoromethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Dung dịch chứa hợp chất 3-chloro-5-((4-(difluoromethyl)-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (400mg, 0,96mmol) trong TFA (5mL) được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 10 phút. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Tiếp đó metanol (10mL) được bổ sung vào và kết tủa được thu bằng cách lọc tạo ra hợp chất 3-chloro-5-((4-(difluoromethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril (270mg).

MS (ESI): m/z 298, 300 (M+H)⁺

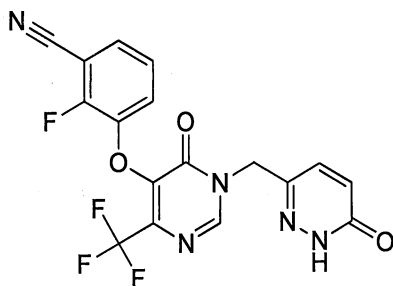
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế từ hợp chất trung gian nêu trên bằng quy trình dưới đây tương tự với các quy trình trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ 7.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 52$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,07 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 406, 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 161:

2-flo-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflo metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril

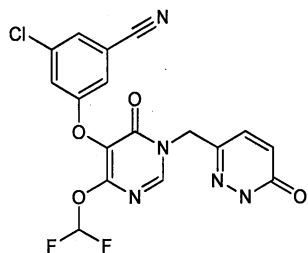


Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 161 bằng cách thay thế hợp chất 3-clo-5-hydroxybenzonitril bằng hợp chất 2-flo-3-hydroxybenzonitril trong Bước 4.

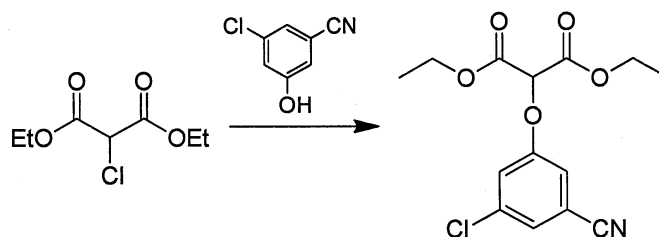
^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,63 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,27-7,47 (m, 3H), 6,85-6,87 (m, 1H), 5,09 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 162: 3-clo-5-(4-(diflometoxy)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril

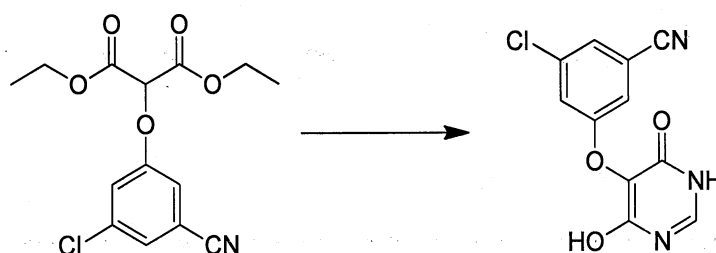


Bước 1: diethyl 2-(3-clo-5-xyanophenoxy)malonat



Bổ sung kali cacbonat (18g, 130mmol) và diethyl 2-clomalonat (10g, 65mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-hydroxybenzonitril (14g, 72mmol) trong axeton (150mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ hầu hết axeton, được pha loãng bằng nước, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất diethyl 2-(3-clo-5-xyanophenoxy)malonat (20g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

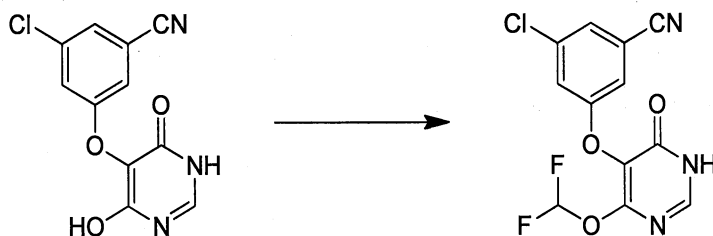
Bước 2: 3-clo-5-((4-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung MeONa (13,9g, 256mmol) vào dung dịch chứa hợp chất formamidin axetat (13,4g, 128mmol) trong metanol (300mL). Sau thời gian 5 phút, diethyl 2-(3-clo-5-xyanophenoxy)malonat (20g, 64mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước được axit hóa đến độ pH = 5 và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((4-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (2,4g).

MS (ESI) m/z 264, 266 (M+H)⁺

Bước 3: 3-clo-5-((4-(diflometoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung kali cacbonat (18,4g, 132mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((4-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,4g, 5,31mmol) trong DMF (20mL), tiếp đó bổ sung natri 2-clo-2, 2-difloaxetat (1,62g, 10,6mmol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng với nước, tiếp đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:2) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 3-clo-5-((4-(diflometoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (500mg).

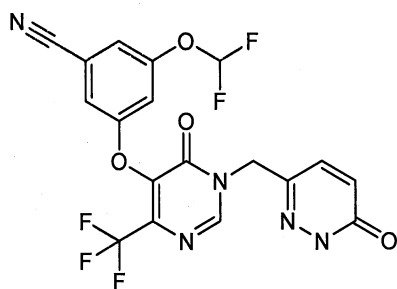
MS (ESI) m/z 314, 316 (M+H)⁺

Bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ 7 và bổ sung hợp chất 3-clo-5-((4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril thay thế cho hợp chất 2,5-diclo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này.

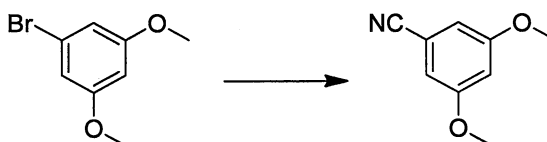
¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12,96 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (t, *J* = 72,0 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 6,88-6,85 (m, 1H), 5,08 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 422 (M+H)⁺

Ví dụ 163: 3-(diflometoxy)-5-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril



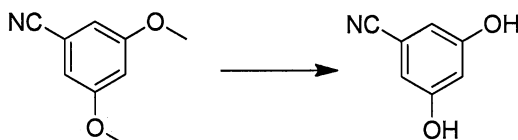
Bước 1: 3,5-dimethoxybenzonitril



Hỗn hợp chứa 1-brom-3,5-dimethoxybenzen (5g, 23mmol) và CuCN (6g, 67mmol) trong DMF (60mL) được gia nhiệt đến hồi lưu (160 ~170°C) trong thời gian 10 giờ dưới khí N₂. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, được đổ vào 10% dung dịch NH₄OH trong nước, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (15:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3,5-dimethoxybenzonitril (2,3g).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,65 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 6H).

Bước 2: 3,5-dihydroxybenzonitril

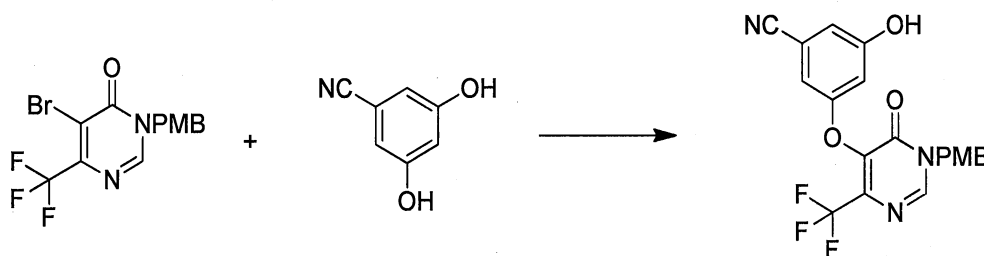


Bổ sung từ từ BBr₃ (15mL, 1M, 15mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3,5-dimethoxybenzonitril (2g, 12,2mmol) trong diclometan (20mL) ở nhiệt độ -50°C dưới khí N₂. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -50°C trong thời gian 2 giờ và được khuấy ở r.t. trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp được đổ từ từ vào nước đá bằng cách khuấy và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế

bằng cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3,5-dihydroxybenzonitril (1,43g).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,02 (s, 2H), 6,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,51 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H).

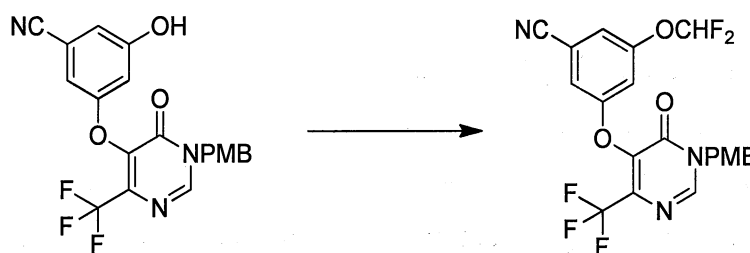
Bước 3: 3-hydroxy-5-((1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Huyền phù chứa 3,5-dihydroxybenzonitril (1,2g, 8,9mmol), 5-brom-3-(4-metoxybenzyl)- 6-(triflometyl)pyrimidin-4(3H)-on (3g, 8,2mmol) và kali cacbonat (6g, 67mmol) trong NMP (40mL) được khuấy ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 20 giờ dưới khí N_2 . Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-hydroxy-5-((1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,9g).

MS (ESI): m/z 418 ($\text{M}+\text{H}^+$)

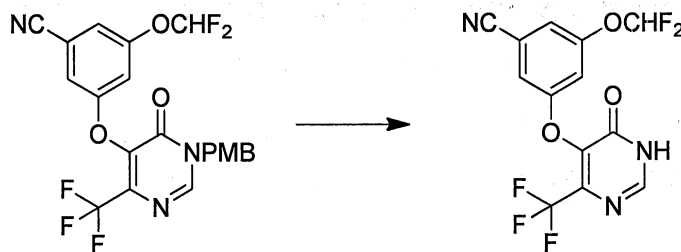
Bước 4: 3-(diflometoxy)-5-((1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Huyền phù chứa hợp chất 3-hydroxy-5-((1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydro pyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,8g, 4,3mmol), natri clodifloaxetat (13g, 85,5mmol) và kali cacbonat (12,5g, 90,5mmol) trong DMF (90mL) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 16 giờ dưới khí N₂. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được đổ vào nước đá và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (3:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-(difluoromethoxy)-5-((1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,4g).

MS (ESI): m/z 468 (M+H)⁺

Bước 5: 3-(difluoromethoxy)-5-((6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp chứa hợp chất 3-(difluoromethoxy)-5-((1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (1,4g, 3mmol) và CAN (8,2g, 15mmol) trong axetonitril (15mL)/nước (5mL) được khuấy ở r.t. trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) để tạo ra hợp chất 3-(difluoromethoxy)-5-((6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (0,67g).

MS (ESI): m/z 348 (M+H)⁺

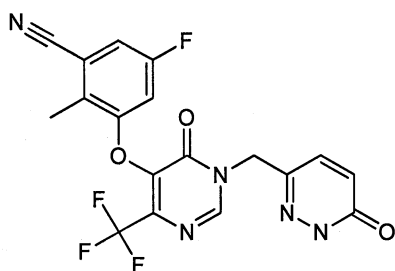
Bảng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ 7 và sử dụng hợp chất 3-clo-5-((4-(difluoromethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-

yl)oxy)benzonitril thay thế cho hợp chất 2,5-diclo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này.

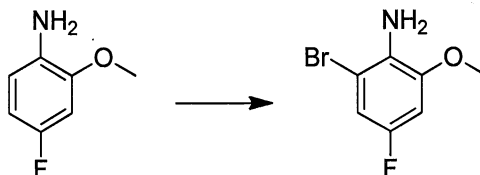
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,98 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,36 (t, $J = 73,2$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 9,8$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 456 ($M+H$) $^+$

Ví dụ 164: 5-flo-2-metyl-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflo metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril

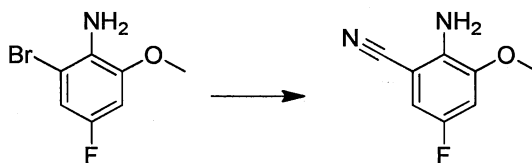


Bước 1: 2-brom-4-flo-6-metoxyanilin



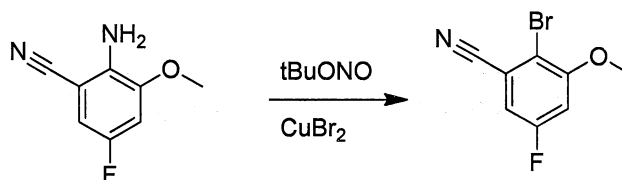
Bổ sung từng giọt nhỏ NBS (17,8g, 0,1mol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-flo-2-metoxyanilin (14,4g, 0,1mol) trong 300mL DMF khô ở nhiệt độ 0~5°C dưới khí nitơ, tiếp đó hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với nước, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 2-brom-4-flo-6-metoxyanilin (28g sản phẩm thô).

Bước 2: 2-amino-5-flo-3-metoxybenzonitril



Hỗn hợp chứa hợp chất 2-brom-4-flo-6-metoxyanilin (28g sản phẩm thô, 0,1mol) và CuCN (17,8g, 0,2mol) trong 200mL DMF được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 2 ngày. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được lọc bằng xelit. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 2-amino-5-flo-3-metoxibenzonitril (6,9g) có dạng chất rắn màu vàng.

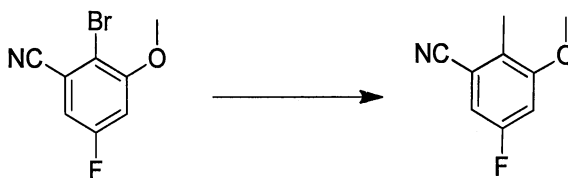
Bước 3: 2-brom-5-flo-3-metoxibenzonitril



Bổ sung tBuONO (7,82g, 0,076mol) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ vào huyền phù chứa hợp chất 2-amino-5-flo-3-metoxibenzonitril (6,3g, 0,038mol) và CuBr₂ (16,9g, 0,076mol) trong 150mL axetonitril. Sau khi bổ sung, hỗn hợp tạo thành được khuấy ở r.t qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 200mL nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat (20:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 2-brom-5-flo-3-metoxibenzonitril (5,8g).

¹H NMR: (DMSO, 400MHz) δ 7,00 (dd, $J_1=7,2$ Hz, $J_2=2,8$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J_1=7,2$ Hz, $J_2=2,8$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

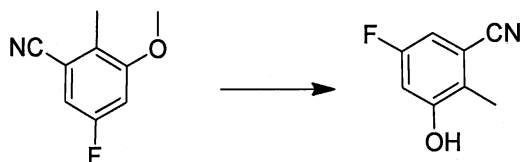
Bước 4: 5-flo-3-metoxy-2-metylbenzonitril



Hỗn hợp chứa 2-brom-5-fluor-3-metoxibenzonitril (2,3g, 0,01mmol), MeB(OH)_2 (10,9g, 0,015mmol), K_3PO_4 (4,2g, 0,02mol), Pd(dppf)Cl_2 (230mg) trong 1,4-dioxan/nước (3:1) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat (20:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 5-fluor-3-metoxi-2-metylbenzonitril có dạng chất rắn (1,23g).

MS (ESI): m/z 166 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Bước 5: 5-fluor-3-hydroxy-2-metylbenzonitril



Bổ sung từng giọt BBr_3 (2mL, 21mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-fluor-3-metoxi-2-metylbenzonitril (330mg, 2mmol) trong 15mL diclometan khô ở nhiệt độ -50°C , tiếp đó dung dịch tối màu được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ 0°C và được làm nguội bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh để tạo ra hợp chất 5-fluor-3-hydroxy-2-metylbenzonitril (250mg) có dạng chất rắn màu trắng.

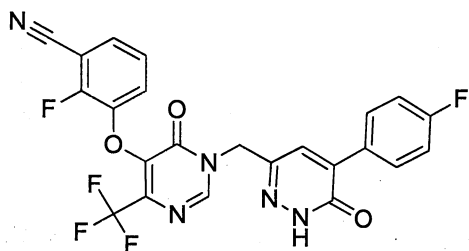
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10,67 (s, 1H), 7,12-6,86 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

Bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong các Bước 2 và 3 của Ví dụ 7 và bổ sung hợp chất 5-flo-3-hydroxy-2-metylbenzonitril thay cho 2,5-diclo-3-hydroxybenzonitril, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này.

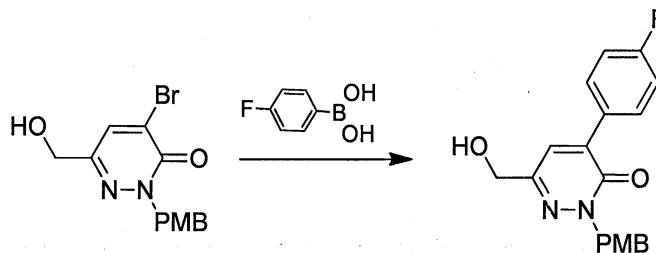
^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,56~7,49 (m, 2H), 7,31 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=10,0$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

MS (ESI) m/z 422 ($M+H$) $^+$

Ví dụ 165: 2-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



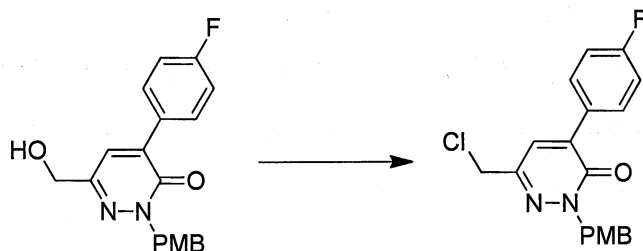
Bước 1: 4-(4-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung axit (4-flophenyl)boronic (3,44g, 24,6mmol), kali cacbonat (3,4g, 24,6mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (1,8g, 2,46mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-brom-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on (4g, 12,3mmol) trong 1,4-dioxan (100mL) và nước (10mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng với nước, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra sản phẩm 4-(4-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxymetyl)pyridazin-3(2H)-on (3g).

MS (ESI) m/z 341 (M+H)⁺

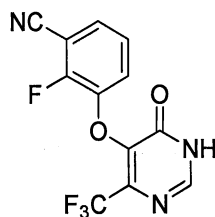
Bước 2: 6-(clometyl)-4-(4-flophenyl)-2-(4-metoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on



Bổ sung DIPEA (5,70g, 44,1mmol) và metansulfonyl clorua (3,37g, 29,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-(4-flophenyl)-6-(hydroxymetyl)-2-(4-metoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on (2,5g, 7,35mmol) trong diclometan (40mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng nước, được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (ete dầu mỏ/etyl axetat (10:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 6-(clometyl)-4-(4-flophenyl)-2-(4-metoxybenzyl)pyridazin - 3(2H)-on (2,5g).

MS (ESI) m/z 359, 361 (M+H)⁺

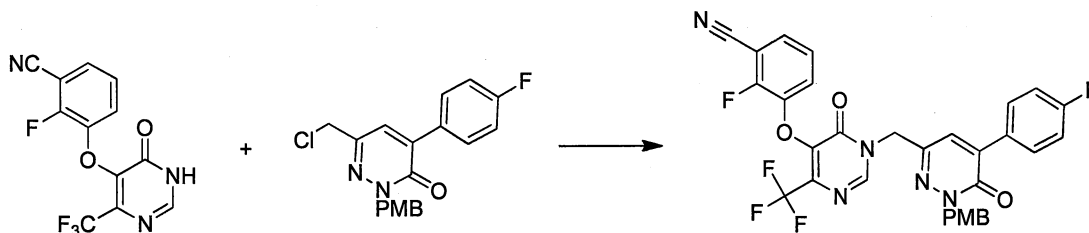
Bước 3: 2-flo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hợp chất trung gian nêu trên được điều chế từ hợp chất 2-flo-3-xyanophenol và 5-brom-6-(triflometyl)-4(3H)-pyrimidion theo cách tương tự với hợp chất 3-clo- 5-(6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril như được mô tả trong các Bước từ 5 đến 8 của Ví dụ 1.

MS (ESI) m/z 420 (M+H)⁺

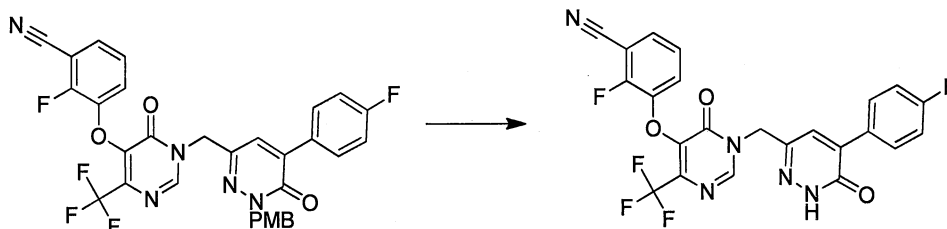
Bước 4: 2-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Hỗn hợp chứa 2-flo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (100mg, 0,33mmol), 6-(clometyl)-4-(4-flophenyl)-2-(4-metoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on (131mg, 0,37), LiBr (58mg, 0,66mmol) và kali cacbonat (91mg, 0,66mmol) trong DMF (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được pha loãng với nước (15mL) và được chiết bằng etyl axetat (20mL×2). Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất 2-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (105mg).

MS (ESI) m/z 622 (M+H)⁺

Bước 5: 2-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



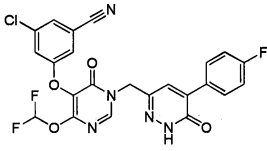
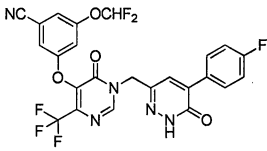
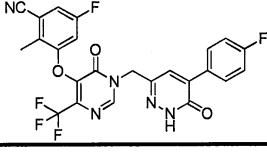
Dung dịch chứa hợp chất 2-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-1-(4-metoxybenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (105mg, 0,17mmol) trong 2mL TFA và 1mL TFAA được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 10 phút dưới bức xạ vi sóng. Sau khi làm mát, hỗn

hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 2-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (49mg).

^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 7,47-7,61 (m, 3H), 7,24-7,31 (m, 3H), 5,15 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 502 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

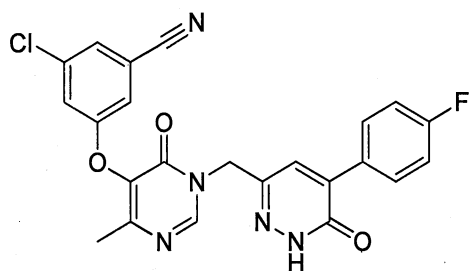
Bảng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 4 và 5 của Ví dụ 165, và sử dụng pyrimidinon thích hợp từ các Ví dụ 162, 163 và 164) thay thế cho hợp chất 2-flo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril, các ví dụ từ 166 đến 168 trong bảng dưới đây được điều chế.

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ / NMR
166		3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 516, 518 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,15 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,71-7,66 (m, 3H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,13 (s, 2H).
167		3-(diflometoxy)-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 550 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,18 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (t, $J = 73,2$ Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 5,18 (s, 2H).
168		5-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) m/z 516 ^1H NMR: (DMSO- d_6 , 400 MHz)

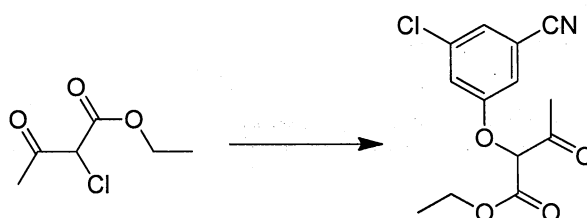
		dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflormethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-methylbenzonitril	δ 13,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,94~7,90 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (dd, $J_1=8,2$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 7,36~7,28 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ 169:

3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

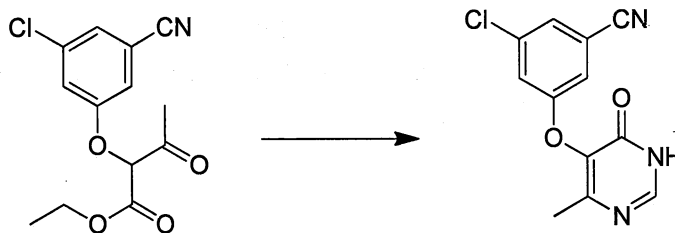


Bước 1: etyl 2-(3-clo-5-xyanophenoxy)-3-oxobutanoat



Bổ sung kali cacbonat (27g, 195mmol) và etyl 2-clo-3-oxobutanoat (17,7g, 108mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-hydroxybenzonitril (15g, 98mmol) trong DMF (300mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t, hỗn hợp được pha loãng với nước, được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất etyl 2-(3-clo-5-xyanophenoxy)-3-oxobutanoat (20g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung MeONa (17g, 312mmol) vào dung dịch chứa hợp chất formamidin axetat (16,3g, 156mmol) trong metanol (300mL). Sau thời gian 5 phút, etyl 2-(3-clo-5-xyanophenoxy)-3-oxobutanoat (22g, 78mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước, được axit hóa đến độ pH = 5, được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/etyl axetat (1:3) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (5,8g).

MS (ESI) m/z 262, 264 (M+H)⁺

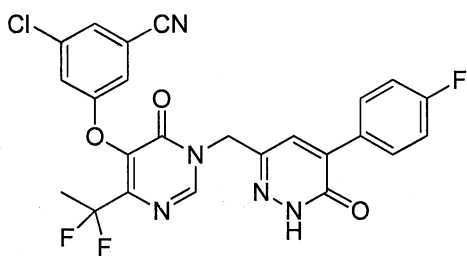
Dưới đây quy trình tương tự trong các bước 3 đến 4 của Ví dụ 165 và bằng cách sử dụng hợp chất 3-clo-5-((4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril thay thế cho hợp chất 2-flo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13,11 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,17 (s, 3H)

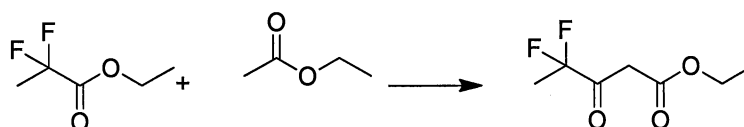
MS (ESI) m/z 464, 466 (M+H)⁺

Ví dụ 170:

3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

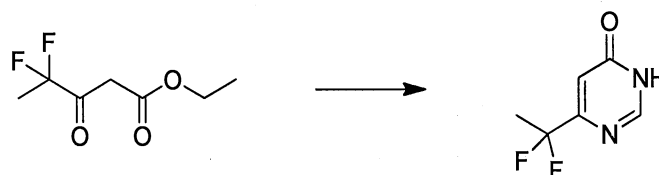


Bước 1: etyl 4,4-diflo-3-oxopentanoat



Bổ sung LiHMDS (92mL, 92,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất etyl 2,2-diflopropanoat (10,6g, 76,8mmol) và etyl axetat (8,11g, 92,1mmol, được sấy khô trên MgSO_4) trong THF (100mL) ở nhiệt độ -78°C dưới sự bảo vệ khí N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội từ từ bằng dung dịch HCl (1N). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100mL x 3), được rửa bằng nước muối (200mL), được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm mong muốn có dạng dầu màu đen (14g sản phẩm thô). Cặn được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 6-(1,1-difloetyl)pyrimidin-4(3H)-on



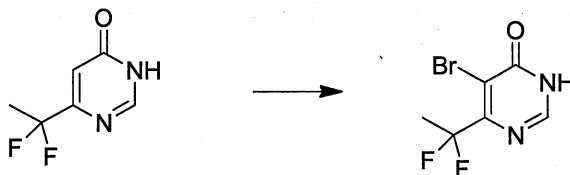
Dung dịch chứa hợp chất formimidamit axetat (16,0g, 153,6mmol) và natri metoxit (16,6g, 307mmol) trong metanol (140mL) được khuấy ở r.t. trong thời gian 20 phút, tiếp đó etyl 4,4-diflo-3-oxopentanoat (14g sản phẩm thô, 76,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 14 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp

được pha loãng với nước (200mL), được chiết bằng EtOAc (200mL x 3). Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên MgSO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn (9,5g).

¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 1,90 (t, *J* = 18,8 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* 161,21 (M+H)⁺

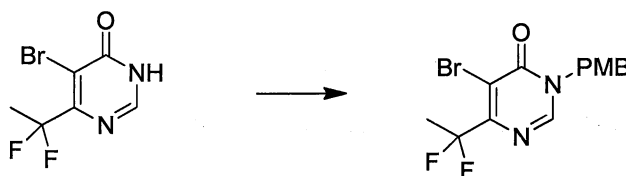
Bước 3: 5-brom-6-(1,1-difloetyl)pyrimidin-4(3H)-on



Dung dịch chứa hợp chất 6-(1,1-difloetyl)pyrimidin-4(3H)-on (9,5g, 59mmol) và kali axetat (11,6g, 119mmol) trong axit axetic (100mL) được khuấy ở r.t. trong thời gian 30 phút, tiếp đó Br₂ (11,2g, 71mmol) được bổ sung từng giọt ở r.t.. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng Na₂SO₃ (bão hòa) cho đến khi màu chuyển sang màu vàng nhạt, và được chiết bằng EA (200mL x 3). Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên MgSO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn (15g sản phẩm thô).

MS (ESI) *m/z* 238,8, 240,8 (M+H)⁺

Bước 4: 5-brom-6-(1,1-difloetyl)-3-(4-metoxibenzyl)pyrimidin-4(3H)-on



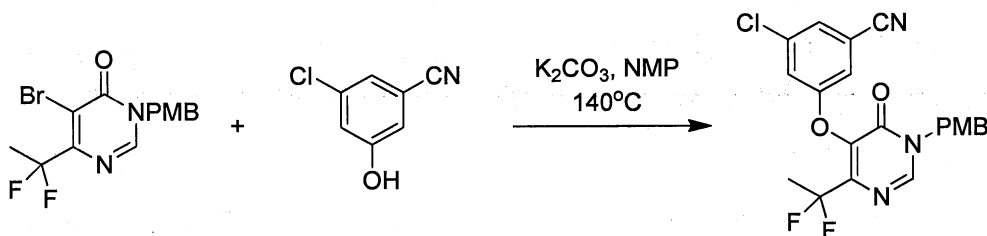
Bổ sung K₂CO₃ (17,4g, 126mmol) và PMBCl (108g, 69mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-brom-6-(1,1-difloetyl)pyrimidin-4(3H)-on (15,0g, 59mmol)

trong DMF (150mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng H₂O (100mL) và được chiết bằng EtOAc (200mL x 3). Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên MgSO₄, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (PE/EA= từ 10/1 đến 5/1) để tạo ra sản phẩm mong muốn (19g).

¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,85 (s, 2H, J=8,4 Hz), 5,04 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,92 (t, J=18,4 Hz, 3H).

MS (ESI) *m/z* 359,1, 361,1 (M+H)⁺

Bước 5: 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung kali cacbonat (2,31g, 16,70mmol) và 3-clo-5-hydroxybenzonitril (3,86g, 25,07mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 5-brom-6-(1,1-difloetyl)-3-(4-metoxymethyl)pyrimidin-4(3H)-on (3,0g, 8,56mmol) trong NMP (50mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 140°C trong thời gian 6 giờ, và tiếp đó được làm mát xuống đến nhiệt độ 130°C, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130°C qua đêm. Sau khi làm mát, hỗn hợp được pha loãng với nước (200mL) và được chiết bằng etyl axetat (100mL×3). Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat (từ 20:1 đến 8:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydro pyrimidin-5-yl)oxy) benzonitril (1,3g).

MS (ESI) *m/z* 432, 434 (M+H)⁺

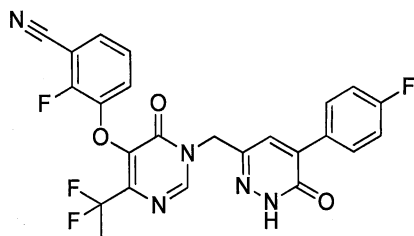
Sử dụng hợp chất trung gian ở trên, hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng các quy trình dưới đây tương tự với Bước 5 của Ví dụ 163 và các bước từ 3 đến 4 của Ví dụ 165.

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28-7,29 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 1,96 (t, $J = 19,2$ Hz, 3H).

MS (ESI) m/z 514, 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 171

3-((4-(1,1-difloetyl)-1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril



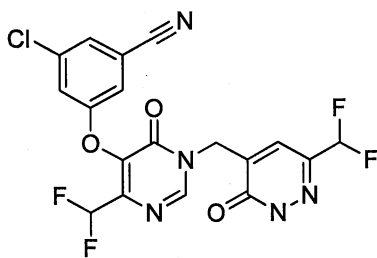
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 170, thay thế hợp chất 3-clo-5-hydroxybenzonitril bằng 2-flo-3-hydroxybenzonitril trong Bước 1.

MS (ESI) m/z 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

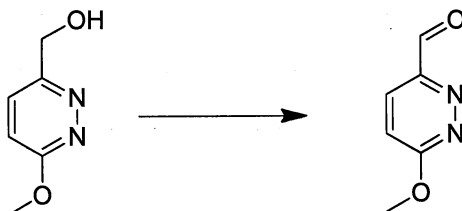
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,68 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 1,93 (t, $J = 19,6$ Hz, 3H).

Ví dụ 173:

3-clo-5-((4-(diflometyl)-1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



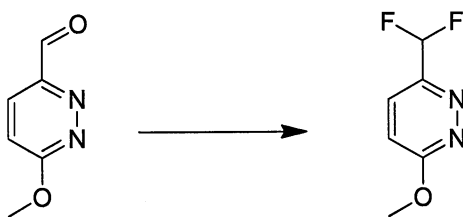
Bước 1: 6-metoxypyridazin-3-carbaldehyt



Bổ sung Dess-Martin periodinan (59g, 139mmol) vào dung dịch khuấy chứa (6-metoxypyridazin-3-yl)metanol (13g, 93mmol) trong 500mL diclometan khan. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ: etyl axetat (từ 15: 1 đến 10: 1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 6-metoxypyridazin-3-carbaldehyt (6,0g).

MS (ESI) m/z 139 ($M+H$)⁺

Bước 2: 3-(diflometyl)-6-metoxypyridazin

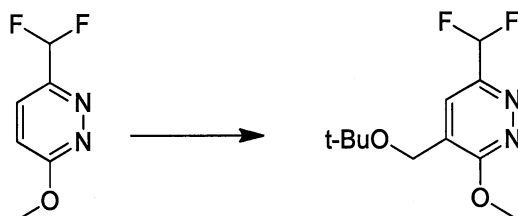


Bổ sung DAST (22,7g, 141,3mmol) vào dung dịch khuấy chứa hợp chất 6-metoxypyridazin-3-carbaldehyt (6,0g, 43,4mmol) trong 100mL diclometan khan. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan, được rửa bằng NaHCO₃ (0,5N, 100mL), nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ

15:1 đến 10:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-(diflometyl)-6-metoxypyridazin (3,0g).

MS (ESI) m/z 161 ($M+H$)⁺

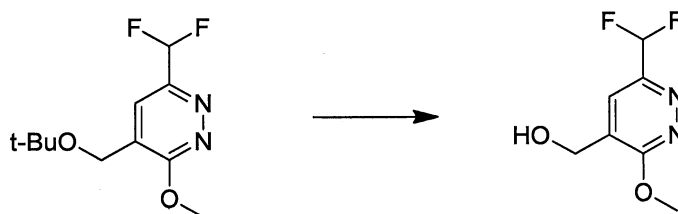
Bước 3: 4-(tert-butoxymetyl)-6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin



Bổ sung hợp chất 3-(diflometyl)-6-metoxypyridazin (0,7g, 4,3mmol) và $AgNO_3$ (74mg, 0,43mmol) vào dung dịch chứa axit tert-butoxy-axetic (0,92g, 6,88mmol) trong THF/nước (20mol%, 7,76mL). Hỗn hợp được khử khí bằng N_2 trong khi khuấy ở r.t. Tiếp đó hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C, và tiếp đó $(NH_4)_2S_2O_8$ (1,7g, 7,31mmol) trong nước (10mL) được bổ sung từng giọt. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 70 đến 80°C trong thời gian 40 phút. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10mL $\times$ 3). Lóp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 15:1 đến 10:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 4-(tert-butoxymetyl)-6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin (340mg).

MS (ESI) m/z 247 ($M+H$)⁺

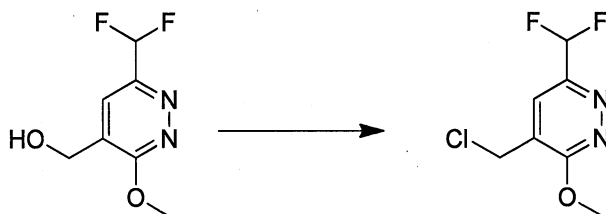
Bước 4: (6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol



Dung dịch chứa hợp chất 4-(tert-butoxymetyl)-6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin (480mg, 1,95mmol) trong THF/DCE (1,3mL/4,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm.

Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) tạo ra hợp chất (6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (240mg)
MS (ESI) m/z 191 ($M+H$)⁺

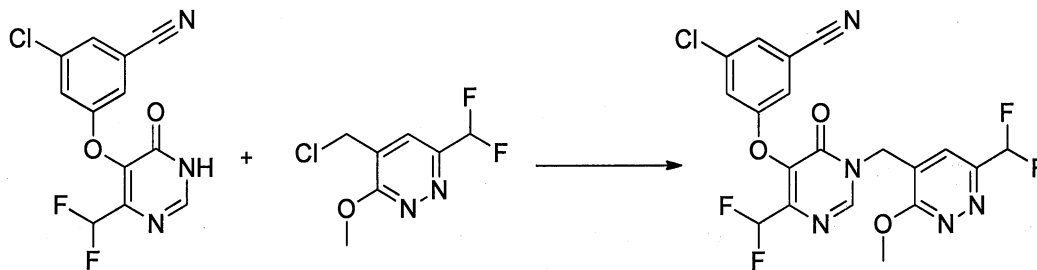
Bước 5: 4-(clometyl)-6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin



Bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (1,08g, 9,4mmol) và DIPEA (1,22g, 9,4mmol) tương ứng vào dung dịch chứa hợp chất (6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (600mg, 3,1mmol) trong diclometan khan (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ. Tiếp đó hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 4-(clometyl)-6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin (710mg).

MS (ESI) m/z 209, 211 ($M+H$)⁺

Bước 6: 3-clo-5-((4-(diflometyl)-1-((6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

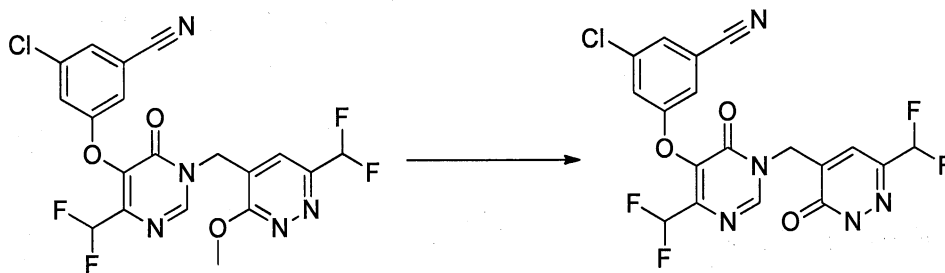


Bổ sung K₂CO₃ (139mg, 1,0mmol), LiBr (88mg, 1,0mmol) và 4-(clometyl)-6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin (105mg, 0,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong các Bước từ 1 đến 5 của Ví dụ 160) (150mg, 0,5mmol) trong DMF

(15mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc, cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((4-(diflometyl)-1-((6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200mg) mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 470, 472 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Bước 7: 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

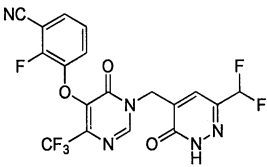
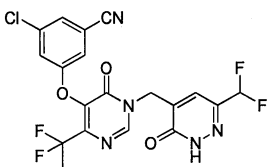
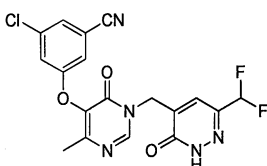


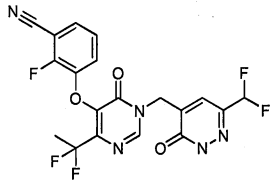
Bổ sung TMSCl (93mg, 0,84mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-((4-(diflometyl)-1-((6-(diflometyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (200mg, 0,42mmol) và KI (142mg, 0,84mmol) trong axetonitril (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi được làm mát đến r.t., hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ trong nước và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn 3-clo-5-((4-(diflometyl)-1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (96mg).

^1H NMR: (Metanol- d_4 , 400 MHz) δ 13,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (t, $J = 52,0$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J = 54,0$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 456, 458 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

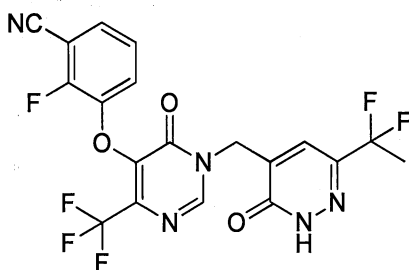
Bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong các Bước 6 và 7 của Ví dụ 173 và bằng cách sử dụng pyrimidinon thích hợp thay thế cho hợp chất 3-clo-5-((4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril, các ví dụ từ 174 đến 177 trong bảng dưới đây được điều chế.

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	LCMS (M+H) ⁺ / ¹ HNMR
174		3-((1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 458 ¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,62 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 3H), 7,21 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 52,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H).
175		3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 470, 472 ¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,61 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 54,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 1,90 (t, <i>J</i> = 15,2 Hz, 3H).
176		3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 420, 422 ¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,60 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 54,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,16 (m, 3H).

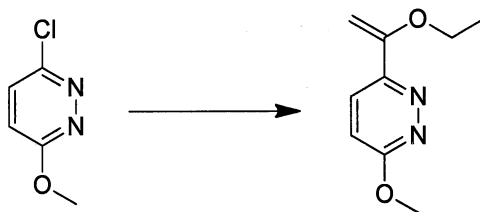
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	LCMS (M+H) ⁺ / ¹ HNMR
177		3-((4-(1,1-difluoroethyl)-1-((6-(difluoromethyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 454 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8,68 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (t, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,95 (t, <i>J</i> = 19,6 Hz, 3H).

Ví dụ 178:

3-((1-((6-(1,1-difluoroethyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril



Bước 1: 3-(1-etoxyvinyl)-6-metoxypyridazin

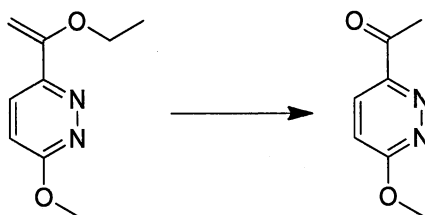


Bổ sung Pd(PPh₃)₄ (6g, 5,19mmol) vào hỗn hợp chứa 3-clo-6-metoxypyridazin (15g, 103,8mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (82,44g, 228,3mmol) trong toluen (200mL) dưới khí nitơ. Huyền phù tạo thành được dội nước ba lần bằng khí nitơ và tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 36 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được đổ vào nước đá, được lọc qua đệm Xelit®. Phần

lọc được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 15:1 đến 10:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra sản phẩm mong muốn 3-(1-etoxyvinyl)-6-metoxypyridazin (14g).

MS (ESI) m/z 181 (M+H)⁺

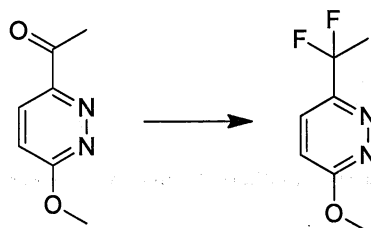
Bước 2: 1-(6-metoxypyridazin-3-yl)ethanon



Bổ sung từng giọt HCl/1,4-dioxan (24mL, 4M) vào dung dịch chứa hợp chất 3-(1-etoxyvinyl)-6-metoxypyridazin (12g, 66,59mmol) trong 1,4-dioxan (120mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 10:1 đến 8:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 1-(6-metoxypyridazin-3-yl)ethanon (4,2g).

MS (ESI) m/z 153 (M+H)⁺

Bước 3: 3-(1,1-difloetyl)-6-metoxypyridazin

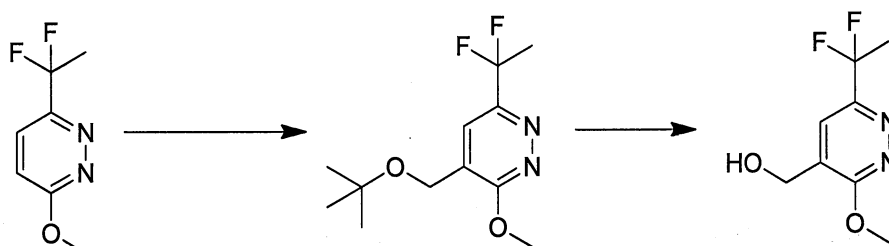


Bổ sung từng giọt DAST (13,35mg, 82,81mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-(6-metoxypyridazin-3-yl)ethanon (4,2g, 27,6mmol) trong diclometan (45mL) ở nhiệt độ

0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 24 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl axetat (từ 15:1 đến 10:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 3-(1,1-difloetyl)-6-metoxypyridazin (3,3g).

MS (ESI) m/z 175 (M+H)⁺

Bước 4: (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol

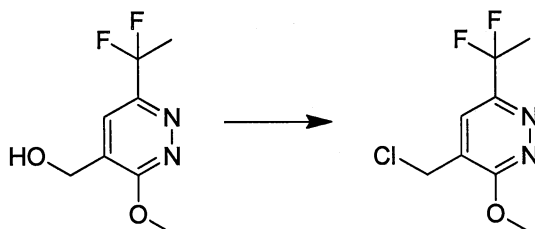


Bổ sung 3-(1,1-difloetyl)-6-metoxypyridazin (3,1g, 17,8mmol) và AgNO₃ (303mg, 1,78mmol) vào hỗn hợp chứa axit tert-butoxy-axetic (4,23g, 32,04mmol) trong TFA/nước (20mol%, 30mL). Hỗn hợp được rửa sạch bằng cách dội khí nitơ trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C, và (NH₄)₂S₂O₈ (8,12g, 35,6mmol) trong nước (40mL) được bổ sung vào từng giọt. Sau khi bổ sung hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 40 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (20mL × 3), lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (4,63g, sản phẩm thô). Dung dịch chứa hợp chất 4-(tert-butoxymethyl)-6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin (4,63g, sản phẩm thô) trong TFA/DCE (10mL/40mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (20mL), được rửa bằng dung dịch kali cacbonat trong nước, nước muối, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ete dầu mỏ/etyl

axetat (từ 8:1 đến 5:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (2,1g).

MS (ESI) m/z 205 ($M+H$)⁺

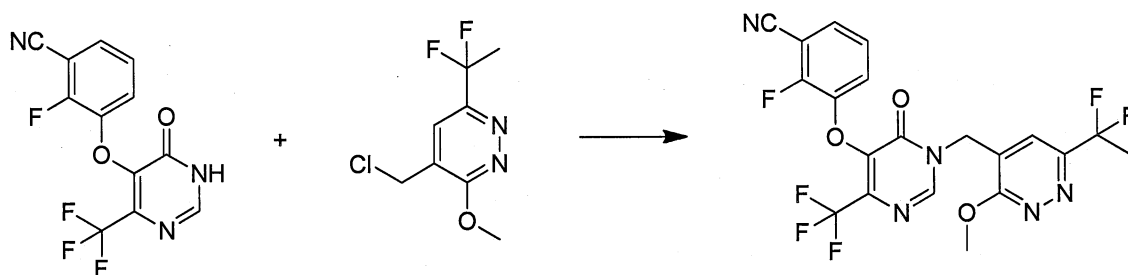
Bước 5: 4-(clometyl)-6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin



Bổ sung Et₃N (268mg, 2,64mmol) và metansulfonyl clorua (303mg, 2,64mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (180mg, 0,88mmol) trong diclometan (3mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, được làm nguội bằng nước và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải) để tạo ra hợp chất 4-(clometyl)-6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin (120mg).

MS (ESI) m/z 223 ($M+H$)⁺

Bước 6: 3-(((1-(((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril

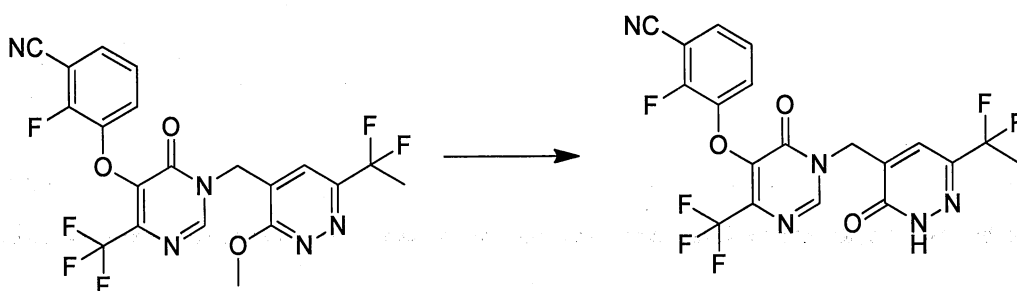


Bổ sung kali cacbonat (69mg, 0,5mmol), LiBr (43mg, 0,5mmol) và 2-flo-3-(((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (82mg, 0,27mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 4-(clometyl)-6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin (55mg, 0,25mmol) trong DMF (2mL). Tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nhiệt độ trong

phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc, cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat (2:1) làm dung môi rửa giải để tạo ra hợp chất 3-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxi-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril (70mg).

MS (ESI) m/z 486 (M+H)⁺

Bước 7: 3-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril

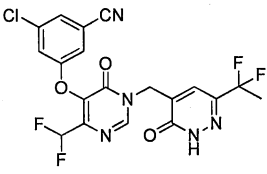
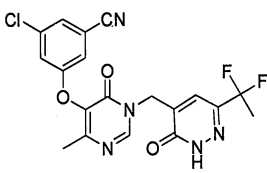
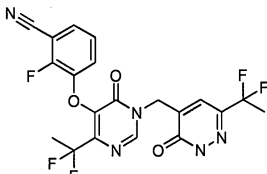


Bổ sung TMSCl (32mg, 0,288mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxi-2,3-dihydro pyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril (70mg, 0,144mmol) và KI (48mg, 0,288mmol) trong 2mL của axetonitril ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt 70°C. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ trong nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril (40mg).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 13,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,89 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H).

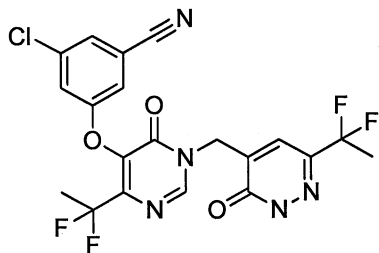
MS (ESI) m/z 472 (M+H)⁺

Bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong Bước 6 và 7 của Ví dụ 178 và sử dụng pyrimidinon thích hợp thay thế cho hợp chất 2-flo-3-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl) oxy)benzonitril, các Ví dụ 179, 181 và 182 trong bảng dưới đây được điều chế.

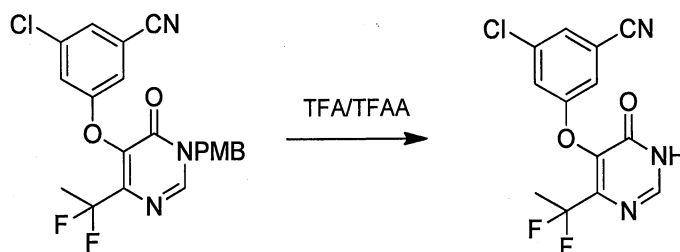
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	LCMS (M+H) ⁺ / ¹ HNMR
179		3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 470, 472 ¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,51 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (t, <i>J</i> = 52 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 1,89 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
181		3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 434, 436 ¹ HNMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 19.2 Hz, 3H)
182		3-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 468 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8,68 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,93-1,97 (m, 3H).

Ví dụ 180:

3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



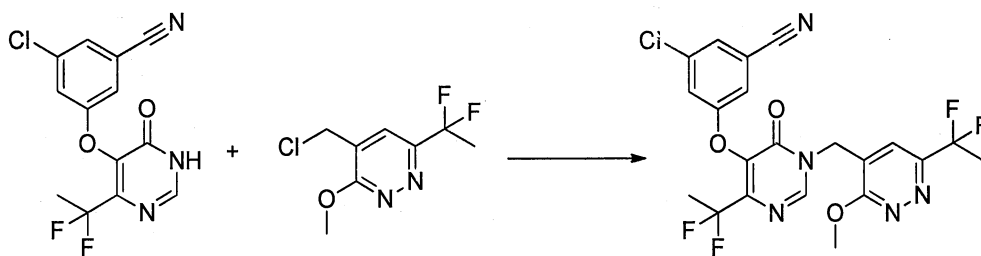
Bước 1: 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-(4-metoxibenzyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong các Bước từ 1 đến 5 trong Ví dụ 170) (10g, 23,2mmol) trong dung môi được trộn (TFA/TFAA = 48mL/24mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (7,0g) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 312, 314 (M+H)⁺

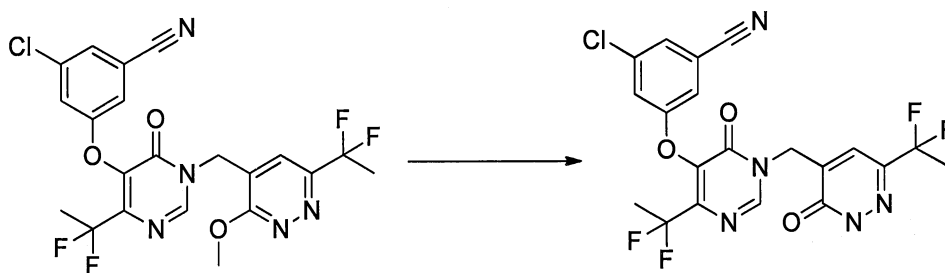
Bước 2: 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung kali cacbonat (443mg, 3,21mmol) và 4-(clometyl)-6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (500mg, 1,60mmol) trong DMF (2mL) (như được mô tả trong các Bước từ 1 đến 5 trong Ví dụ 178) (82mg, 0,27mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc, cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/EtOAc =1:1) để tạo ra sản phẩm mong muốn 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (250mg).

MS (ESI) m/z 498, 500 ($M+H$)⁺

Bước 3: 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung TMSCl (109mg, 1mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (250mg, 0,50mmol) và KI (166mg, 1,0mmol) trong axetonitril (3mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội

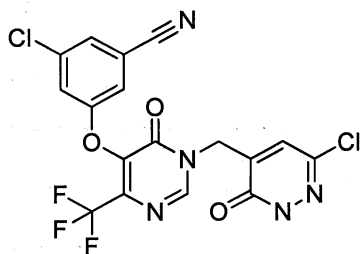
đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ trong nước và nước muối, được sấy khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (150mg).

¹H NMR (Metanol-*d*₄, 400 MHz) : δ 8,60 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,92 (m, 6H).

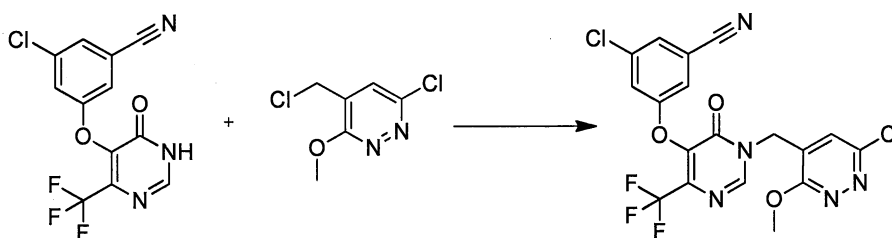
MS (ESI) m/z 484, 486 (M+H)⁺

Ví dụ 183:

3-clo-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bước 1: 3-clo-5-((1-((6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril

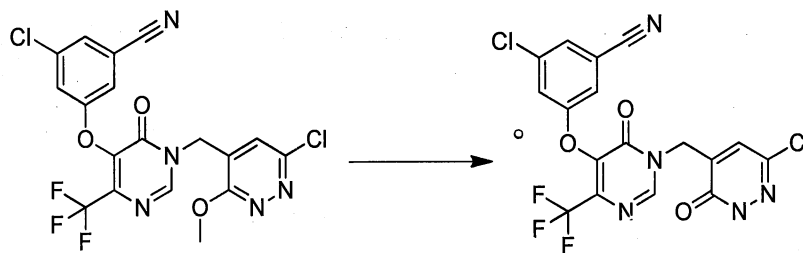


Bổ sung 6-clo-4-(clometyl)-3-metoxypyridazin (55mg, 0,29mmol) và K_2CO_3 (80mg, 0,58mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (như được mô tả trong Bước 5 của Ví dụ 1) (100mg, 0,32mmol) trong DMF (5mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô

trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn 3-clo-5-((1-((6-clo-3-metoxi-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (110mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 472, 474, 476 ($M+H$)⁺

Bước 2: 3-clo-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



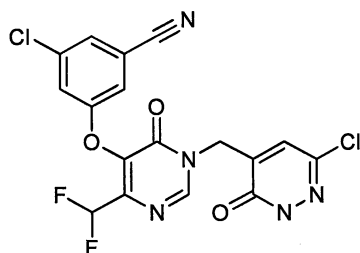
Bổ sung TMSCl (50mg, 0,46mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-((1-((6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (110mg, 0,23mmol) và KI (77mg, 0,46mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến r.t., hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ trong nước và nước muối, được sấy khô trên Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (52mg).

¹H NMR (Metanol-*d*₄, 400 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,92 (t, $J=18,4$ Hz, 6H).

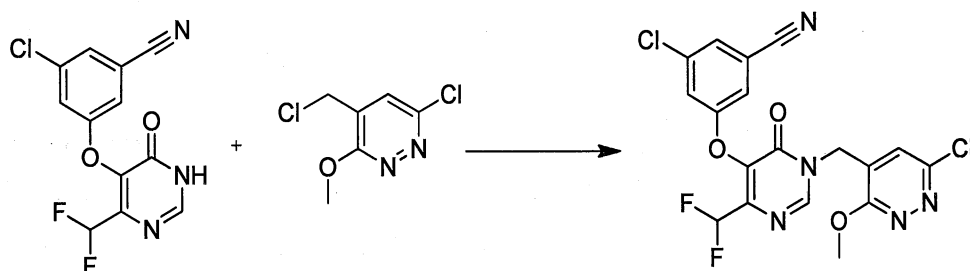
MS (ESI) m/z 458, 460, 462 ($M+H$)⁺

Ví dụ 184:

3-clo-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



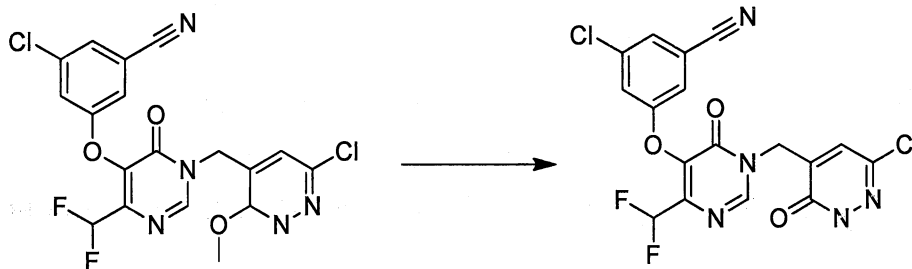
Bước 1: 3-clo-5-((1-((6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung hợp chất 3-clo-5-((4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril vào dung dịch chứa hợp chất 6-clo-4-(clometyl)-3-metoxypyridazin (47mg, 0,24mmol) trong DMF (5mL) (như được mô tả trong các Bước từ 1 đến 5 trong Ví dụ 160) (80mg, 0,27mmol) và K_2CO_3 (67,5mg, 0,54mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ $80^\circ C$ trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/EtOAc = 2:1) để tạo ra hợp chất 3-clo-5-((1-((6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (100mg).

MS (ESI) m/z 454, 456, 458 ($M+H$)⁺

Bước 2: 3-clo-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



Bổ sung TMSCl (47mg, 0,44mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất 3-clo-5-(((1-((6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (100mg, 0,22mmol) và KI (72mg, 0,44mmol) trong axetonitril (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 70°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng Na₂S₂O₃ trong nước và nước muối, được sấy khô trên Na₂SO₄ khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-clo-5-(((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (50mg).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 13,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,98 (t, *J* = 52 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

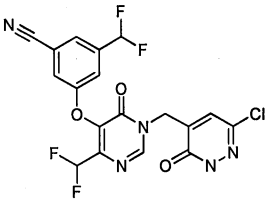
MS (ESI) *m/z* 440, 442, 444 (M+H)⁺

Bằng các quy trình dưới đây tương tự với quy trình trong các Bước 1 và 2 của Ví dụ 3 và sử dụng pyrimidinon thích hợp thay thế cho hợp chất 3-clo-5-(((4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril, các ví dụ từ 4 đến 13 trong bảng dưới đây được điều chế.

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	LCMS (M+H) ⁺ / ¹ HNMR
185		3-clo-5-(((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-	MS (ESI) <i>m/z</i> 454, 456, 458, ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,33 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62

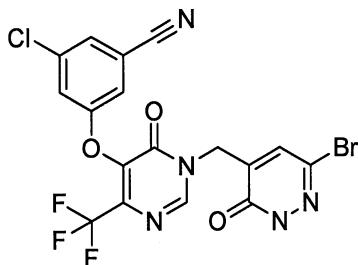
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	LCMS (M+H) ⁺ / ¹ H NMR
		dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	(s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 1,90 (t, <i>J</i> = 19,6 Hz, 3H).
186		3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-(diflometyl)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 474, 476 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,91 (t, <i>J</i> = 54,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H).
187		3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-(diflometyl)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 470, 472 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 55,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,93 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
188		3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 424, 426 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 4H), 4,97 (s, 2H).
189		5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-	MS (ESI) <i>m/z</i> 445, 447 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8,58 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,45

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	LCMS (M+H) ⁺ / ¹ H NMR
		yl)oxy)isophthalonitri 1	(s, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,93 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
190		3-((1-((6-clo-3-oxo- 2,3-dihydropyridazin- 4-yl)metyl)-4-(1,1- difloetyl)-6-oxo-1,6- dihydropyrimidin-5- yl)oxy)-5- flobenzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 438, 440 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,92 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
191		3-((1-((6-clo-3-oxo- 2,3-dihydropyridazin- 4-yl)metyl)-6-oxo-4- (trifloetyl)-1,6- dihydropyrimidin-5- yl)oxy)-5- flobenzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 442, 444 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H).
192		3-((1-((6-clo-3-oxo- 2,3-dihydropyridazin- 4-yl)metyl)-4-(1,1- difloetyl)-6-oxo-1,6- dihydropyrimidin-5- yl)oxy)benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 420, 422 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,92 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
193		5-((1-((6-clo-3-oxo- 2,3-dihydropyridazin- 4-yl)metyl)-6-oxo-4- (trifloetyl)-1,6- dihydropyrimidin-5- yl)oxy)-2,6-dicyano- benzonitril	MS (ESI) <i>m/z</i> 449, 451 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13,40 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Tên IUPAC	LCMS (M+H) ⁺ / ¹ HNMR
		yl)oxy)isophthalonitri l	(s, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,99 (s, 2H).
194		3-((1-((6-clo-3-oxo- 2,3-dihydropyridazin- 4-yl)metyl)-4- (diflometyl)-6-oxo- 1,6- dihydropyrimidin-5- yl)oxy)-5- (diflometyl)benzonitr il	MS (ESI) <i>m/z</i> 456, 458 ¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 52,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,99 (t, <i>J</i> = 55,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

Ví dụ 195:

3-((1-((6-brom-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril



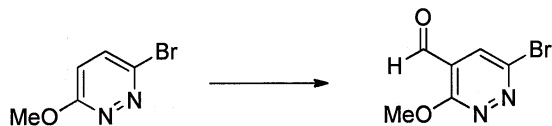
Bước 1: 3-brom-6-metoxypyridazin



Bổ sung natri metoxit (250mg, 4,62mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3,6-dibromopyridazin (1g, 4,20mmol) trong THF (10mL) và MeOH (10mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 2 giờ sau khi nó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm mong muốn 3-brom-6-

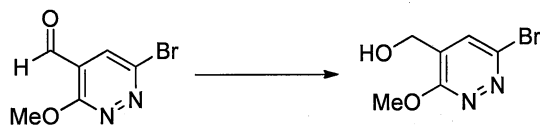
metoxypyridazin (795mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 6-brom-3-metoxypyridazin-4-carbaldehyt



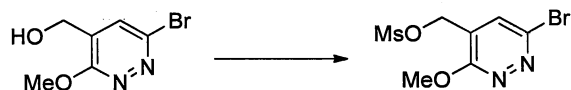
Bổ sung butyl lithi (3,2mL, 5,12mmol) vào dung dịch chứa hợp chất diisopropylamin (0,74mL, 5,19mmol) trong THF (15mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 15 phút và dung dịch LDA tạo thành được làm mát đến nhiệt độ -78°C. Dung dịch chứa hợp chất 3-brom-6-metoxypyridazin (800mg, 4,23mmol) trong THF (5mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch LDA. Sau thời gian 5 phút DMF (0,4mL, 5,17mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -15°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (50mL) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc, cô dưới áp suất giảm. Được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh tạo ra sản phẩm mong muốn 6-brom-3-metoxypyridazin-4-carbaldehyt 760mg).

Bước 3: (6-brom-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol



Bổ sung natri bohydrua (196mg, 5,18mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6-brom-3-metoxypyridazin-4-carbaldehyt (8mL) ở nhiệt độ 0°C và được phản ứng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc, cô dưới áp suất giảm. Được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh tạo ra sản phẩm mong muốn (6-brom-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (410mg).

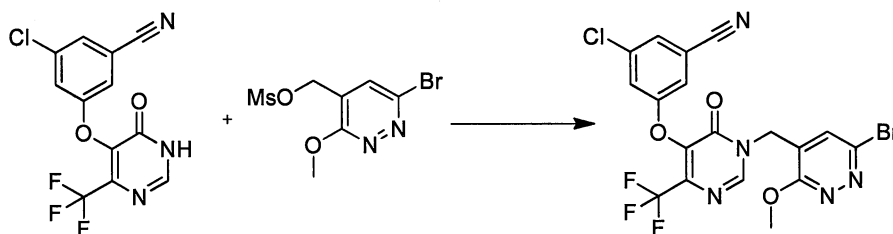
Bước 4: (6-brom-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl metansulfonat



Bổ sung trietyl amin (0,4mL, 2,74mmol) và metan sulfonyl clorua (0,17mL, 2,20mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (6-brom-3-metoxypyridazin-4-yl)metanol (400mg, 1,82mmol) trong diclometan (10mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc, cô dưới áp suất giảm. Được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh tạo ra sản phẩm mong muốn (6-brom-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl metansulfonat.

MS (ESI) m/z 297, 299 ($M+H$)⁺

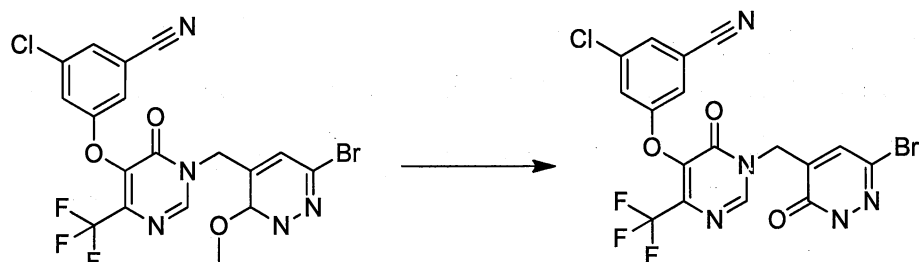
Bước 5: 3-((1-((6-brom-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril



Bổ sung hợp chất (6-brom-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl metansulfonat (530mg, 1,78mmol) và K₂CO₃ (400mg, 2,89mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-clo-5-((6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (600mg, 1,90mmol) trong DMF (5mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và cô dưới áp suất giảm tạo ra sản phẩm mong muốn 3-clo-5-((1-((6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (110mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

MS (ESI) m/z 516, 518 ($M+H$)⁺

Bước 6: 3-((1-((6-brom-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril



Bổ sung BBr_3 (0,14mL, 1,45mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 3-brom-5-((1-((6-clo-3-metoxypyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (50mg, 0,1mmol) và KI (72mg, 0,44mmol) trong diclometan (4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 80°C . Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ trong nước và nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để tạo ra hợp chất 3-brom-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril (18mg).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 13,42 (bs, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 4,96 (s, 2H).

MS (ESI) m/z 504 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ 196

Phương pháp xác định các thông số PK

Chó săn thỏ đực (nặng từ 9 đến 13kg) được cho nhịn đói qua đêm và được nhốt riêng. Nước được cung cấp *tùy ý* trong toàn bộ nghiên cứu. Con vật được cho ăn khoảng 4 giờ sau khi sử dụng theo liều dùng. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO 50% trong PEG400 với thể tích liều dùng cuối cùng bằng 0,1mL/kg. Chế phẩm được đưa vào trong tĩnh mạch bằng cách tiêm bolus vào tĩnh mạch đầu. Tĩnh mạch được sử dụng để sử dụng theo liều lượng sẽ không được sử

dụng để thu mẫu máu cho lần sử dụng liều lượng sau 4 giờ đầu tiên). Các mẫu máu được rút khỏi mạch ngoại vi từ các con vật không dùng thuốc an thần, bị giam giữ ở các điểm thời gian 0,03, 0,13, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 và 72 giờ. EDTA được sử dụng làm chất chống đông tụ và khoảng 0,5mL phần phân ước của mẫu máu được thu ở mỗi điểm thời gian. Các mẫu huyết tương được thu bằng cách ly tâm ở nhiệt độ 4°C và 3000g trong thời gian 10 phút.

Nồng độ hợp chất thử nghiệm trong huyết tương chó được xác định bằng cách sử dụng phương pháp LC/MS/MS. Thông thường hệ thống LC/MS/MS được xem là hệ thống ACQUITY UPLC với hệ thống lấy mẫu tự động được ly tâm ở nhiệt độ 4°C trong khi phân tích, và quang phổ kế API 4000. Phương pháp tách bằng sắc ký của các chất phân tích thường đạt được trên Phenomenex Kinetex C18, 2,6µm, cột 50 x 2,1mm ở nhiệt độ trong phòng bằng thể tích tiêm bằng 10µL. Pha di động chứa dung môi A (axit formic 0,1% trong nước/ axetonitril (95/5)) và dung môi B (axit formic 0,1% trong axetonitril/nước (95/5)) được phân phối ở lưu lượng bằng 600µL/phút. Chế phẩm dung môi ban đầu (15% dung môi B) được tăng lên đến 85% trong thời gian 1,2 phút và tiếp đó được tăng thêm lên đến 95% ở thời điểm 1,4 phút. Sau đó, phần cất của dung môi B bị giảm đến 15% ở thời điểm 1,41 phút và tiếp đó cột được làm cân bằng lại, bằng cách sử dụng các điều kiện ban đầu trong thời gian 0,09 phút trước lần tiêm tiếp theo (thời gian chạy tổng số: 1,50 phút). Sự phát hiện phổ khối bằng các chất phân tích máu được thực hiện bằng cách sử dụng giao diện ESI hoặc APCI được hoạt động theo chế độ ion hóa dương hoặc âm. Sự đáp ứng chất phân tích được đo bằng phương pháp kiểm tra đa phản ứng (multiple reaction monitoring - MRM) của các lần chuyển tiếp duy nhất cho mỗi hợp chất.

Các thông số dược động học của hợp chất thử nghiệm thu được bằng phép phân tích không phân chia sử dụng Watson® (Version 7.3, Thermo Electron Corporation). Diện tích dưới đường cong thời gian - nồng độ huyết tương (AUC) được tính bằng phương pháp hình thang tuyến tính; hệ số thanh thải (CL) được tính là CL = Liều

dùng/ AUC_{0-inf} ; thể tích phân bố tại trạng thái tĩnh (V_{ss}) được tính là $V_{ss} = CL \times MRT_{0-inf}$; thời gian bán thải cuối cùng ($t_{1/2}$) được tính là $0,693/k$, và k có độ dốc của đường hồi quy cuối cùng, trong đó AUC_{0-inf} là diện tích dưới đường cong từ thời điểm từ 0 đến vô cực và AUC_{0-t} là diện tích dưới đường cong từ thời điểm từ 0 đến thời điểm lấy mẫu cuối cùng.

Thời gian bán hủy cuối cùng của các hợp chất đã biết theo sáng chế được đưa ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ #	Chó $t_{1/2}$ (Giờ)
Ví dụ 6	72
Ví dụ 7	28
Ví dụ 68	25
Ví dụ 77	79
Ví dụ 104	24
Ví dụ 110	20
Ví dụ 117	30
Ví dụ 128	81
Ví dụ 129	126
Ví dụ 130	24
Ví dụ 173	50
Ví dụ 180	37
Ví dụ 183	46
Ví dụ 184	34

Dữ liệu động học được ưu tiên của các hợp chất đã biết theo sáng chế là kết quả đáng ngạc nhiên và làm cho các hợp chất này thích hợp đối với việc sử dụng theo liều lượng với tần số ít hơn. Do đó, các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng làm liều đơn, với tần suất một lần một ngày hoặc ít hơn.

Ví dụ 197

Phương pháp xác định hoạt tính ức chế transcriptaza ngược HIV-1

Cơ chất axit nucleic heterodime được sử dụng trong các phản ứng HIV-1 RT polymeraza được tạo ra bằng cách gắn mỗi ADN, pD500 được biotin hóa (Sigma Aldrich, USA, 5'-biotin-ttg aaa tga ctg cgg tac ggc-3'), SEQ ID NO. 1 vào mẫu ARN nucleotit t500 (có nguồn gốc từ trình tự của virus viêm gan C [HCV], IBA, Đức, 5' – GAG GUU CAG GUG GUU UCC ACC GCA ACA CAA UCC UUC CUG GCG ACC UGC GUC AAC GGC GUG UGU UGG ACC GUU UAC CAU GGU GCU GGC UCA AAG ACC UUA GCC GGC CCA AAG GGG CCA AUC ACC CAG AUG UAC ACU AAU GUG GAC CAG GAC CUC GUC GGC UGG CAG GCG CCC CCC GGG GCG CGU UCC UUG ACA CCA UGC ACC UGU GGC AGC UCA GAC CUU UAC UUG GUC ACG AGA CAU GCU GAC GUC AUU CCG GUG CGC CGG CGG GGC GAC AGU AGG GGG AGC CUG CUC UCC CCC AGG CCU GUC UCC UAC UUG AAG GGC UCU UCG GGU GGU CCA CUG CUC UGC CCU UCG GGG CAC GCU GUG GGC AUC UUC CGG GCU GCC GUA UGC ACC CGG GGG GUU GCG AAG GCG GUG GAC UUU GUG CCC GUA GAG UCC AUG GAA ACU ACU AUG CGG UCU CCG GUC UUC ACG GAC AAC UCA UCC CCC CCG GCC GUA CCG CAG UCA UUU CAA-3'), SEQ ID NO 2.). Enzym loại đại HIV-1 RT (nồng độ cuối cùng bằng 83pM) được kết hợp với chất ức chế hoặc dimethyl sulfoxit (DMSO, 10% trong hỗn hợp phản ứng cuối cùng) trong dung dịch đệm thử nghiệm (62,5mM Tris-HCl [độ pH=7,8], 1,25mM dithiotreitol, 7,5mM MgCl₂, 100mM KCl, 0,03% CHAPS, và 125μM EGTA). Hỗn hợp tiếp đó được ủ trước trên máy lắc theo quỹ đạo trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong các đĩa vi chuẩn độ (Costar 3365, Corning, USA). Phản ứng polyme hóa được khởi đầu bằng cách bổ sung mẫu ARN / mỗi lai pD500 ADN (16,6nM cuối cùng của ARN/AND lai) và dNTPs (2μM dATP, dGTP, dCTP và 66,6nM Ru-dUTP (Meso Scale Discovery, USA)). Đĩa được bịt kín và được ủ trong thời gian từ 5 đến 10 phút ở nhiệt độ trong phòng trên máy lắc theo quỹ đạo. Đĩa tiếp đó được ủ trong thời gian 90 phút ở nhiệt độ 37°C và các phản ứng bị dừng bởi

dung dịch làm nguội 60 μ l (50mM EDTA, 0,7% BSA, 0,7% Tween-20, 0,017% natri azit trong PBS). Dung dịch tạo thành được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút nữa và tiếp đó 50 μ L được chuyển vào các đĩa Avidin được phong bế trước (L15AA, Meso Scale Discovery). Mỗi lỗ của đĩa Avidin được phong bế trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng bằng 100 μ L 5% BSA trong PBS. Dung dịch phong bế được loại bỏ bằng cách rút mạnh trên giấy lọc để loại bỏ tất cả chất lỏng dư. Phản ứng trên đĩa avidin được phong bế trước được tiến hành trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và tiếp đó lượng dung dịch được loại bỏ bằng cách rút mạnh trên giấy lọc để loại bỏ tất cả các chất lỏng dư. Sau khi rửa đĩa 3 lần bằng 150 μ L 1X PBS và thấm khô giữa các chu kỳ, 150 μ L 1X bộ đệm đọc T (4X bộ đệm đọc T, Meso Scale Discovery) được bổ sung vào và được ủ trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng trước khi đếm trên Sector Imager S6000 (Meso Scale Discovery). Đường cong chuẩn độ và trị số IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng sự phù hợp logisitic bốn thông số theo các quy trình chuẩn. Tóm lại, % ức chế = $100 \times ((\text{trị số mẫu thô}) - (\text{trị số trung bình của đối chứng thấp hoặc sự ức chế 0\%})) / ((\text{trị số trung bình của các lỗ thể hiện sự ức chế 100\%}) - (\text{trị số trung bình của sự ức chế 0\%}))$. Trong thử nghiệm này, các lỗ đối chứng thấp chứa DMSO (sự ức chế 0%) và các lỗ có sự ức chế 100% chứa 1 μ M efavirenz.

Kết quả của các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm ở trên được thể hiện trong bảng dưới đây.

Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)
Ví dụ 1	191	Ví dụ 31	5	Ví dụ 61	11
Ví dụ 2	118	Ví dụ 32	13	Ví dụ 62	10
Ví dụ 3	33	Ví dụ 33	7	Ví dụ 63	10
Ví dụ 4	124	Ví dụ 34	7	Ví dụ 64	3
Ví dụ 5	6	Ví dụ 35	8	Ví dụ 65	5
Ví dụ 6	8	Ví dụ 36	4	Ví dụ 66	7
Ví dụ 7	8	Ví dụ 37	5	Ví dụ 67	12
Ví dụ 8	9	Ví dụ 38	110	Ví dụ 68	7
Ví dụ 9	109	Ví dụ 39	10	Ví dụ 69	10

Ví dụ #	IC₅₀ (nM)	Ví dụ #	IC₅₀ (nM)	Ví dụ #	IC₅₀ (nM)
Ví dụ 10	7	Ví dụ 40	70	Ví dụ 70	15
Ví dụ 11	124	Ví dụ 41	59	Ví dụ 71	5
Ví dụ 12	32	Ví dụ 42	7	Ví dụ 72	7
Ví dụ 13	29	Ví dụ 43	9	Ví dụ 73	11
Ví dụ 14	109	Ví dụ 44	4	Ví dụ 74	17
Ví dụ 15	13	Ví dụ 45	6	Ví dụ 75	20
Ví dụ 16	12	Ví dụ 46	5	Ví dụ 76	99
Ví dụ 17	179	Ví dụ 47	11	Ví dụ 77	4
Ví dụ 18	5	Ví dụ 48	9	Ví dụ 78	6
Ví dụ 19	31	Ví dụ 49	15	Ví dụ 79	6
Ví dụ 20	24	Ví dụ 50	165	Ví dụ 80	14
Ví dụ 21	29	Ví dụ 51	358	Ví dụ 81	9
Ví dụ 22	3	Ví dụ 52	4	Ví dụ 82	7
Ví dụ 23	38	Ví dụ 53	70	Ví dụ 83	14
Ví dụ 24	24	Ví dụ 54	8	Ví dụ 84	27
Ví dụ 25	9	Ví dụ 55	11	Ví dụ 85	14
Ví dụ 26	5	Ví dụ 56	76	Ví dụ 86	6
Ví dụ 27	14	Ví dụ 57	11	Ví dụ 87	18
Ví dụ 28	5	Ví dụ 58	4	Ví dụ 88	17
Ví dụ 29	3	Ví dụ 59	125	Ví dụ 89	18
Ví dụ 30	4	Ví dụ 60	7	Ví dụ 90	6

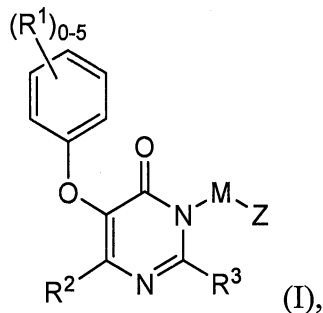
Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)
Ví dụ 91	6	Ví dụ 125	8	Ví dụ 159	17
Ví dụ 92	6	Ví dụ 126	4	Ví dụ 160	26
Ví dụ 93	11	Ví dụ 127	434	Ví dụ 161	24
Ví dụ 94	48	Ví dụ 128	4	Ví dụ 162	79
Ví dụ 95	8	Ví dụ 129	6	Ví dụ 163	22
Ví dụ 96	336	Ví dụ 130	12	Ví dụ 164	7
Ví dụ 97	247	Ví dụ 131	435	Ví dụ 165	3
Ví dụ 98	9	Ví dụ 132	12	Ví dụ 166	3
Ví dụ 99	7	Ví dụ 133	8	Ví dụ 167	6
Ví dụ 100	23	Ví dụ 134	17	Ví dụ 168	5
Ví dụ 101	153	Ví dụ 135	8	Ví dụ 169	4
Ví dụ 102	20	Ví dụ 136	6	Ví dụ 170	5
Ví dụ 103	74	Ví dụ 137	9	Ví dụ 171	3
Ví dụ 104	15	Ví dụ 138	11	Ví dụ 173	6
Ví dụ 105	19	Ví dụ 139	45	Ví dụ 174	5
Ví dụ 106	12	Ví dụ 140	36	Ví dụ 175	3
Ví dụ 107	223	Ví dụ 141	13	Ví dụ 176	6
Ví dụ 108	316	Ví dụ 142	35	Ví dụ 177	17
Ví dụ 109	7	Ví dụ 143	7	Ví dụ 178	9
Ví dụ 110	3	Ví dụ 144	9	Ví dụ 179	8
Ví dụ 111	10	Ví dụ 145	9	Ví dụ 180	5
Ví dụ 112	5	Ví dụ 146	19	Ví dụ 181	12
Ví dụ 113	6	Ví dụ 147	17	Ví dụ 182	9
Ví dụ 114	7	Ví dụ 148	9	Ví dụ 183	3
Ví dụ 115	7	Ví dụ 149	14	Ví dụ 184	3
Ví dụ 116	21	Ví dụ 150	9	Ví dụ 185	2
Ví dụ 117	6	Ví dụ 151	28	Ví dụ 186	4
Ví dụ 118	7	Ví dụ 152	32	Ví dụ 187	2
Ví dụ 119	12	Ví dụ 153	33	Ví dụ 188	4
Ví dụ 120	3	Ví dụ 154	42	Ví dụ 189	10
Ví dụ 121	5	Ví dụ 155	94	Ví dụ 190	6
Ví dụ 122	6	Ví dụ 156	24	Ví dụ 191	3
Ví dụ 123	6	Ví dụ 157	32	Ví dụ 192	5
Ví dụ 124	6	Ví dụ 158	11	Ví dụ 193	5

Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ #	IC ₅₀ (nM)
				Ví dụ 194	3
				Ví dụ 195	3

Các ví dụ được mô tả ở đây chỉ dùng để minh họa sáng chế và thực tiễn của sáng chế. Các ví dụ này không dùng để giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Trong khi phần mô tả nêu trên đưa ra các nguyên lý của sáng chế, bằng các ví dụ được đề xuất với mục đích minh họa, thì thực tiễn của sáng chế bao gồm tất cả các biến thể, các mô phỏng và/hoặc các cải biến thông thường đều nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây. Tất cả các công bố đơn, văn bằng bảo hộ và đơn sáng chế được trích dẫn ở đây đều được đưa vào phần mô tả bằng cách viện dẫn toàn bộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

M là CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ hoặc $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})$;

Z được chọn từ nhóm bao gồm: pyridazin, pyridazinon, pyrimidin, pyrimidinon, pyrazin, pyrazinon, triazin và triazinon, mỗi hợp chất tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ R^4 và R^5 ;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, CN, NO_2 , C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, OH, O- C_{1-4} alkyl, O- C_{1-4} haloalkyl, $\text{N}(\text{RA})\text{RB}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})\text{RB}$, $\text{C}(\text{O})\text{RA}$, CO_2RA , SRA , $\text{S}(\text{O})\text{RA}$, SO_2RA , $\text{SO}_2\text{N}(\text{RA})\text{RB}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{RA})\text{C}(\text{O})\text{RB}$ hoặc C_{2-4} alkenyl được thế bởi CN;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) H,
- (2) C_{1-6} alkyl,
- (3) C_{1-6} haloalkyl,
- (4) C_{1-6} alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O- C_{1-6} alkyl, O- C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2 , $\text{N}(\text{RA})\text{RB}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RA})\text{RB}$, $\text{C}(\text{O})\text{RA}$, CO_2RA , SRA , $\text{S}(\text{O})\text{RA}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{RA}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{RA})\text{RB}$, $\text{N}(\text{RA})\text{C}(\text{O})\text{RB}$, $\text{N}(\text{RA})\text{CO}_2\text{RB}$,

- $N(RA)S(O)_2RB$, $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$,
 $N(RA)C(O)N(RA)RB$, hoặc $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$,
- (5) O-C₁₋₆ alkyl trong đó alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, $N(RA)RB$, $C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO_2RA , SRA , $S(O)RA$, $S(O)_2RA$, hoặc $S(O)_2N(RA)RB$,
- (6) O-C₁₋₆ haloalkyl,
- (7) halogen,
- (8) CN,
- (9) NO_2 ,
- (10) $N(RA)RB$,
- (11) $C(O)N(RA)RB$,
- (12) $C(O)RA$,
- (13) C(O)-C₁₋₆ haloalkyl,
- (14) $C(O)ORA$,
- (15) $OC(O)RA$,
- (16) $OC(O)N(RA)RB$,
- (17) SRA ,
- (18) $S(O)RA$,
- (19) $S(O)_2RA$,
- (20) $S(O)_2N(RA)RB$,
- (21) $N(RA)S(O)_2RB$,
- (22) $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$,
- (23) $N(RA)C(O)RB$,
- (24) $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
- (25) $N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB$,

- (26) $N(RA)CO_2RB$,
- (27) $N(RC)RD$,
- (28) $C(O)N(RC)RD$,
- (29) $OC(O)N(RC)RD$,
- (30) $S(O)_2N(RC)RD$,
- (31) $N(RA)S(O)_2N(RC)RD$,
- (32) $N(RA)C(O)N(RC)RD$,
- (33) $N(RA)C(O)-C(O)N(RC)RD$,
- (34) CycA,
- (35) -O-CycA,
- (36) ArylA, hoặc
- (37) HetA;

R^3 là H, C₁₋₆ alkyl, halogen, CN, C₁₋₆ floalkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl hoặc O-C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi R^4 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) H,
- (2) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl hoặc C₂₋₆ alkynyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, $N(RA)RB$, $C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO_2RA , SRA , $S(O)RA$, $S(O)_2RA$, $S(O)_2N(RA)RB$, $N(RA)C(O)RB$, $N(RA)CO_2RB$, $N(RA)S(O)_2RB$, $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$, CycB, ArylB và HetB,
- (3) C₁₋₆ haloalkyl tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ

nhóm bao gồm OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, CycB, ArylB và HetB

- (4) O-C₁₋₆ alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, CycB, ArylB và HetB,
- (5) O-C₁₋₆ haloalkyl, tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, CycB, ArylB và HetB,
- (6) halogen,
- (7) CN,
- (8) NO₂,
- (9) N(RA)RB,
- (10) C(O)N(RA)RB,

- (11) $C(O)RA$,
- (12) $C(O)-C_{1-6}$ haloalkyl,
- (13) $C(O)ORA$,
- (14) $OC(O)RA$,
- (15) $OC(O)N(RA)RB$,
- (16) SRA ,
- (17) $S(O)RA$,
- (18) $S(O)_2RA$,
- (19) $S(O)_2N(RA)RB$,
- (20) $N(RA)S(O)_2RB$,
- (21) $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$,
- (22) $N(RA)C(O)RB$,
- (23) $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
- (24) $N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB$,
- (25) $N(RA)CO_2RB$,
- (26) $N(RC)RD$,
- (27) $C(O)N(RC)RD$,
- (28) $OC(O)N(RC)RD$,
- (29) $S(O)_2N(RC)RD$,
- (30) $N(RA)S(O)_2N(RC)RD$,
- (31) $N(RA)C(O)N(RC)RD$,
- (32) $N(RA)C(O)-C(O)N(RC)RD$,
- (33) OH ,
- (34) $CycB$,
- (35) $ArylB$,
- (36) $HetB$,
- (37) $-J-CycB$,

(38) -J-ArylB, và

(39) -J-HetB,

hoặc R⁴ và R⁵ trên các nguyên tử liền kề có thể được gắn cùng nhau cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra CycC, ArylC hoặc HetC được ngưng tụ; CycA, CycB và CycC độc lập là carboxyclyl là C₃₋₈ xycloalkyl, C₅₋₈ xycloalkenyl, hoặc hệ vòng không thơm, bão hòa hoặc chưa bão hòa, hai vòng C₇₋₁₂ trong đó một vòng được dung hợp hoặc được liên kết cầu với vòng khác; trong đó carboxyclyl tùy ý được thế bằng tổng số từ 1 đến 6 phần tử thế, trong đó:

(i) từ 0 đến 6 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

- (1) halogen,
- (2) CN,
- (3) C₁₋₆ alkyl,
- (4) OH,
- (5) O-C₁₋₆ alkyl,
- (6) C₁₋₆ haloalkyl,
- (7) O-C₁₋₆ haloalkyl,
- (8) C₁₋₆ alkenyl, hoặc
- (9) C₁₋₆ alkenyl được thế bằng CN, và

(ii) từ 0 đến 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:

- (1) CycQ,
- (2) AryQ,
- (3) HetQ,
- (4) HetR,
- (5) J-CycQ,
- (6) J-AryQ,
- (7) J-HetQ,
- (8) J-HetR,
- (9) C₁₋₆ alkyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J-HetR,

- (10) C₂-6 alkenyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J HetR, hoặc
- (11) C₂-6 alkynyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J HetR;

ArylA, ArylB và ArylC độc lập là aryl mà tùy ý được thế bằng tổng số từ 1 đến 8 phần tử thế, trong đó:

- (i) từ 0 đến 8 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:
- (1) C₁-6 alkyl,
 - (2) C₁-6 haloalkyl, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế bổ sung, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
 - (3) C₁-6 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
 - (4) C₂-6 alkenyl,
 - (5) C₂-6 alkenyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA,

- $S(O)RA$, $S(O)_2RA$, $S(O)_2N(RA)RB$, $N(RA)C(O)RB$,
 $N(RA)CO_2RB$, $N(RA)S(O)_2RB$, $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$,
 $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$, hoặc
 $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$,
- (6) C₂-6 alkynyl,
- (7) C₂-6 alkynyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁-6 alkyl, O-C₁-6 haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (8) O-C₁-6 alkyl,
- (9) O-C₁-6 haloalkyl,
- (10) OH,
- (11) halogen,
- (12) CN,
- (13) NO₂,
- (14) N(RA)RB,
- (15) C(O)N(RA)RB,
- (16) C(O)RA,
- (17) C(O)-C₁-6 haloalkyl,
- (18) C(O)ORA,
- (19) OC(O)N(RA)RB,
- (20) SRA,
- (21) S(O)RA,
- (22) S(O)₂RA,

- (23) $S(O)_2N(RA)RB$,
 - (24) $N(RA)S(O)_2RB$,
 - (25) $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$,
 - (26) $N(RA)C(O)RB$,
 - (27) $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
 - (28) $N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB$, hoặc
 - (29) $N(RA)CO_2RB$, và
- (ii) từ 0 đến 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:
- (1) CycQ,
 - (2) AryQ,
 - (3) HetQ,
 - (4) HetR,
 - (5) J-CycQ,
 - (6) J-AryQ,
 - (7) J-HetQ,
 - (8) J-HetR,
 - (9) C₁₋₆ alkyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J HetR,
 - (10) C₂₋₆ alkenyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J HetR, hoặc
 - (11) C₂₋₆ alkynyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J HetR;

HetA, HetB và HetC độc lập là heteroxyclyl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng tổng số từ 1 đến 8 phần tử thế, trong đó:

- (i) từ 0 đến 8 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:
 - (1) C₁₋₆ alkyl,
 - (2) C₁₋₆ haloalkyl, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế bổ sung, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm

- OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB,
 C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA,
 S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB,
 N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB,
 N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (3) C₁₋₆ alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (4) C₂₋₆ alkenyl,
- (5) C₂₋₆ alkenyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB,
- (6) C₂₋₆ alkynyl,
- (7) C₂₋₆ alkynyl được thế bằng từ 1 đến 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB,

OC(O)N(RA)RB , N(RA)C(O)N(RA)RB , hoặc
 $\text{N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB}$,

- (8) O-C_{1-6} alkyl,
 - (9) O-C_{1-6} haloalkyl,
 - (10) OH,
 - (11) oxo,
 - (12) halogen,
 - (13) CN,
 - (14) NO_2 ,
 - (15) N(RA)RB ,
 - (16) C(O)N(RA)RB ,
 - (17) C(O)RA ,
 - (18) C(O)-C_{1-6} haloalkyl,
 - (19) C(O)ORA ,
 - (20) OC(O)N(RA)RB ,
 - (21) SRA,
 - (22) S(O)RA ,
 - (23) $\text{S(O)}_2\text{RA}$,
 - (24) $\text{S(O)}_2\text{N(RA)RB}$,
 - (25) $\text{N(RA)S(O)}_2\text{RB}$,
 - (26) $\text{N(RA)S(O)}_2\text{N(RA)RB}$,
 - (27) N(RA)C(O)RB ,
 - (28) N(RA)C(O)N(RA)RB ,
 - (29) $\text{N(RA)C(O)-C(O)N(RA)RB}$, hoặc
 - (30) $\text{N(RA)CO}_2\text{RB}$, và
- (ii) từ 0 đến 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là:
- (1) CycQ,

- (2) AryQ,
- (3) HetQ,
- (4) HetR,
- (5) J-CycQ,
- (6) J-AryQ,
- (7) J-HetQ,
- (8) J-HetR,
- (9) C₁₋₆ alkyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J HetR,
- (10) C₂₋₆ alkenyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J HetR, hoặc
- (11) C₂₋₆ alkynyl được thế bằng CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ, hoặc J HetR;

mỗi CycQ độc lập là C₃₋₈ xycloalkyl hoặc C₅₋₈ xycloalkenyl, trong đó xycloalkyl hoặc xycloalkenyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁₋₆ alkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, hoặc O-C₁₋₆ haloalkyl;

mỗi AryQ độc lập là phenyl hoặc naphtyl, trong đó phenyl hoặc naphtyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, CN, NO₂, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, SO₂RA, SO₂N(RA)RB, hoặc SO₂N(RA)C(O)RB;

mỗi HetQ độc lập là heteroaryl mà tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SO₂RA, N(RA)C(O)N(RA)RB, hoặc N(RA)CO₂RB;

mỗi HetR độc lập là vòng dị vòng không thơm, bão hòa hoặc không bão hòa, có 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi S tùy ý được oxy hóa thành S(O) hoặc S(O)₂, và trong đó vòng dị vòng bão hòa hoặc không bão hòa tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là halogen, CN, C₁₋₆ alkyl, OH, oxo, O-C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ haloalkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, hoặc SO₂RA;

mỗi J độc lập là:

- (i) O,
- (ii) S,
- (iii) S(O),
- (iv) S(O)₂,
- (v) O-C₁₋₆ alkylen,
- (vi) S-C₁₋₆ alkylen,
- (vii) S(O)-C₁₋₆ alkylen,
- (viii) S(O)₂-C₁₋₆ alkylen,
- (ix) N(RA), hoặc
- (x) N(RA)-C₁₋₆ alkylen;

mỗi RA, RB, RC và RD độc lập được chọn từ H, C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆cycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl và C₃₋₆cycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, OH, CN, C₁₋₄alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl và phenyl;

hoặc theo cách khác mỗi cặp RC và RD cùng với nitơ mà chúng gắn vào tạo ra vòng không no đơn hoặc no có 4 đến 7 cạnh mà tùy ý chứa thêm nguyên tử N mà RC và RD gắn vào, trong đó nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ N, O, và S; trong đó vòng tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập là C₁₋₆

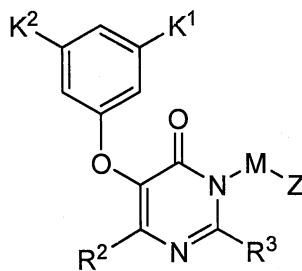
alkyl, C(O)RA, C(O)ORA, C(O)N(RA)RB, hoặc S(O)₂RA; và trong đó nguyên tử S tùy ý trong vòng tùy ý có dạng S(O) hoặc S(O)₂

mỗi aryl độc lập là (i) phenyl, (ii) hệ vòng cacbon được ngưng tụ, hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm, hoặc (iii) hệ vòng cacbon được ngưng tụ, ba vòng có 11 đến 14 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm;

mỗi heteroxyclyl độc lập là (i) hệ vòng đơn bão hòa hoặc không bão hòa, có 4 đến 8 cạnh, (ii) hệ vòng hai vòng có 7 đến 12 cạnh, hoặc (iii) hệ vòng ba vòng có 10 đến 18 cạnh, trong đó mỗi vòng trong mục (ii) hoặc (iii) độc lập, được ngưng tụ, hoặc được liên kết cầu với vòng hoặc các vòng khác và mỗi vòng được bão hòa hoặc không bão hòa; trong đó vòng đơn chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại và sự cân bằng của các nguyên tử cacbon; hệ vòng hai vòng hoặc hệ vòng ba vòng chứa từ 1 đến 8 nguyên tử khác loại và sự cân bằng của các nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại; trong đó nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử khác loại bất kỳ trong số các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa, và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại bất kỳ trong số các nguyên tử khác loại nitơ tùy ý được thể bốn bậc;

mỗi heteroaryl độc lập là (i) vòng dị vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó mỗi nguyên tử N tùy ý có dạng oxit, hoặc (ii) hệ vòng ngưng tụ, dị vòng hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó một hoặc cả hai vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ít nhất một vòng là vòng thơm, mỗi nguyên tử N tùy ý có dạng oxit, và mỗi nguyên tử S trong vòng là không thơm tùy ý là S(O) hoặc S(O)₂.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, có công thức Ia:



Ia, trong đó mỗi K¹ và K² độc lập là F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ hoặc CN.

3. Hợp chất có công thức Ia theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

K² là clo và K¹ là xyano, hoặc

K² là brom và K¹ clo, hoặc

K² là xyano và K¹ là xyano, hoặc

K² là xyano và K¹ là diflometoxy, hoặc

K² là clo và K¹ là clo, hoặc

K² là xyano và K¹ là flo.

4. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R² độc lập là:

- (1) H,
- (2) C₁₋₃ alkyl,
- (3) CF₂H,
- (4) CF₃,
- (5) CH₂CF₃,
- (6) CF₂CH₃,
- (7) CH₂OH,
- (8) CH₂OCH₃,
- (9) CH₂CN,
- (10) CH₂NH₂,

- (11) $\text{CH}_2\text{N(H)CH}_3$,
- (12) $\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$,
- (13) $\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$,
- (14) $\text{CH}_2\text{C(O)N(H)CH}_3$,
- (15) $\text{CH}_2\text{C(O)N(CH}_3)_2$,
- (16) $\text{CH}_2\text{C(O)CH}_3$,
- (17) $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$,
- (18) $\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_3$,
- (19) O-C₁₋₃ alkyl,
- (20) OCF_2H ,
- (21) OCF_3 ,
- (22) Cl,
- (23) Br,
- (24) F,
- (25) CN,
- (26) NO_2 ,
- (27) NH_2 ,
- (28) N(H)CH_3 ,
- (29) $\text{N(CH}_3)_2$,
- (30) C(O)NH_2 ,
- (31) C(O)N(H)CH_3 ,
- (32) $\text{C(O)N(CH}_3)_2$,
- (33) C(O)CH_3 ,
- (34) C(O)CF_3 ,
- (35) CO_2CH_3 ,
- (36) $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, hoặc
- (37) xyclopropyl.

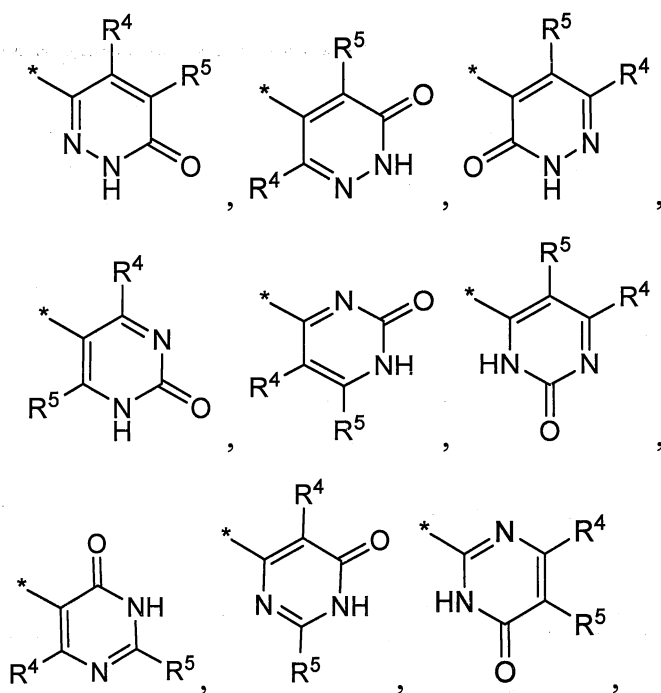
5. Hợp chất có công thức I theo điểm 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN.

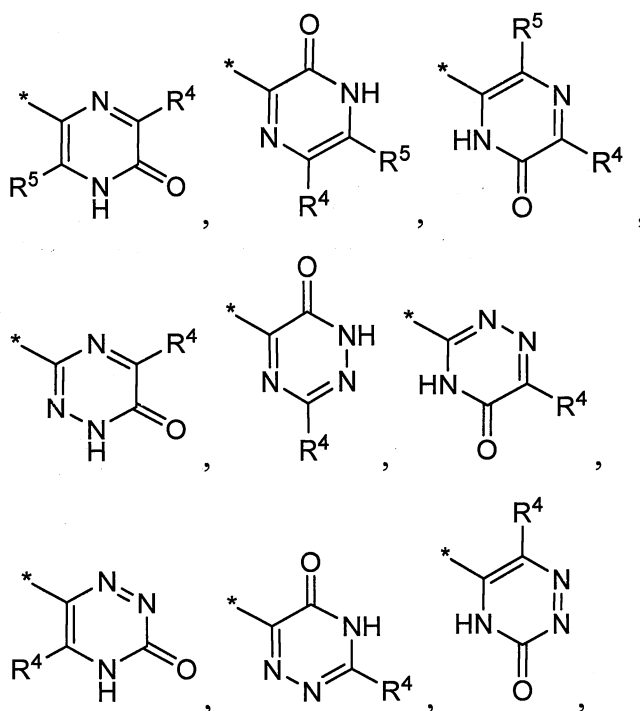
6. Hợp chất có công thức I theo điểm 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là CF₃.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó M là CH₂, hoặc CH(CH₃).

8. Hợp chất theo điểm 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó M là CH₂.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:





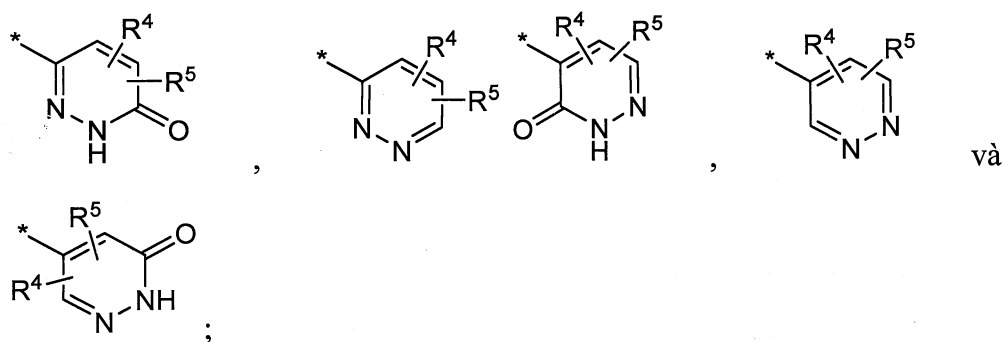
trong đó * là điểm gắn với M.

10. Hợp chất có công thức I theo điểm 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN;

R³ là H; và

M là CH₂ hoặc CH(CH₃).

11. Hợp chất có công thức I theo điểm 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó * là điểm gắn với M.

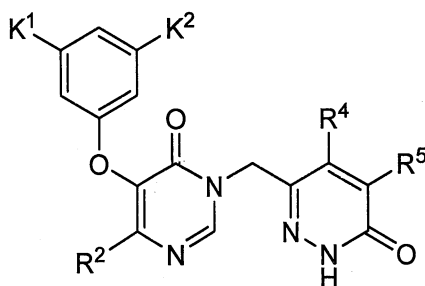
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

- (1) H,
- (2) C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl hoặc C₂₋₆ alkynyl, mỗi gốc tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (3) C₁₋₆ haloalkyl tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ nhóm bao gồm OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB, N(RA)S(O)₂N(RA)RB, OC(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)N(RA)RB, N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
- (4) O-C₁₋₆ alkyl trong đó phần alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, N(RA)RB, C(O)N(RA)RB, C(O)RA, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, N(RA)C(O)RB, N(RA)CO₂RB, N(RA)S(O)₂RB,

- $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$,
 $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
 (5) O-C₁₋₆ haloalkyl, tùy ý được thế bổ sung bằng một hoặc nhiều phần tử thế lên đến số lượng tối đa được cho phép theo hóa trị được chọn từ OH, O-C₁₋₆ alkyl, O-C₁₋₆ haloalkyl, CN, NO₂, $N(RA)RB$, $C(O)N(RA)RB$, $C(O)RA$, CO₂RA, SRA, S(O)RA, S(O)₂RA, S(O)₂N(RA)RB, $N(RA)C(O)RB$, $N(RA)CO_2RB$, $N(RA)S(O)_2RB$, $N(RA)S(O)_2N(RA)RB$, $OC(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)N(RA)RB$, $N(RA)C(O)C(O)N(RA)RB$, C₃₋₈ xycloalkyl, phenyl và HetB,
 (6) halogen,
 (7) OH,
 (8) CN
 (9) C(O) RA,
 (10) $N(RA)RB$,
 (11) $C(O)N(RA)RB$,
 (12) C(O)ORA,
 (13) SRA,
 (14) S(O)₂RA,
 (15) S(O)₂N(RA)RB,
 (16) C₃₋₈ xycloalkyl,
 (17) ArylB,
 (18) HetB,
 (19) -J-C₃₋₈ xycloalkyl,
 (20) -J-ArylB, và
 (21) -J-HetB.

13. Hợp chất theo điểm 1 có công thức Ib:



Ib

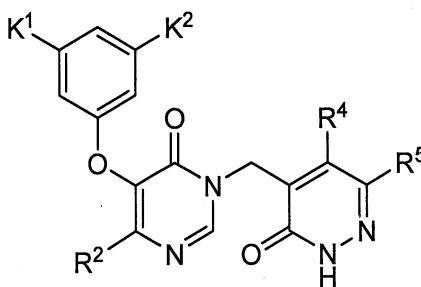
hoặc muối được dụng của nó,

trong đó mỗi K¹ và K² độc lập là F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ hoặc CN; và

R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN.

14. Hợp chất có công thức Ib theo điểm 13, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là CF₃ và R⁴ là H.

15. Hợp chất theo điểm 1 có công thức Ic:



Ic

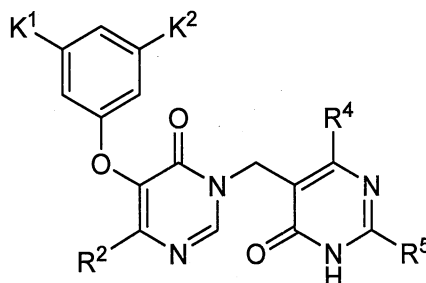
hoặc muối được dụng của nó,

trong đó mỗi K¹ và K² độc lập là F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ hoặc CN; và

R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, xyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN.

16. Hợp chất có công thức Ic theo điểm 15, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là CF₃ và R⁴ là H.

17. Hợp chất theo điểm 1 có công thức Id :



Id

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó mỗi K¹ và K² độc lập là F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ hoặc CN; và

R² được chọn từ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₂CH₃, CF₂H, CF₃, OCH₃, OCF₂H, OCF₃, cyclopropyl, Cl, Br, F, hoặc CN.

18. Hợp chất có công thức Id theo điểm 17, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là CF₃ và R⁴ là H.

19. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

3-clo-5-(((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyridazin-8-yl)metyl)-4-(trifluorometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-(((1-((5-hydroxypyrazin-2-yl)metyl)-6-oxo-4-(trifluorometyl)-1,6-dihydro pyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-((1-((4-methyl-5-oxo-4,5-dihydropyrazin-2-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)methyl)-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(triflomethyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-({6-oxo-1-[(6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)(2H₂)methyl]-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl}oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3,3-diflocyclobutyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3-metyloxetan-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(hydroxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((4-methyl-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(1-hydroxyetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(1-floetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-((1-((5-(flometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(xyclopropyl(hydroxy)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 2,5-diclo-3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-flo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-(triflometyl)benzonitril;
 6-((5-(3-clo-5-(triflometyl)phenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)pyridazin-3(2H)-on;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-phenyl-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-((1-((5-brom-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(4-(triflometoxy)phenyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3-clo-5-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-clophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3,4-diflophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-(((1-((5-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((6-oxo-1-((6-oxo-5-(p-toyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(3,5-diflophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(3-clo-4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(2,4-diflophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(3-clophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(4-flo-3-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(2-flo-3-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(2-flo-5-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(2-clo-4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(2-clo-3-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(2-flo-4-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-(((1-((5-(3-clo-2-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-((1-((5-(2-flo-3-metoxyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2-flo-4-metoxyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-clo-3-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(5-clo-2-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2,5-diflophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-isopropylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(5-flo-2-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2-flo-6-metoxyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3-flo-4-metoxyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-((1-((5-(4-(tert-butyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3-xyanophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(3,4,5-triflophenyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-flo-2-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-((1-((5-(3-flo-4-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(5-flo-2-metoxypyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3-flo-5-metylphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3-flo-5-metoxypyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,3,4-triflophenyl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2-flo-5-metoxypyphenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pyrazol-5-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-xyclpropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 4-(6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)-2-flobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-(2,2-diflo-1-hydroxyetyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(3-(metylsulfonyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pyrazol-4-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-((1-((5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(pyridin-3-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-xyanophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(6-flopyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2-metoxypyridin-4-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(5-metylpyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(pyridin-4-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(5-flopyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(6-metylpyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 5-(6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)nicotinonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(5-metoxypyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-((1-((5-(6-clopyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(2-flopyridin-3-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(quinolin-3-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-((1-((5-(4-(1-amino-2,2,2-trifloetyl)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril;
 3-((1-((5-brom-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-clo-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(dimetylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pyrazol-1-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril; 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(metylsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(etylsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(5-flopyridin-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(5-clopyridin-2-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

metyl 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)
 metyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxylat;
 6-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-3-
 oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carboxamit;
 3-clo-5-((1-((5-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl) -6-oxo-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)-1,6-dihydro pyridazin-3-
 yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl) -6-oxo-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-((1-((5-axetyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4- (triflo metyl)-
 1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-metoxo-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl) -6-oxo-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl) metyl) -6-oxo-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(diflometoxy)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-phenyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-
 yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(4-flophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(3-flophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-
 (triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-((1-((6-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(4-(diflometoxy)phenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(4-(triflometoxy)phenyl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-xylopropyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pyrazol-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(4-(triflometyl)phenyl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(2,3-diflophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(3,4-diflophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 4-(5-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflometyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)-2-flobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(4-clo-3-flophenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(4-(2,2-diflo-1-hydroxyetyl)phenyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((1-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-((1-((2-(tert-butyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril;
 3-clo-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmetyl)-4-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-(metylthio)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((4-xyclopropyl-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-(metylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((4-metoxo-2-(metylamino)pyrimidin-5-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-{6-oxo-1-[6-oxo-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmetyl]-4-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy}-benzonitril;
 3-clo-5-{1-[2-(4-flo-phenoxy)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmetyl]-6-oxo-4-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy}-benzonitril;
 3-clo-5-[1-(2-dimetylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmetyl)-6-oxo-4-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril;

3-clo-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-pyrazol-1-yl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-ylmethyl)-4-triflomethyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril;
 3-((1-((2-amino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-xypropyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-(4-florophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 5-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflomethyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-carboxamit;
 5-((5-(3-clo-5-xyanophenoxy)-6-oxo-4-(triflomethyl)pyrimidin-1(6H)-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-carbonitril;
 3-((1-((2-axetyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-clobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-(diflomethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-(1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)methyl)-4-(triflomethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-[6-oxo-1-(8-oxo-4,6,7-triaza-spiro[2,5]oct-5-en-5-ylmethyl)-4-triflomethyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril;
 3-clo-5-[1-(5-hydroxymethyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-[1,2,4]triazin-3-ylmethyl)-6-oxo-4-triflomethyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril;

3-clo-5-[1-(5-metyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-[1,2,4]triazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril;
 3-clo-5-[1-(5-metyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-[1,2,4]triazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-triflometyl-1,6-dihydro-pyrimidin-5-yloxy]-benzonitril;
 3-clo-5-((6-oxo-1-((5-oxo-6-(triflometyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((4-(diflometyl)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 2-flo-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflo metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril;
 3-clo-5-(4-(diflometoxy)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril;
 3-(diflometoxy)-5-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril;
 5-flo-2-metyl-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yloxy)benzonitril;
 2-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-(diflometoxy)-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 5-flo-3-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-metylbenzonitril;
 3-clo-5-((1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-4-metyl- 6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

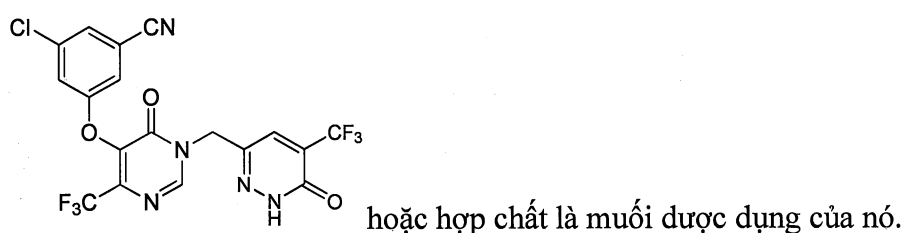
3-((4-(1,1-difloetyl)-1-((5-(4-flophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril;
 3-clo-5-((4-(diflometyl)-1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-((1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril;
 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(diflometyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril;
 3-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril; và
 3-((4-(1,1-difloetyl)-1-((6-(1,1-difloetyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-2-flobenzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 3-clo-5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)methyl)-4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;

3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-(diflometyl)benzonitril;
 3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-(diflometyl)benzonitril;
 3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)isophthalonitril;
 3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-flobenzonitril;
 3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-flobenzonitril;
 3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(1,1-difloetyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 5-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)isophthalonitril;
 3-((1-((6-clo-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-4-(diflometyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)-5-(diflometyl)benzonitril;
 3-((1-((6-brom-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-yl)metyl)-6-oxo-4-(triflometyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)oxy)benzonitril;
 hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

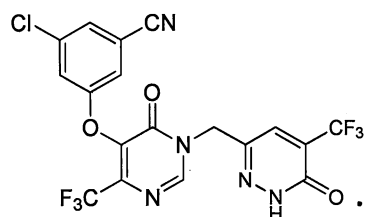
20. Được phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 19, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

21. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều chất kháng virus HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế sự xâm nhập của HIV.

22. Hợp chất :



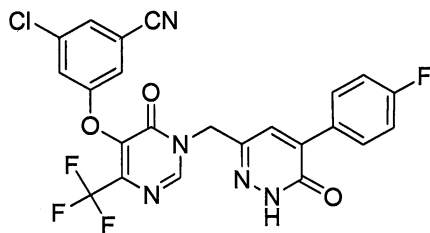
23. Hợp chất :



24. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 22 hoặc 23, và chất mang được dụng.

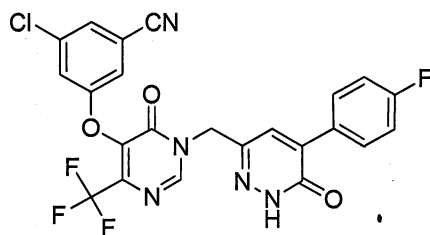
25. Dược phẩm theo điểm 24, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều chất kháng virus HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế sự xâm nhập của HIV.

26. Hợp chất :



hoặc hợp chất là muối được dụng của nó.

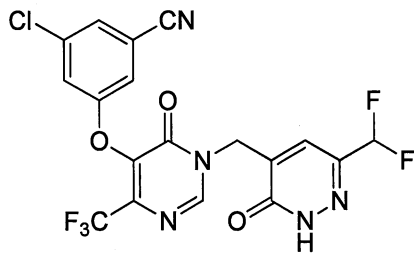
27. Hợp chất :



28. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 26 hoặc 27, và chất mang được dụng.

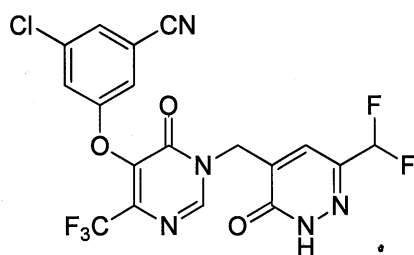
29. Dược phẩm theo điểm 28, trong đó dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất kháng virus HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế sự xâm nhập của HIV.

30. Hợp chất :



hoặc hợp chất là muối được dụng của nó.

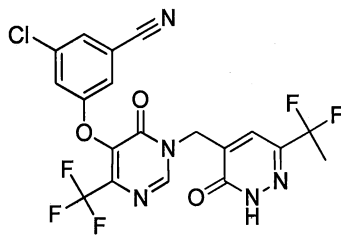
31. Hợp chất :



32. Dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 30 hoặc 31, và chất mang được dụng.

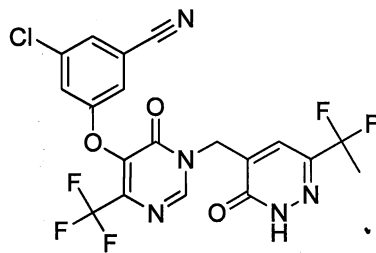
33. Dược phẩm theo điểm 32, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều chất kháng virus HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế sự xâm nhập của HIV.

34. Hợp chất:



hoặc hợp chất là muối được dụng của nó.

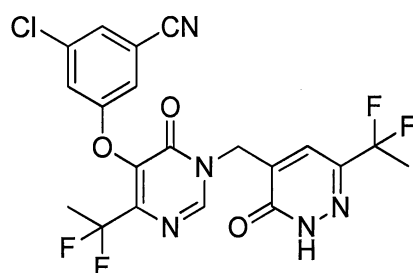
35. Hợp chất:



36. Dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 34 hoặc 35, và chất mang được dụng.

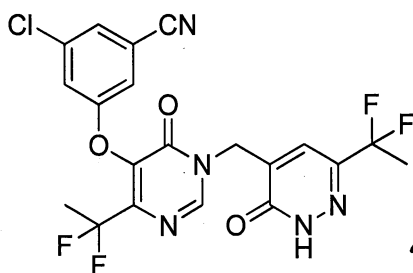
37. Dược phẩm theo điểm 36, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều chất kháng virus HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế sự xâm nhập của HIV.

38. Hợp chất:



hoặc hợp chất là muối được dụng của nó.

39. Hợp chất;



40. Dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 38 hoặc 39, và chất mang dược dụng.

41. Dược phẩm theo điểm 40, trong đó dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều chất kháng virus HIV được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV không nucleosit, chất ức chế transcriptaza ngược của HIV nucleosit, chất ức chế sự dung hợp HIV, và chất ức chế sự xâm nhập của HIV.

42. Dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, 22, 23, 26, 27, 30, 31, 34, 35, 38, hoặc 39, và một hoặc nhiều chất kháng virus HIV được chọn từ nhóm bao gồm:

abacavir, abacavir sulfat,
abacavir + lamivudin,
abacavir + lamivudin + zidovudin,
amprenavir,
atazanavir, atazanavir sulfat,
zidovudin,
capravirin
darunavir,
zalxitabin,
didanosin,
didanosin được phủ lớp bao tan trong ruột
delavirdin,
efavirenz,

efavirenz + emtricitabin + tenofovir disoproxil fumarat,
EFdA (4'-etynyl-2'-deoxyadenosin)
emtricitabin,
emtricitabin + tenofovir disoproxil fumarat,
emvirin,
enfuvirtit,
etravirin,
fosamprenavir canxi,
indinavir, indinavir sulfat,
lamivudin,
lamivudin + zidovudin,
lopinavir,
lopinavir + ritonavir,
maraviroc,
nelfinavir, nelfinavir mesylat,
nevirapin,
PPL-100,
raltegravir,
ritonavir,
saquinavir, saquinavir mesylat,
stavudin,
tenofovir disoproxil fumarat,
tenofovir hexadexyloxypropyl,
tipranavir.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

- <110> Merck Sharp & Dohme Corp.
 Arrington, Kenneth L.
 Burgey, Christopher
 Gilfillan, Robert
 Han, Yongxin
 Patel, Mehul L.
 Li, Chun Sing
 Li, Yaozong
 Luo, Yunfu
 Lei, Zhiyu
 Xu, Jiayi
- <120> HỢP CHẤT 5-PHENOXY-3H-PYRIMIDIN-4-ON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
- <130> 23322
- <160> 2
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Được tổng hợp hóa học
- <400> 1
 ttgaaatgac tgcggtacgg c
 21
- <210> 2
 <211> 501
 <212> ARN
 <213> Trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Được tổng hợp hóa học
- <400> 2
 gagguucagg ugguuuccac cgcaacacaa uccuuccugg cgaccugcgu caacggcgug
 60
 uguuggaccg uuuaaccaugg ugcuggcuca aagaccuuag ccggcccaaa ggggccaauc

120

acccagaugu acacuaaugu ggaccaggac cucgucggcu ggcaggcgcc ccccggggcg
180

cguuccuuga caccaugcac cuguggcagc ucagaccuuu acuuggucac gagacaugcu
240

gacgucauuc cggugcgccg gcggggcgac aguaggggga gccugcucuc cccagggccu
300

gucuccuacu ugaagggcuc uucggguggu ccacugcucu gcccuucggg gcacgcugug
360

ggcaucuucc gggcugccgu augcaccgga gggguugcga aggcggugga cuuugugccc
420

guagagucca uggaacuac uaugcggucu ccggucuua cggacaacuc aucccccccg
480

gccguaccgc agucauuuca a
501