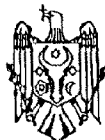




MD 4625 C1 2019.11.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4625** (13) **C1**(51) Int.Cl: *C07D 239/52* (2006.01)
C07D 239/54 (2006.01)
C07D 239/56 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

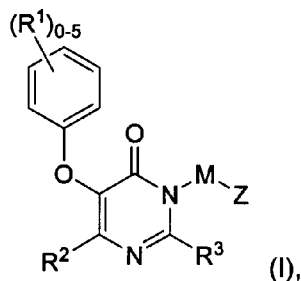
(21) Nr. depozit: a 2015 0047 (22) Data depozit: 2013.10.07 (31) Nr.: PCT/CN2012/001358 (32) Data: 2012.10.08 (33) Țara: CN (41) Data publicării cererii: 2015.08.31, BOPI nr. 8/2015	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.04.30, BOPI nr. 4/2019 (85) 2015.05.07 (86) PCT/US2013/063612, 2013.10.07 (87) WO 2014/058747 A1, 2014.04.17
(71) Solicitant: MERCK SHARP & DOHME CORP, US (72) Inventatori: 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 (73) Titular: MERCK SHARP & DOHME CORP, US (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila	

(54) Derivați de 5-fenoxi-3H-pirimidin-4-onă și utilizarea acestora ca inhibitori ai transcriptazei inverse a HIV

(57) Rezumat:

1

Compușii cu formula I:

in care R¹, R², R³, M și Z au semnificațiile
definite în descriere, sunt inhibitori de

2

transcriptază inversă a HIV. Compușii cu formula I și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora sunt utile în inhibarea transcriptazei inverse a HIV, profilaxia și tratamentul infecției HIV și în profilaxia, întârzierea debutului sau progresării și tratamentul SIDA. Compușii și sărurile acestora pot fi utilizate ca ingrediente în compoziții farmaceutice, opțional în combinație cu alte preparate antivirale, imunomodulatori, antibiotice sau vaccinuri.

Revendicări: 51

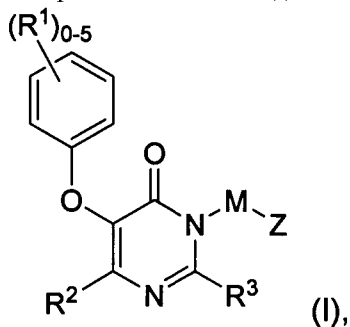
Figuri: 1

MD 4625 C1 2019.11.30

(54) 5-Phenoxy-3H-pyrimidin-4-one derivatives and their use as HIV reverse transcriptase inhibitors

(57) Abstract:

Compounds of Formula (I):



wherein R^1 , R^2 , R^3 , M and Z are defined in the description, are HIV reverse transcriptase inhibitors. The compounds of Formula (I) and

their pharmaceutically acceptable salts are useful in the inhibition of HIV reverse transcriptase, the prophylaxis and treatment of infection by HIV and in the prophylaxis, delay in the onset or progression, and treatment of AIDS. The compounds and their salts can be employed as ingredients in pharmaceutical compositions, optionally in combination with other antivirals, immunomodulators, antibiotics or vaccines.

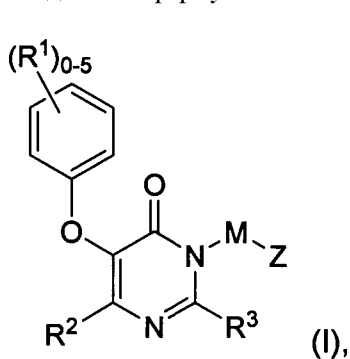
Claims: 51

Fig.: 1

(54) Производные 5-фенокси-3Н-пиримидин-4-она и их использование в качестве ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ

(57) Реферат:

Соединения формулы I:



где R^1 , R^2 , R^3 , M и Z имеют значения, определенные в описании, являются ингибиторами обратной транскриптазы

ВИЧ. Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в ингибировании обратной транскриптазы ВИЧ, профилактике и лечении инфекции ВИЧ и в профилактике, задержке начала или прогрессии и лечении СПИДА. Соединения и их соли могут быть использованы в качестве ингредиентов в фармацевтических композициях, факультативно, в комбинации с другими противовирусными средствами, иммуномодуляторами, антибиотиками или вакцинами.

П. формулы: 51

Фиг.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Retrovirusul, desemnat virus al imunodeficienței umane (HIV), în special tulpinile cunoscute sub denumirea HIV de tip 1 (HIV-1) și de tip 2 (HIV-2), au fost etiologic legate de boala imunosupresivă cunoscută ca sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Persoanele seropozitive HIV sunt inițial asimptomatice, dar de obicei se dezvoltă complexul asociat de SIDA (ARC), urmat de SIDA. Persoanele afectate prezintă imunosupresie severă, care le face extrem de
 10 susceptibile la infecții oportuniste epuizante și în cele din urmă fatale. Replicarea virusului HIV de către o celulă gazdă impune integrarea genomului viral în ADN al celulei gazdă. Deoarece HIV este un retrovirus, ciclul de replicare al HIV necesită transcrierea ARN al genomului viral în ADN cu o enzimă cunoscută ca transcriptază inversă (RT).

Transcriptaza inversă are trei funcții enzimatiche cunoscute: enzima acționează ca ADN polimeraza ARN-dependentă, ca o ribonuclează și ca ADN polimeraza dependentă de ADN. În
 15 rolul său de ADN polimerază ARN-dependentă, RT transcrie o singură bandă de copie de ADN al ARN viral. Ca o ribonuclează, RT distruge ARN viral original și eliberează AND, produs doar din ARN original. Și, ca o ADN polimerază dependentă de ADN, RT produce o a doua catenă complementară de ADN, folosind prima catenă de ADN ca matrice. Cele două catene formează ADN dublu catenar, care este integrat în genomul celulei gazdă de către enzima integraza.

20 Este cunoscut faptul, că compușii care inhibă funcțiile enzimatiche ale RT HIV vor inhiba replicarea HIV în celulele infectate. Acești compuși sunt utili în profilaxia sau tratamentul infecției cu HIV la om. Printre compușii aprobați pentru utilizare în tratamentul infecției cu HIV și SIDA sunt inhibitori de RT: 3'-azido-3'-deoxitimidină (AZT), 2',3'-dideoxiinozină (ddl), 2',3'-dideoxicitidină (ddC), d4T, 3TC, nevirapină, delavirdină, efavirenz, abacavir, emtricitabină și
 25 tenofovir.

Deși fiecare dintre medicamentele menționate este eficient în tratarea infecției cu HIV și SIDA, persistă necesitatea elaborării unor medicamente antivirale HIV suplimentare, inclusiv a inhibitorilor de RT adiționali. O problemă deosebită este dezvoltarea tulpinilor mutante de HIV, care sunt rezistente la inhibitorii cunoscuți. Utilizarea inhibitorilor de RT pentru tratarea SIDA
 30 conduce deseori la virusuri, care sunt mai puțin sensibili la inhibitori. Această rezistență este, de obicei, rezultat al mutațiilor, care se produc în segmentul transcriptazei inverse al genei *pol*. Utilizarea în continuare a compușilor antivirali pentru a preveni infecția cu HIV va conduce în mod inevitabil la apariția unor noi tulpini rezistente de HIV. Prin urmare, există o necesitate specială de inhibitori noi de RT, eficienți împotriva tulpinilor mutante de HIV.

35 Sunt cunoscuți anumiți derivați ai sistemului de 4-oxo-3-(2-piridil)piridocoline și, în special, 6-metil-6'-fenoxi-2,2'-metilendipiridine. [1]

De asemenea este cunoscută o serie de triazolinone, care s-au dovedit a fi inhibitori nenucleozidici de transcriptază inversă a HIV. [2]

Se cunosc de asemenea anumiți azoli substituiți (inclusiv, de exemplu, unii imidazoli și
 40 benzimidazoli), fiind activi împotriva *Helicobacter pilori*, în particular, 1-[(3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazolul [3] (Compusul 91, pag. 40).

De asemenea mai sunt cunoscute anumite benzil piridazinone ca inhibitori de transcriptază inversă. [4].

45 Mai sunt cunoscute anumite N-fenil-2-fenilacetamide, fiind inhibitori nenucleozidici ai transcriptazei inverse. [5]

Sunt cunoscuți de asemenea anumiți derivați de biaril eter ca fiind modulatori ai enzimei transcriptaza inversă. [6].

De asemenea mai sunt cunoscute anumite 2-(2-fenoxifenil)N-fenil acetamide ca inhibitori nenucleozidici ai transcriptazei inverse. [7, 8].

50 Se cunosc de asemenea anumiți indazoli, benzotriazoli și compuși biciclici asociați ca inhibitori ai transcriptazei inverse a HIV. [9].

Mai sunt cunoscute anumite ariloxi-, cicloalchiloxi- și heterociciloxi-piridine și compuși asociați [10]. Compușii sunt inhibitori potriviți de transcriptază inversă a HIV, de exemplu, pentru
 55 tratamentul infecției cu HIV. Printre compușii descriși sunt anumite 3-(3,5-fenoxidisubstituite)-1-(1H-pirazol[3,4-b]piridin-3-il-metil)-4-piridin(substituite)-2(1H)-one.

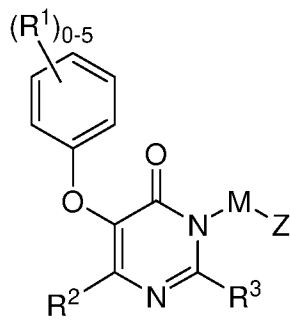
Se cunosc de asemenea anumite triazolone, oxadiazolone și tiadiazolone 3-(fenoxi)benzil substituite cu 5 membri. Compușii sunt dezvoltuți ca fiind inhibitori nenucleozidici ai transcriptazei inverse utili pentru tratamentul sau profilaxia bolilor mediate de HIV. [11].

Sunt de asemenea cunoscuți anumiți compuși substituiți. [12, 13]. Compușii sunt inhibitori potriviți de transcriptază inversă a HIV, de exemplu, pentru tratamentul infecției cu HIV.

De asemenea sunt cunoscuți inhibitori nenucleozidici ai transcriptazei inverse a HIV. [14].

- 5 Prezenta invenție se referă la derivați de 4-pirimidinone, la utilizarea acestora pentru inhibarea transcriptazei inverse a HIV, profilaxia infecției cu HIV, tratamentul infecției cu HIV și profilaxia, tratamentul și întârzierea debutului sau evoluției SIDA și/sau ARC.

O realizare a invenției ("Realizarea 1") cuprinde compușii cu formula I:



- 10 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:

- M reprezintă CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ sau $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)$; Z este selectat din grupa constând din: piridazină, piridazinonă, pirimidină, pirimidinonă, pirazină, pirazinonă, triazină și triazinonă, fiecare opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre R^4 și R^5 ;

- 15 fiecare R^1 este independent selectat din grupa constând din: halogen, CN , NO_2 , C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{2-4} alchenil, OH , $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil, $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ haloalchil, $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, CO_2R^A , SR^A , $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$, SO_2R^A , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^A)\text{C}(\text{O})\text{R}^B$ sau C_{2-4} alchenil substituie cu CN ;

- 20 R^2 este selectat din grupa constând din:

- (1) H ,
 (2) C_{1-6} alchil,
 (3) C_{1-6} haloalchil,
 (4) C_{1-6} alchil substituit cu 1 până la 3 substituenți, fiecare din care independent
 25 reprezintă OH , $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alchil, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ haloalchil, CN , NO_2 , $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, CO_2R^A , SR^A , $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{CO}_2\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ sau $\text{N}(\text{R}^A)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$,

- (5) $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alchil, în care alchil este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți independent selectați dintre OH , $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alchil, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ haloalchil, CN , $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$,
 30 $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, CO_2R^A , SR^A , $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$ sau $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$,

- (6) $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ haloalchil,
 (7) halogen,
 (8) CN ,
 (9) NO_2 ,
 35 (10) $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$,
 (11) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$,
 (12) $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$,
 (13) $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ haloalchil,
 (14) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^A$,
 40 (15) $\text{OC}(\text{O})\text{R}^A$,
 (16) $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$,
 (17) SR^A ,
 (18) $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$,

- (19) $S(O)_2R^A$,
 (20) $S(O)_2N(R^A)R^B$,
 (21) $N(R^A)S(O)_2R^B$,
 (22) $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$,
 5 (23) $N(R^A)C(O)R^B$,
 (24) $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$,
 (25) $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$,
 (26) $N(R^A)CO_2R^B$,
 (27) $N(R^C)R^D$,
 10 (28) $C(O)N(R^C)R^D$,
 (29) $OC(O)N(R^C)R^D$,
 (30) $S(O)_2N(R^C)R^D$,
 (31) $N(R^A)S(O)_2N(R^C)R^D$,
 (32) $N(R^A)C(O)N(R^C)R^D$,
 15 (33) $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D$,
 (34) CycA,
 (35) -O-CycA,
 (36) ArilA sau
 (37) HetA;
- 20 R^3 reprezintă H, C_{1-6} alchil, halogen, CN, C_{1-6} fluoralkil, OH, O- C_{1-6} alchil și O- C_{1-6} haloalchil;
 R^4 și R^5 fiecare independent este selectat dintre:
 (1) H,
 (2) C_{1-6} alchil, C_{2-6} alchenil sau C_{2-6} alchinil, fiecare opțional substituit cu unul sau
 25 mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre: OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, CycB, ArilB și HetB,
 (3) C_{1-6} haloalchil opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți
 30 până la numărul maxim permis de valență selectat dintre: OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, CycB, ArilB și HetB
 (4) O- C_{1-6} alchil, în care porțiunea alchil este opțional substituită cu unul sau mai
 35 mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, CycB, ArilB și HetB,
 (5) O- C_{1-6} haloalchil, opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți
 40 până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, CycB, ArilB și HetB,
 (6) halogen,
 45 (7) CN,
 (8) NO_2 ,
 (9) $N(R^A)R^B$,
 (10) $C(O)N(R^A)R^B$,
 (11) $C(O)R^A$,

- (12) C(O)-C₁₋₆ haloalchil,
 (13) C(O)OR^A,
 (14) OC(O)R^A,
 (15) OC(O)N(R^A)R^B,
 5 (16) SR^A,
 (17) S(O)R^A,
 (18) S(O)₂R^A,
 (19) S(O)₂N(R^A)R^B,
 (20) N(R^A)S(O)₂R^B,
 10 (21) N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B,
 (22) N(R^A)C(O)R^B,
 (23) N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
 (24) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B,
 (25) N(R^A)CO₂R^B,
 15 (26) N(R^C)R^D,
 (27) C(O)N(R^C)R^D,
 (28) OC(O)N(R^C)R^D,
 (29) S(O)₂N(R^C)R^D,
 (30) N(R^A)S(O)₂N(R^C)R^D,
 20 (31) N(R^A)C(O)N(R^C)R^D,
 (32) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D,
 (33) OH,
 (34) CycB,
 (35) ArilB,
 25 (36) HetB,
 (37) -J-CycB,
 (38) -J-ArilB și
 (39) -J-HetB,

sau R⁴ și R⁵ pe atomi adiacenți pot fi uniți împreună cu atomii de care sunt atașați pentru a forma un inel condensat CycC, ArilC sau HetC;

CycA, CycB și CycC reprezintă independent un carbocicil, care reprezintă C₃₋₈ cicloalchil, C₅₋₈ cicloalchenil sau un sistem ciclic nearomatic, saturat sau nesaturat C₇₋₁₂ biciclic, în care un inel este fuzionat sau are o punte cu un alt inel; în care carbocicilul este opțional substituit cu un total de 1 până la 6 substituenți, în care:

- 35 (i) substituenții de la zero până la 6 reprezintă fiecare independent:
 (1) halogen,
 (2) CN,
 (3) C₁₋₆ alchil,
 (4) OH,
 40 (5) O-C₁₋₆ alchil,
 (6) C₁₋₆ haloalchil,
 (7) O-C₁₋₆ haloalchil,
 (8) C₁₋₆ alchenil sau
 (9) C₁₋₆ alchenil substituit cu CN și
 45 (ii) substituenții de la zero până la 2 reprezintă fiecare independent:
 (1) CycQ,
 (2) AryQ,
 (3) HetQ,
 (4) HetR,
 50 (5) J-CycQ,
 (6) J-AryQ,
 (7) J-HetQ,
 (8) J-HetR,

- (9) C_{1-6} alchil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR,
- (10) C_{2-6} alchenil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR sau
- 5 (11) C_{2-6} alchinil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR;
- ArilA, ArilB și ArilC reprezintă independent Aril, care este opțional substituit cu un total de la 1 până la 8 substituenți, în care:
- (i) substituenții de la zero până la 8 reprezintă fiecare independent:
- 10 (1) C_{1-6} alchil,
- (2) C_{1-6} haloalchil, care este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți adiționali, fiecare din care este independent selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO₂, $N(R^A)R^B$, C(O) $N(R^A)R^B$, C(O) R^A , CO₂ R^A , SR^A, S(O) R^A , S(O)₂ R^A , S(O)₂ $N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, OC(O) $N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau
- 15 $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
- (3) C_{1-6} alchil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent este selectat dintre: OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO₂, $N(R^A)R^B$, C(O) $N(R^A)R^B$, C(O) R^A , CO₂ R^A , SR^A, S(O) R^A , S(O)₂ R^A , S(O)₂ $N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, OC(O) $N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
- 20 (4) C_{2-6} alchenil,
- (5) C_{2-6} alchenil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent reprezintă OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO₂, $N(R^A)R^B$, C(O) $N(R^A)R^B$, C(O) R^A , CO₂ R^A , SR^A, S(O) R^A , S(O)₂ R^A , S(O)₂ $N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, OC(O) $N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
- 25 (6) C_{2-6} alchinil,
- (7) C_{2-6} alchinil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent reprezintă OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO₂, $N(R^A)R^B$, C(O) $N(R^A)R^B$, C(O) R^A , CO₂ R^A , SR^A, S(O) R^A , S(O)₂ R^A , S(O)₂ $N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, OC(O) $N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
- 30 (8) O- C_{1-6} alchil,
- (9) O- C_{1-6} haloalchil,
- (10) OH,
- (11) halogen,
- (12) CN,
- 35 (13) NO₂,
- (14) $N(R^A)R^B$,
- (15) C(O) $N(R^A)R^B$,
- (16) C(O) R^A ,
- (17) C(O)- C_{1-6} haloalchil,
- 40 (18) C(O)OR^A,
- (19) OC(O) $N(R^A)R^B$,
- (20) SR^A,
- (21) S(O) R^A ,
- (22) S(O)₂ R^A ,
- 45 (23) S(O)₂ $N(R^A)R^B$,
- (24) $N(R^A)S(O)_2R^B$,
- (25) $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$,
- (26) $N(R^A)C(O)R^B$,
- (27) $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$,

- (28) $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$ sau
 (29) $N(R^A)CO_2R^B$ și
 (ii) substituenții de la zero până la 2 fiecare independent reprezintă:
- 5 (1) CycQ,
 (2) AryQ,
 (3) HetQ,
 (4) HetR,
 (5) J-CycQ,
 (6) J-AryQ,
 10 (7) J-HetQ,
 (8) J-HetR,
 (9) C_{1-6} alchil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR,
 (10) C_{2-6} alchenil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ
 15 sau J-HetR sau
 (11) C_{2-6} alchinil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR;
- HetA, HetB și HetC independent reprezintă heterocicilul sau heteroaril, opțional substituit cu un total de la 1 până la 8 substituenți, în care:
- 20 (i) substituenții de la zero până la 8 fiecare independent reprezintă:
- (1) C_{1-6} alchil,
 (2) C_{1-6} haloalchil, care este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți adiționali, fiecare din care este independent selectată dintre: OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$,
 25 $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
 (3) C_{1-6} alchil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent este selectat dintre: OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$,
 30 $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
 (4) C_{2-6} alchenil,
 (5) C_{2-6} alchenil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent reprezintă OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$,
 35 $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
 (6) C_{2-6} alchinil,
 (7) C_{2-6} alchinil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent reprezintă OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$,
 40 $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$,
 (8) $O-C_{1-6}$ alchil,
 (9) $O-C_{1-6}$ haloalchil,
 (10) OH,
 (11) oxo,
 45 (12) halo,
 (13) CN,
 (14) NO_2 ,
 (15) $N(R^A)R^B$,
 (16) $C(O)N(R^A)R^B$,
 50 (17) $C(O)R^A$,
 (18) $C(O)-C_{1-6}$ haloalchil,

- (19) $C(O)OR^A$,
 (20) $OC(O)N(R^A)R^B$,
 (21) SR^A ,
 (22) $S(O)R^A$,
 5 (23) $S(O)_2R^A$,
 (24) $S(O)_2N(R^A)R^B$,
 (25) $N(R^A)S(O)_2R^B$,
 (26) $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$,
 (27) $N(R^A)C(O)R^B$,
 10 (28) $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$,
 (29) $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$ sau
 (30) $N(R^A)CO_2R^B$ și
 (ii) substituenții de la zero până la 2 fiecare independent reprezintă:
 15 (1) CycQ,
 (2) AryQ,
 (3) HetQ,
 (4) HetR,
 (5) J-CycQ,
 (6) J-AryQ,
 20 (7) J-HetQ,
 (8) J-HetR,
 (9) C_{1-6} alchil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau
 J-HetR,
 (10) C_{2-6} alchenil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ
 25 sau J-HetR sau
 (11) C_{2-6} alchinil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ
 sau J-HetR;
 fiecare CycQ independent reprezintă C_{3-8} cicloalchil sau C_{5-8} cicloalchenil, în care
 cicloalchil sau cicloalchenil este opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți, fiecare din care
 30 independent reprezintă halogen, C_{1-6} alchil, OH, O- C_{1-6} alchil, C_{1-6} haloalchil sau O- C_{1-6} haloalchil;
 fiecare AryQ independent reprezintă fenil sau naftil, în care fenil sau naftil este opțional
 substituit cu 1 până la 5 substituenți, fiecare din care independent reprezintă halogen, CN, NO₂,
 C_{1-6} alchil, C_{1-6} haloalchil, OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$,
 CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, SO_2R^A , $SO_2N(R^A)R^B$ sau $SO_2N(R^A)C(O)R^B$;
 35 fiecare HetQ independent reprezintă heteroaril, care este opțional substituit cu 1 până la
 4 substituenți fiecare din care independent reprezintă halogen, C_{1-6} alchil, C_{1-6} haloalchil, OH,
 O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SO_2R^A ,
 $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ sau $N(R^A)CO_2R^B$;
 fiecare HetR independent reprezintă un inel heterociclic nearomatic saturat sau
 40 nesaturat cu 4 până la 7 membri cu conținut de cel puțin un atom de carbon și de la 1 până la 4
 heteroatomi independent selectați dintre N, O și S, în care fiecare S este opțional oxidat până la
 S(O) sau S(O)₂ și în care inelul heterociclic saturat sau nesaturat este opțional substituit cu 1 până
 la 4 substituenți fiecare din care independent reprezintă halogen, CN, C_{1-6} alchil, OH, oxo, O- C_{1-6}
 alchil, C_{1-6} haloalchil, O- C_{1-6} haloalchil, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A sau SO_2R^A ;
 45 fiecare J reprezintă independent:
 (i) O,
 (ii) S,
 (iii) S(O),
 (iv) S(O)₂,
 50 (v) O- C_{1-6} alchilen,
 (vi) S- C_{1-6} alchilen,
 (vii) S(O)- C_{1-6} alchilen,

(viii) $S(O)_2-C_{1-6}$ alchilen,

(ix) $N(R^A)$ sau

(x) $N(R^A)-C_{1-6}$ alchilen;

- 5 fiecare R^A , R^B , R^C și R^D este independent selectat dintre H, C_{1-6} alchil și C_{3-6} cicloalchil, în care C_{1-6} alchil și C_{3-6} cicloalchil menționați sunt opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat din grupa constând din: halogen, OH, CN, C_{1-4} alcoxi, C_{3-6} cicloalchil și fenil;

- 10 sau alternativ fiecare pereche de R^C și R^D împreună cu azotul la care aceștia sunt ambii atașați formează un inel saturat sau mononesaturat, care opțional conține un heteroatom adițional la N la care R^C și R^D sunt atașați, în care heteroatomul adițional este selectat dintre N, O și S; în care inelul este opțional substituit cu 1 sau 2 substituenți fiecare din care independent reprezintă C_{1-6} alchil, $C(O)R^A$, $C(O)OR^A$, $C(O)N(R^A)R^B$ sau $S(O)_2R^A$ și în care opțional S în inel este opțional în formă de $S(O)$ sau $S(O)_2$;

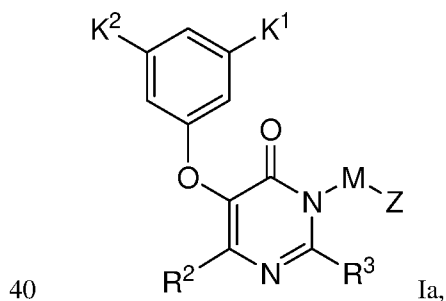
- 15 fiecare aril independent reprezintă (i) fenil, (ii) un sistem de inel carbociclic fuzionat biciclic cu 9 sau 10 membri în care cel puțin un inel este aromatic sau (iii) un sistem de carbociclic fuzionat triciclic cu 11 până la 14 membri, în care cel puțin un inel este aromatic;

- 20 fiecare heterociclic independent reprezintă (i) un inel monociclic saturat sau nesaturat cu 4 până la 8 membri, (ii) un sistem de inel biciclic cu 7 până la 12 membri sau (iii) un sistem de inel triciclic cu 10 până la 18 membri, în care fiecare inel în (ii) sau în (iii) este independent, fuzionat sau având punți cu un alt inel sau inele și fiecare inel este saturat sau nesaturat; în care inelul monociclic conține de la 1 până la 4 heteroatomi și un echilibru al atomilor de carbon; un sistem de inel biciclic sau un sistem de inel triciclic cu conținut de 1 până la 8 heteroatomi și un echilibru al atomilor de carbon, în care unul sau mai multe inele conțin unul sau mulți heteroatomi; în care heteroatomii sunt selectați dintre N, O și S și în care oricare unul sau mai mulți heteroatomi de azot sau sulf sunt opțional oxidați și unul sau mai mulți heteroatomi de azot sunt opțional cuaternizați;

- 25 fiecare heteroaril independent reprezintă (i) un inel heteroaromatic cu 5 sau 6 membri cu conținut de 1 până la 4 heteroatomi independent selectați dintre N, O și S, în care fiecare N este opțional în formă de un oxid sau (ii) un sistem de inel fuzionat, heterobiciclic cu 9 sau 10 membri cu conținut de 1 până la 4 heteroatomi independent selectați dintre N, O și S, în care fie unul sau ambele inele conțin unul sau mai mulți heteroatomi, cel puțin un inel este aromatic, fiecare N este opțional în formă de un oxid și fiecare S într-un inel care este nearomatic este opțional $S(O)$ sau $S(O)_2$.

- 35 O realizare a invenției ("Realizarea 1A") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: două grupe R^1 sunt prezente și selectate din grupa constând din: F, Br, Cl, $OCHF_2$, CF_3 sau CN.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 2") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora:



în care K^1 și K^2 fiecare independent reprezintă F, Br, Cl, $OCHF_2$, CF_3 sau CN și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1.

- O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 3") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care::

- 45 K^2 reprezintă clor și K^1 reprezintă cian sau
 K^2 reprezintă brom și K^1 clor, sau

K^2 reprezintă cian și K^1 reprezintă cian, sau

K^2 reprezintă cian și K^1 reprezintă difluormetoxi, sau

K^2 reprezintă clor și K^1 reprezintă clor, sau

K^2 reprezintă cian și K^1 reprezintă fluor

5 și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 4") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care:

R^2 reprezintă independent:

- | | | |
|----|------|-----------------------|
| | (1) | H, |
| 10 | (2) | C_{1-3} alchil, |
| | (3) | CF_2H , |
| | (4) | CF_3 , |
| | (5) | CH_2CF_3 , |
| | (6) | CF_2CH_3 , |
| 15 | (7) | CH_2OH , |
| | (8) | CH_2OCH_3 , |
| | (9) | CH_2CN , |
| | (10) | CH_2NH_2 , |
| | (11) | $CH_2N(H)CH_3$, |
| 20 | (12) | $CH_2N(CH_3)_2$, |
| | (13) | $CH_2C(O)NH_2$, |
| | (14) | $CH_2C(O)N(H)CH_3$, |
| | (15) | $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, |
| | (16) | $CH_2C(O)CH_3$, |
| 25 | (17) | $CH_2CO_2CH_3$, |
| | (18) | $CH_2S(O)_2CH_3$, |
| | (19) | O- C_{1-3} alchil, |
| | (20) | OCF_2H , |
| | (21) | OCF_3 , |
| 30 | (22) | Cl, |
| | (23) | Br, |
| | (24) | F, |
| | (25) | CN, |
| | (26) | NO_2 , |
| 35 | (27) | NH_2 , |
| | (28) | $N(H)CH_3$, |
| | (29) | $N(CH_3)_2$, |
| | (30) | $C(O)NH_2$, |
| | (31) | $C(O)N(H)CH_3$, |
| 40 | (32) | $C(O)N(CH_3)_2$, |
| | (33) | $C(O)CH_3$, |
| | (34) | $C(O)CF_3$, |
| | (35) | CO_2CH_3 , |
| | (36) | $S(O)_2CH_3$ sau |
| 45 | (37) | ciclopropil |

și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 5") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 6") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: R^2 reprezintă CF_3 și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1.

5 O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 7") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:

R^2 independent reprezintă:

- (1) H,
- (2) C_{1-3} alchil,
- (3) CF_2H ,
- 10 (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) CF_2CH_3 ,
- (7) CH_2OH ,
- (8) CH_2OCH_3 ,
- 15 (9) CH_2CN ,
- (10) CH_2NH_2 ,
- (11) $CH_2N(H)CH_3$,
- (12) $CH_2N(CH_3)_2$,
- (13) $CH_2C(O)NH_2$,
- 20 (14) $CH_2C(O)N(H)CH_3$,
- (15) $CH_2C(O)N(CH_3)_2$,
- (16) $CH_2C(O)CH_3$,
- (17) $CH_2CO_2CH_3$,
- (18) $CH_2S(O)_2CH_3$,
- 25 (19) $O-C_{1-3}$ alchil,
- (20) OCF_2H ,
- (21) OCF_3 ,
- (22) Cl,
- (23) Br,
- 30 (24) F,
- (25) CN,
- (26) NO_2 ,
- (27) NH_2 ,
- (28) $N(H)CH_3$,
- 35 (29) $N(CH_3)_2$,
- (30) $C(O)NH_2$,
- (31) $C(O)N(H)CH_3$,
- (32) $C(O)N(CH_3)_2$,
- (33) $C(O)CH_3$,
- 40 (34) $C(O)CF_3$,
- (35) CO_2CH_3 ,
- (36) $S(O)_2CH_3$ sau
- (37) ciclopropil;

și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2 sau în Realizarea 3.

45 O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 8") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2 sau în Realizarea 3.

50 O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 9") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: R^2 reprezintă CF_3 și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2 sau în Realizarea 3.

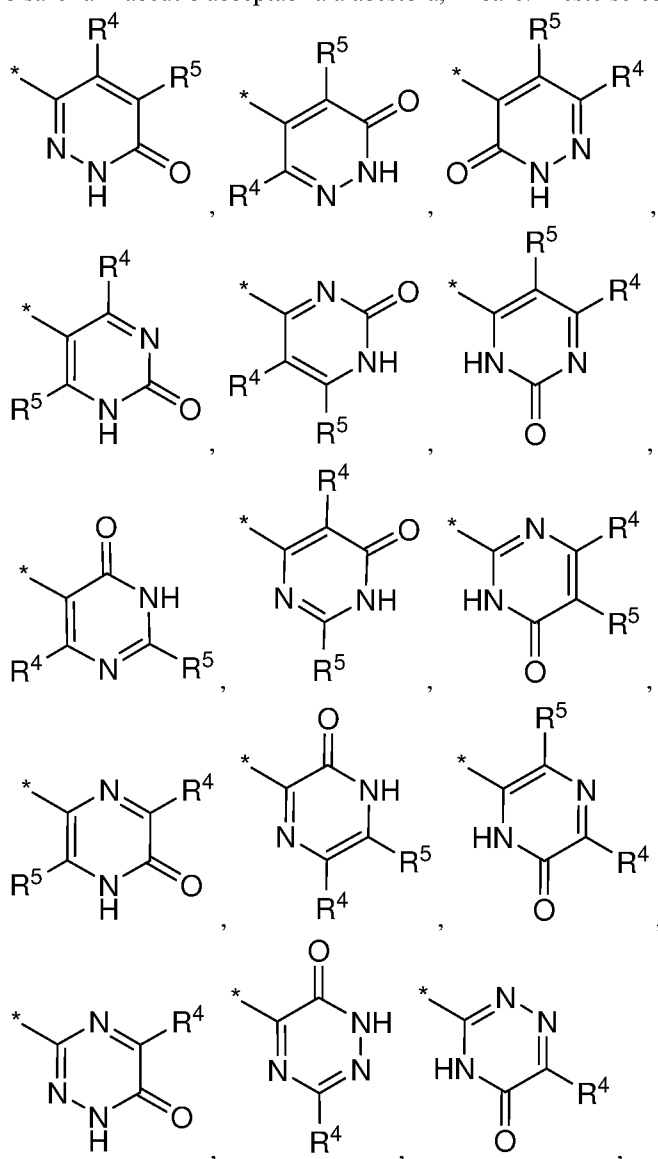
O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 10") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: M reprezintă CH_2 sau $\text{CH}(\text{CH}_3)$ și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1, Realizarea 4, Realizarea 5 sau Realizarea 6.

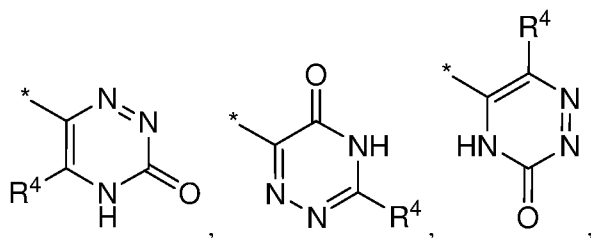
O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 11") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: M reprezintă CH_2 sau $\text{CH}(\text{CH}_3)$ și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2, Realizarea 3, Realizarea 7, Realizarea 8 sau Realizarea 9.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 12") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: M reprezintă CH_2 și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1, Realizarea 4, Realizarea 5 sau Realizarea 6.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 13") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: M reprezintă CH_2 și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2, Realizarea 3, Realizarea 7, Realizarea 8 sau Realizarea 9.

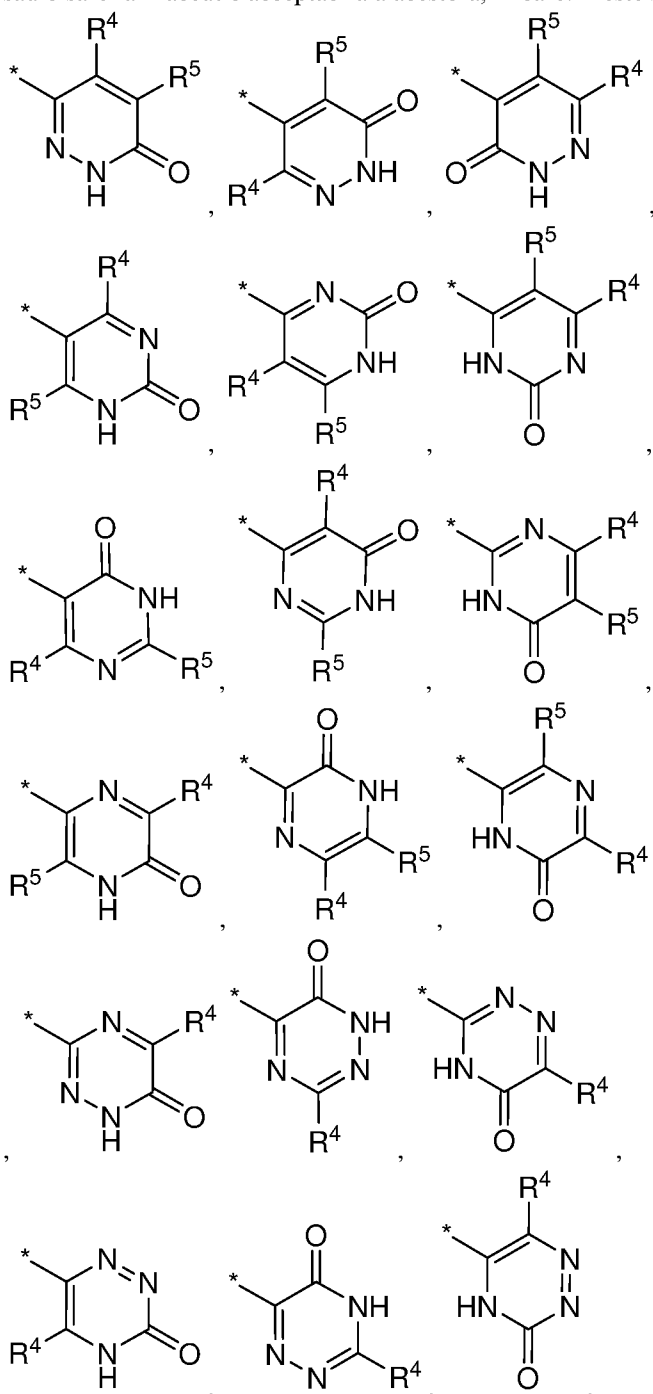
O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 14") cuprinde compoziții cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: Z este selectat din grupa constând din:





în care * reprezintă punctul de atașament la M și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1, Realizarea 4, Realizarea 5, Realizarea 6, Realizarea 10 sau Realizarea 12.

- 5 O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 15") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: Z este selectat din grupa constând din:



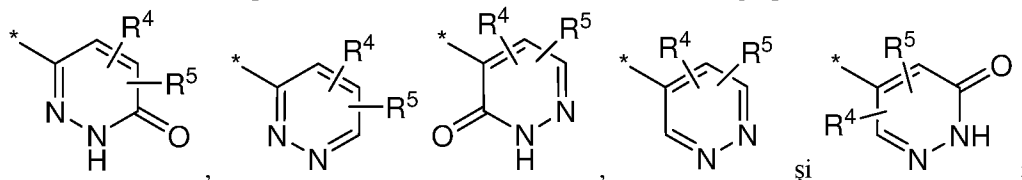
10

în care * reprezintă punctul de atașament la M și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2, Realizarea 3, Realizarea 7, Realizarea 8, Realizarea 9, Realizarea 11 sau Realizarea 13.

- 5 O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 16") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN; R^3 reprezintă H; și M reprezintă CH_2 sau $CH(CH_3)$ și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1, Realizarea 4, Realizarea 5, Realizarea 6, Realizarea 10, Realizarea 12 sau Realizarea 14.

- 10 O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 17") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN; R^3 reprezintă H; și M reprezintă CH_2 sau $CH(CH_3)$ și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2, Realizarea 3, Realizarea 7, Realizarea 8, Realizarea 9, Realizarea 11, Realizarea 13 sau Realizarea 15.

- 15 O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 18") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: Z este selectat din grupa constând din:



- în care * reprezintă punctul de atașament la M și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1, Realizarea 4, Realizarea 5, Realizarea 6, Realizarea 10, Realizarea 12 sau Realizarea 16.

- 20 O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 19") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care: R^4 și R^5 fiecare independent este selectat dintre:

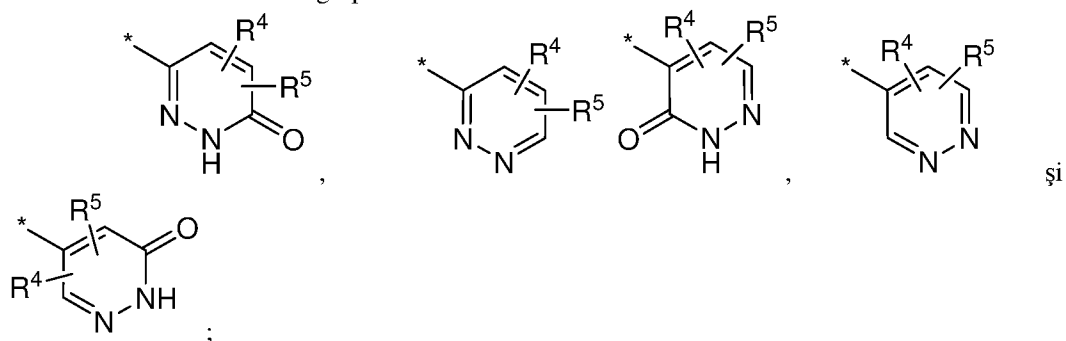
- (1) H,
- (2) C_{1-6} alchil, C_{2-6} alchenil sau C_{2-6} alchinil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,
- (3) C_{1-6} haloalchil opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,
- (4) O- C_{1-6} alchil în care porțiunea alchil este opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,
- (5) O- C_{1-6} haloalchil, opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,
- (6) halogen,
- (7) OH,
- (8) CN

- (9) $C(O)R^A$,
 (10) $N(R^A)R^B$,
 (11) $C(O)N(R^A)R^B$,
 (12) $C(O)OR^A$,
 5 (13) SR^A ,
 (14) $S(O)_2R^A$,
 (15) $S(O)_2N(R^A)R^B$,
 (16) C_{3-8} Cicloalchil,
 (17) ArilB,
 10 (18) HetB,
 (19) -J- C_{3-8} cicloalchil,
 (20) -J-ArilB și
 (21) -J-HetB;

și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1, Realizarea 4, Realizarea 5, Realizarea 6, Realizarea 10, Realizarea 12, Realizarea 14, Realizarea 16 sau Realizarea 18. Într-o altă realizare R^4 reprezintă H, este prezent un R^5 și are semnificațiile definite mai sus.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 20") cuprinde compuși cu formula Ia sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care:

20 Z este selectat din grupa constând din:



in care * reprezintă punctul de atașament la M și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2, Realizarea 3, Realizarea 7, Realizarea 8, Realizarea 9, Realizarea 11, Realizarea 13 sau Realizarea 17.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 21") cuprinde compuși cu formula I sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care:

R^4 și R^5 fiecare independent este selectat dintre:

- (1) H,
 30 (2) C_{1-6} alchil, C_{2-6} alchenil sau C_{2-6} alchinil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,
 35 (3) C_{1-6} haloalchil opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,
 40 (4) O- C_{1-6} alchil în care porțiunea alchil este opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O- C_{1-6} alchil, O- C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$,

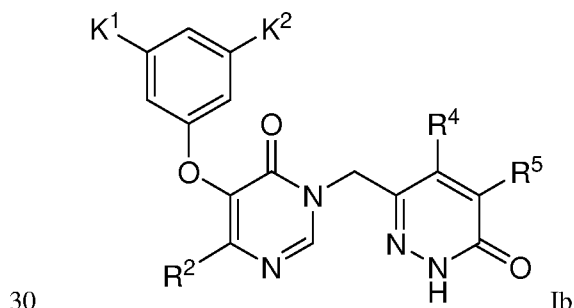
$S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$,
 $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,

(5) $O-C_{1-6}$ haloalchil, opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți
până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN,
5 NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$,
 $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$,
 $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,

- (6) halogen,
- (7) OH,
- 10 (8) CN
- (9) $C(O)R^A$,
- (10) $N(R^A)R^B$,
- (11) $C(O)N(R^A)R^B$,
- (12) $C(O)OR^A$,
- 15 (13) SR^A ,
- (14) $S(O)_2R^A$,
- (15) $S(O)_2N(R^A)R^B$,
- (16) C_{3-8} cicloalchil,
- (17) ArilB,
- 20 (18) HetB,
- (19) -J- C_{3-8} cicloalchil,
- (20) -J-ArilB și
- (21) -J-HetB;

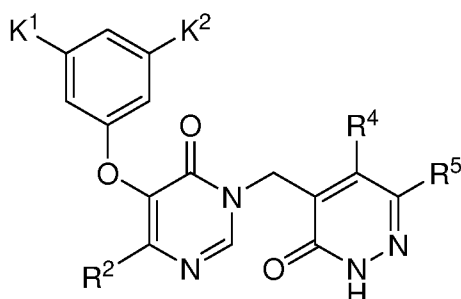
și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 2, Realizarea 3,
25 Realizarea 7, Realizarea 8, Realizarea 9, Realizarea 11, Realizarea 13, Realizarea 15, Realizarea
17 sau Realizarea 20.

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 22") cuprinde compuși cu formula Ib
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora,



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, în care K^1 și K^2 fiecare independent reprezintă F, Br,
Cl, $OCHF_2$, CF_3 sau CN; R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 ,
 OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN; și toate celelalte variabile au semnificațiile definite
în Realizarea 1 sau Realizarea 21. Această realizare a prezentei invenții cuprinde compuși cu
35 formula Ib având semnificațiile definite mai sus, în care R^2 reprezintă CF_3 și R^4 reprezintă H
("Realizarea 23").

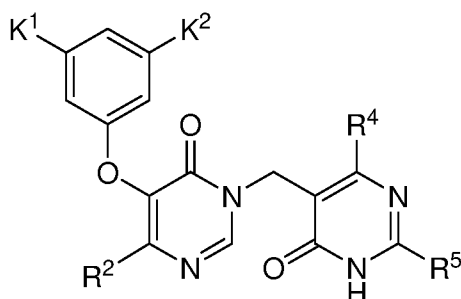
O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 24") cuprinde compuși cu formula Ic
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora,



Ic

sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: K^1 și K^2 fiecare independent reprezintă F, Br, Cl, $OCHF_2$, CF_3 sau CN; R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN; și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1 sau Realizarea 21. Această Realizare a prezentei invenții cuprinde compuși cu formula Ic, având semnificațiile definite anterior, în care R^2 reprezintă CF_3 și R^4 reprezintă H ("Realizarea 25").

O altă realizare a prezentei invenții ("Realizarea 26") cuprinde compuși cu formula Id sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora,



Id

în care: K^1 și K^2 fiecare independent reprezintă F, Br, Cl, $OCHF_2$, CF_3 sau CN; R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN; și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 1 sau Realizarea 21. Această Realizare a prezentei invenții cuprinde compuși cu formula Id, având semnificațiile definite anterior, în care R^2 reprezintă CF_3 și R^4 reprezintă H ("Realizarea 27").

O altă realizare ("Realizarea 28") cuprinde compuși cu formula Ib, în care R^5 este selectat din grupa constând din: (1) hidrogen, (2) halogen, (3) cian, (4) C_{1-4} alchil, (5) C_{1-4} haloalchil, (6) $O-C_{1-4}$ alchil, (7) $O-C_{1-4}$ haloalchil, (8) C_{1-4} alchil substituit cu hidroxi, (9) C_{1-4} haloalchil substituit cu hidroxi, (10) C_{4-6} cicloalchil, (11) C_{4-6} cicloalchil substituit cu 1 până la 3 grupe de halogen, (12) fenil sau fenoxi, (13) fenil sau fenoxi, fiecare substituit cu 1 până la 5 substituenți independent selectați dintre halogen, CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, $O-C_{1-4}$ alchil, $O-C_{1-4}$ haloalchil, C_{1-4} alchil substituit cu hidroxi și C_{1-4} haloalchil substituit cu hidroxi, (14) pirazolil, (15) 1-metilpirazolil, (16) piridil sau piridiloxi, (17) piridil sau piridiloxi, fiecare substituit cu 1 până la 4 substituenți independent selectați dintre halogen, CN, C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, $O-C_{1-4}$ alchil, $O-C_{1-4}$ haloalchil, C_{1-4} alchil substituit cu hidroxi și C_{1-4} haloalchil substituit cu hidroxi, (18) triazolil, (19) $S(O)_2C_{1-4}$ alchil, (20) $C(O)OC_{1-4}$ alchil, (21) $C(O)C_{1-4}$ alchil, (22) $C(O)NH_2$, (23) hidroxi și (24) NH_2 și toate celelalte variabile au semnificațiile definite în Realizarea 22 sau Realizarea 23.

Compuși cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id de mai sus și sărurile farmaceutic acceptabile ale acestora sunt inhibitori de transcriptază inversă a HIV. Compuși sunt utili pentru inhibarea transcriptazei inverse a HIV și pentru inhibarea replicării HIV *in vitro* și *in vivo*. În particular, compuși cu formula I inhibă funcția de polimerază a transcriptazei inverse a HIV-1. Testarea compușilor reprezentativi ai invenției, în testul prezentat în Exemplul 197 în continuare, ilustrează capacitatea compușilor prezentei invenții de a inhiba

activitatea ADN polimerazei dependente de ARN a transcriptazei inverse a HIV-1. Compuși reprezentativi din prezenta invenție (a se vedea, de exemplu, compuși din exemplele 1 până la 195), de asemenea, sunt activi împotriva formelor de HIV rezistente la medicamente (de exemplu, tulpinilor mutante de HIV-1, în care transcriptaza inversă are o mutație la lizină 103 → asparagină (K103N) și/sau tirozină 181 → cisteină (Y181C)).

O altă Realizare a prezentei invenții ("Realizarea 29") reprezintă un compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora, având semnificațiile definite inițial sau definite în oricare din Realizările, aspectele, clasele, subclasele sau caracteristicile, în care compusul sau sarea acestuia este într-o formă substanțial pură. Așa cum se utilizează în prezentul context "substanțial pură" se înțelege în mod adecvat cel puțin aproximativ 60% din greutate, de obicei cel puțin aproximativ 70% din greutate, de preferință cel puțin aproximativ 80 % din greutate, mai preferabile fiind cel puțin aproximativ 90% din greutate (de exemplu, de la aproximativ 90% până la aproximativ 99% din greutate), chiar mai preferabile fiind cel puțin aproximativ 95% din greutate (de exemplu, de la aproximativ 95% din greutate până la aproximativ 99% din greutate sau de la aproximativ 98% din greutate până la 99% din greutate) și cele mai preferabile fiind cel puțin aproximativ 99% din greutate dintr-un produs care conține compusul cu formula I sau de o sare a acestuia (de exemplu, produsul fiind izolat dintr-un amestec de reacție cu formare de compus sau sare) constând din compus sau sare. Nivelul de puritate al compușilor și sărurilor poate fi determinat utilizând o metodă standard de analiză, cum ar fi cromatografia în strat subțire, electroforeză pe gel, cromatografia lichidă de înaltă performanță și/sau spectrometria de masă. În cazul, în care este folosită mai mult de o metodă de analiză și metodele furnizează experimental diferențe semnificative de nivele de puritate determinate, atunci prevalează metoda care oferă cel mai înalt nivel de puritate. Un compus sau o sare cu puritate de 100% este unul sau una care nu conține impurități detectabile determinate printr-o metodă standard de analiză. În ceea ce privește un compus, conform prezentei invenții, care are unul sau mai mulți centri asimetrici și poate apare sub formă de amestecuri de stereoisomeri, un compus substanțial pur poate fi fie un amestec pur de stereoisomeri sau un diastereomer sau enantiomer solitar substanțial pur.

Prezenta invenție de asemenea se mai referă la promedicamente ale compușilor cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id. Termenul "promedicament" se referă la un derivat al compusului cu formulele menționate anterior sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, care este convertită *in vivo* într-un fragment activ. Promedicamentele compușilor cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id pot manifesta solubilitate, absorbție și/sau lipofilicitate îmbunătățită, comparativ cu compușii per se, prin aceasta rezultând cu o creștere a biodisponibilității și eficacității. Conversia *in vivo* a promedicamentului poate fi rezultatul unei reacții chimice catalizate de enzimă, unei reacții chimice metabolice și/sau unei reacții chimice spontane (de exemplu, solvolizei). Atunci când compusul conține, de exemplu, un grup hidroxi, promedicamentul poate fi un derivat al grupei hidroxi, cum ar fi un ester (-OC(O)R), un ester carbonat (-OC(O)OR), un ester fosfat (-O-P(=O)(OH)₂) sau un eter (-OR). Alte exemple includ următoarele: în cazul, în care compusul cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id conține o grupă de acid carboxilic, promedicamentul poate fi un ester sau o amidă și în cazul, în care compusul cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id conține o grupă amino primară sau un alt azot potrivit, care poate fi derivat, promedicamentul poate fi o amidă, carbamat, uree, imină sau o bază Mannich. Metodele uzuale de selecție și preparare a derivaților promedicamentelor potrivite sunt descrise în literatura de specialitate [Design of Prodrugs, edited by 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" in: Textbook of Drug Design și Discovery, 3rd edition, edited by C. S. Larsen, 2002, pp. 410-458; Beaumont et al., Current Drug Metabolism 2003, vol. 4, pp. 461-458].

Alte realizări ale prezentei invenții include următoarele:

(a) O compoziție farmaceutică cu conținut de o cantitate eficientă de compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id, având semnificațiile definite anterior sau un promedicament sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora și un purtător farmaceutic acceptabil.

(b) O compoziție farmaceutică care conține produsul preparat prin combinarea (de exemplu, amestecarea) unei cantități eficiente de compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id, având semnificațiile definite anterior sau un promedicament sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora și un purtător farmaceutic acceptabil.

(c) Compoziție farmaceutică, conform (a) sau (b), care conține în continuare o cantitate eficientă de un agent anti-HIV selectat din grupa constând din agenți antivirali HIV, imunomodulatori și agenți antiinfecțioși.

5 (d) Compoziție farmaceutică, conform (c), în care agentul anti-HIV este un agent antiviral selectat din grupa constând din: inhibitori de protează HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

10 (e) O combinație care conține (i) un compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id, având semnificațiile definite anterior, sau un promedicament sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora și (ii) un agent anti-HIV selectat din grupa constând din agenți antivirali HIV, imunomodulatori și agenți antiinfecțioși; în care compusul și agentul anti-HIV fiecare sunt într-o cantitate care face combinația eficientă pentru inhibarea transcriptazei inverse a HIV, pentru tratamentul sau profilaxia unei infecții cu HIV, sau pentru tratamentul, profilaxia sau întârzierea debutului sau progresării SIDA..

15 (f) Combinație, conform (e), în care agentul anti-HIV este un agent antiviral selectat din grupa constând din: inhibitori de protează HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

20 (g) Metodă de inhibare a transcriptazei inverse HIV la un subiect, care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id sau de promedicament sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

25 (h) Metodă de profilaxie sau tratament al infecției cu HIV (de exemplu, HIV-1) la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id sau de promedicament sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

30 (i) Metodă, conform (h), în care compusul cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id se administrează în combinație cu o cantitate eficientă de cel puțin un agent antiviral HIV selectat din grupa constând din: inhibitori de protează HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

35 (j) Metodă de profilaxie, tratament sau de întârziere a debutului sau progresiei SIDA la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id sau de un promedicament sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestora.

40 (k) Metodă, conform (j), în care compusul se administrează în combinație cu o cantitate eficientă de cel puțin un alt agent antiviral HIV selectat din grupa constând din: inhibitori de protează HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

(l) Metodă de inhibare a transcriptazei inverse a HIV la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a compoziției farmaceutice, conform (a), (b), (c) sau (d) sau unei combinații, conform (e) sau (f).

45 (m) Metodă de profilaxie sau tratament al infecției cu HIV (de exemplu, HIV-1) la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a compoziției farmaceutice, conform (a), (b), (c) sau (d) sau a combinației, conform (e) sau (f).

(n) Metodă de profilaxie, tratament sau întârziere a debutului sau progresiei SIDA la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a compoziției farmaceutice, conform (a), (b), (c) sau (d) sau a combinației, conform (e) sau (f).

50 Prezenta invenție, de asemenea, include compusul cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id sau un promedicament sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, (i) pentru uz în, (ii) pentru uz ca medicament pentru sau (iii) pentru uz în prepararea unui medicament pentru: (a) terapie (de exemplu, a corpului uman), (b) medicină, (c) inhibarea transcriptazei inverse a HIV, (d) tratamentul sau profilaxia infecției cu HIV sau (e) tratamentul, profilaxia sau întârzierea debutului sau progresiei SIDA. În aceste utilizări compușii prezentei invenții pot fi opțional utilizați în combinație cu unul sau mai mulți agenți anti-HIV selectați dintre agenții antivirali HIV, agenții antiinfecțioși și imunomodulatori.

55 Adițional realizările prezentei invenții includ compoziții farmaceutice, combinații și setul de metode prevăzut în (a)-(n) anterior și utilizările de la (i) (a)-(e) până la (iii) (a)-(e), prevăzute în

paragraful precedent, în care compusul prezentei invenții, folosit în aceasta, este un compus din una dintre variantele de realizare, aspectele, clasele, subclasele sau manifestările descrise mai sus. În toate aceste exemple de realizare, compusul poate fi utilizat opțional sub forma unui promedicament sau sării farmaceutic acceptabile.

5 Variantele adiționale ale prezentei invenții includ fiecare dintre compozițiile, combinațiile farmaceutice, metodele și utilizările prevăzute în paragrafele precedente, în care compusul prezentei invenții sau sarea sa, utilizată în aceasta, sunt substanțial pure. Referitor la o compoziție farmaceutică cu conținut de un compus cu formula I sau de un promedicament sau de sare și un purtător farmaceutic acceptabil și opțional unul sau mai mulți excipienți, se înțelege că termenul
10 "substanțial pur" se referă la un compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id sau un promedicament sau la o sare ca atare.

Toate aceste variante suplimentare ale prezentei invenții includ compozițiile farmaceutice, combinațiile și metodele prezentate în (a) - (n) anterior și utilizările (i) (a) - (e) până la (iii) (a) - (e) prezentate anterior, în care HIV de interes este HIV-1. Astfel, de exemplu, în
15 compoziția farmaceutică (d), compusul cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id este folosit într-o cantitate eficientă împotriva HIV-1 și agentul anti-HIV este un agent antiviral HIV-1 selectat din grupa constând din inhibitori ai proteazei HIV-1, inhibitori ai transcriptazei inverse a HIV-1, inhibitori ai integraziei HIV-1, inhibitori de fuziune a HIV-1 și inhibitori de intrare HIV-1.

20 Cum se utilizează în prezentul context termenul "alchil" se referă la un radical de hidrocarbură alifatică cu catenă liniară sau ramificată monovalentă având un număr de atomi de carbon în intervalul specificat. Așa, de exemplu, "C₁₋₆ alchil" (sau "C₁-C₆ alchil") se referă oricare din izomerii hexil alchil și pentil alchil, cum ar fi n-, izo-, sec- și t-butil, n- și izo-propil, etil și metil. Un alt exemplu, "C₁₋₄ alchil" se referă la n-, izo-, sec- și t-butil, n- și izopropil, etil și metil.

25 Termenul "alchenil" se referă la un radical de hidrocarbură alifatică cu catenă liniară sau ramificată monovalentă conținând o legătură dublă carbon-carbon și având un număr de atomi de carbon în intervalul specificat. Așa, de exemplu, "C₂₋₆ alchenil" (sau "C₂-C₆ alchenil") se referă la toți izomerii hexenil și pentenil, cum ar fi 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, izobutenil, 1-propenil, 2-propenil și etenil (sau vinil). O clasă de alchenili de interes privind invenția sunt alchenili cu formula -CH=CH-(CH₂)₁₋₃CH₃.

30 Termenul "alchinil" se referă la un radical de hidrocarbură alifatică cu catenă liniară sau ramificată monovalentă conținând o legătură triplă carbon-carbon și având un număr de atomi de carbon în intervalul specificat. Așa, de exemplu, "C₂₋₆ alchinil" (sau "C₂-C₆ alchinil") se referă la toți izomerii hexenil și pentenil, cum ar fi 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-propenil, 2-propenil și etenil

35 Termenul "alchilen" se referă la orice radical de hidrocarbură alifatică cu catenă liniară sau ramificată bivalentă având numărul de atomi de carbon în intervalul specificat. Așa, de exemplu, "-C₁₋₆ alchilen-" se referă la oricare alchilenă C₁ până la C₆ liniară sau ramificată și "-C₁₋₄ alchilen-" se referă la oricare alchilenă C₁ până la C₄ liniară sau ramificată. O clasă de alchilene de interes privind invenția sunt -(CH₂)₁₋₆- și sub-clasele de interes particular includ -(CH₂)₁₋₄-,
40 -(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₁₋₃-, -(CH₂)₂₋₃-, -(CH₂)₁₋₂- și -CH₂-. Altă subclasă de interes sunt alchilenele selectate din grupa constând din -CH₂-, -CH(CH₃)- și -C(CH₃)₂-.

Termenul "cicloalchil" se referă la oricare inel monociclic de un alcan având numărul de atomi de carbon în intervalul specificat. Așa, de exemplu, "C₃₋₈ cicloalchil" (sau "C₃-C₈
45 cicloalchil") se referă la ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil.

Termenul "cicloalchenil" se referă la oricare inel monociclic de o alchenă având numărul de atomi de carbon în intervalul specificat. Așa, de exemplu, "C₅₋₈ cicloalchenil" (sau "C₅-C₈ cicloalchenil") se referă la ciclopentenil, ciclohexenil, cicloheptenil și ciclooctenil.

Termenul "halogen" (sau "halo") se referă la fluor, clor, brom și iod.

50 Termenul "haloalchil" se referă la o grupă alchil cu semnificația definită anterior, în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen poate fi înlocuit cu un halogen (de exemplu, F, Cl, Br și/sau I). Așa, de exemplu, "C₁₋₆ haloalchil" (sau "C₁-C₆ haloalchil") se referă la o grupă alchil C₁ până la C₆ liniară sau ramificată având semnificația definită anterior cu unul sau mai mulți substituenți halogen. Termenul "fluoralchil" are o semnificație similară, cu excepția că substituenții halogen
55 sunt limitați la fluor. Fluoralchilii potriviți includ seriile (CH₂)₀₋₄CF₃ (adică, trifluormetil, 2,2,2-trifluoretil, 3,3,3-trifluor-n-propil, etc.). Un fluoralchil de interes special este CF₃.

Termenul "C(O)" se referă la carbonil. Termenii "S(O)₂" și "SO₂" fiecare se referă la sulfonil. Termenul "S(O)" se referă la sulfinil.

Asteriscul ("*") la sfârșitul unei legături deschise într-o grupă chimică denotă punctul de atașare al grupei la restul compusului.

5 Termenul "Aril" se referă la (i) fenil, (ii) sisteme de inel carbociclic fuzionat, biciclic cu 9 sau 10 membri, în care cel puțin un inel este aromatic și (iii) sisteme de inel carbociclic fuzionat, triciclic cu 11 până la 14 membri, în care cel puțin un inel este aromatic. arili potriviți includ, de exemplu, fenil, naftil, tetrahidronaftil (tetralinil), indenil, antracenil și fluorenil. O clasă de aril de interes privind invenția sunt fenil și naftil. Un Aril de interes particular este fenil.

10 Termenul "heteroaril" se referă la (i) un inel heteroaromatic cu 5 sau 6 membri conținând 1 până la 4 heteroatomi independent selectați dintre N, O și S, în care fiecare N este opțional în formă de un oxid, (ii) un sistem de inel fuzionat biciclic cu 9 sau 10 membri, în care sistemul de inel fuzionat (ii) conține 1 până la 6 heteroatomi independent selectați dintre N, O și S, în care fiecare inel în sistemul de inel fuzionat conține zero, unul sau mai mult decât un heteroatom, cel puțin un inel este aromatic, fiecare N este opțional în formă de un oxid și fiecare S în inelul, care este nearomatic, reprezintă opțional S(O) sau S(O)₂. Inelele heteroaromatice cu 5 și 6 membri potrivite includ, de exemplu, piridil, pirolil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, triazinil, tienil, furanil, imidazolil, pirazolil, triazolil triazolil (cum ar fi, 1,2,3-triazolil sau 1,2,4-triazolil), tetrazolil, oxazolil, izooxazolil, oxadiazolil (cum ar fi, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- (furazanil) sau 1,3,4-izomer), oxatriazolil, tiazolil, izotiazolil și tiadiazolil. Sistemele de inel fuzionat, heterociclic cu 9 și 10 membri potrivite includ, de exemplu, benzofuranil, indolil, indazolil, naftiridinil, izobenzofuranil, benzopiperidinil, benzizoxazolil, benzoxazolil, cromenil, cuinolinil, izocuinolinil, cinolinil, cuinazolinil, tetrahidrocinolinil, tetrahidroizocuinolinil, izoindolil, benzodioxolil (de

25 exemplu, benzo-1,3-dioxolil: , benzopiperidinil, benzizoxazolil, benzoxazolil, cromanil, izocromanil, benzotienil, benzofuranil, imidazo[1,2-a]piridinil, benzotriazolil, dihidroindolil, dihidroizoindolil, indazolil, indolinil, izoindolinil, cuinoxalinil, cuinazolinil,

2,3-dihidrobenzofuranil și 2,3-dihidrobenzo-1,4-dioxinil (cum ar fi, ).

Exemplele de inele heterociclice saturate cu 4 până la 7 membri în cadrul scopului prezentei invenții includ, de exemplu, azetidil, piperidinil, morfolinil, tiomorfolinil, tiazolidinil, izotiazolidinil, oxazolidinil, izoxazolidinil, pirolidinil, imidazolidinil, piperazinil, tetrahidrofuranil, tetrahidrotienil, pirazolidinil, hexahidropirimidinil, tiazinanil, tiazepanil, azepanil, diazepanil, tetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil și dioxanil. Exemplele de inele heterociclice nearomatice, nesaturate cu 4 până la 7 membri în cadrul scopului prezentei invenții includ inele heterociclice mono-nesaturate corespunzătoare inelelor heterociclice saturate menționate anterior, în care o singură legătură este înlocuită cu o legătură dublă (de exemplu, o singură legătură carbon-carbon este înlocuită cu o legătură dublă carbon-carbon).

35 Se înțelege că inelele specifice și sistemele ciclice potrivite pentru utilizare în prezenta invenție nu sunt limitate la cele enumerate anterior. Aceste inele și sisteme ciclice sunt doar reprezentative.

40 Dacă nu se specifică în mod expres altceva într-un anumit context, oricare dintre diferitele inele ciclice și sisteme ciclice descrise aici pot fi atașate la restul compusului la orice atom din ciclu (adică, orice atom de carbon sau orice heteroatom) cu condiția, ca atașarea este permisă chimic și rezultă un compus stabil.

45 Dacă nu se specifică în mod expres altceva, sunt incluse toate intervalele menționate aici. De exemplu, un ciclu heteroaromatic descris ca conținând de la "1 până la 4 heteroatomi" înseamnă că inelul poate conține 1, 2, 3 sau 4 heteroatomi. De asemenea, este de înțeles că orice interval menționat aici include în scopul său toate sub-intervalele din cadrul acestui interval. Astfel, de exemplu, un inel heterociclic descris ca conținând "1 până la 4 heteroatomi" presupune să includă și aspecte ale acestora, inele heterociclice care conțin 2 până la 4 heteroatomi, 3 sau 4 heteroatomi, 1 până la 3 heteroatomi, 2 sau 3 heteroatomi, 1 sau 2 heteroatomi, 1 heteroatom, 2 heteroatomi, 3 heteroatomi și 4 heteroatomi. Drept un alt exemplu, o grupă Aril sau heteroaril descrisă ca opțional substituită cu "1 până la 6 substituenți" presupune să includă și aspecte ale acestora, un Aril sau heteroaril substituit cu 1 până la 6 substituenți, 2 până la 6 substituenți, 3 până la 6 substituenți, 4 până la 6 substituenți, 5 până la 6 substituenți, 6 substituenți, 1 până la 5 substituenți, 2 până la 5 substituenți, 3 până la 5 substituenți, 4 până la 5 substituenți, 5 substituenți

1 până la 4 substituenți, 2 până la 4 substituenți, 3 până la 4 substituenți, 4 substituenți, 1 până la 3 substituenți, 2 până la 3 substituenți, 3 substituenți, 1 până la 2 substituenți, 2 substituenți și 1 substituent.

5 Când orice variabilă (de exemplu, R^A sau R^B) apare mai mult de o dată în orice constituent sau în formula I sau în oricare altă formulă, ilustrând și descriind compuși prezentei invenții, definiția lor la fiecare apariție este independentă de definiția lor la fiecare altă apariție. De asemenea, sunt permise combinații de substituenți și/sau variabile numai dacă astfel de combinații rezultă cu compuși stabili.

10 Dacă nu se specifică în mod expres altceva, substituția cu un substituent anume este permisă pe orice atom într-un inel (de exemplu, cicloalchil, Aril și heteroaril) cu condiția că o asemenea substituție de inel este permisă chimic și are drept rezultat un compus stabil.

Așa cum ar fi recunoscut de un specialist în domeniu, unii dintre compuși prezentei invenții pot exista ca tautomeri. Toate formele tautomerice ale acestor compuși, fie izolate individual sau în amestecuri, sunt în domeniul de aplicare al prezentei invenții. De exemplu, în 15 cazurile în care un substituent oxo ($=O$) este permis pe un inel heteroaromatic și tautomerismul ceto-enol este posibil, se înțelege că puterea substituentului de fapt poate fi prezentă, în tot sau în parte, în formă hidroxi.

Un compus "stabil" este un compus care poate fi preparat și izolat și ale cărui structură și proprietăți rămân sau pot fi menținute în esență neschimbate pentru o perioadă de timp suficientă pentru a permite utilizarea compusului în scopurile descrise aici (de exemplu, terapeutice sau 20 administrarea profilactică la un subiect). Compușii prezentei invenții sunt limitați la compuși stabili reprezentați de formula II, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id.

Drept rezultat al selecției substituenților și modelelor de substituenți, anumiți compuși ai prezentei invenții pot avea centre asimetrice și pot apărea ca amestecuri de stereoisomeri sau ca 25 diastereomeri individuali sau enantiomeri. Toate formele izomere ale acestor compuși, fie individuale sau în amestecuri, se includ în domeniul de aplicare al prezentei invenții.

Atomii dintr-un compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id pot manifesta o răspândire izotopică naturală, sau unul sau mai mulți atomi pot fi îmbogățiti artificial cu un anumit izotop având același număr atomic, dar o masă atomică sau număr de masă 30 diferit de numărul de masă sau de masa atomică găsită în general în natură. Prezenta invenție se înțelege, că include toate variațiile izotopice potrivite ale compușilor cu formula generică I. De exemplu, diferite forme izotopice de hidrogen (H) includ protiu (1H) și deuteriu (2H). Protiu este izotopul de hidrogen predominant găsit în natură. Îmbogățirea cu deuteriu poate prezenta anumite avantaje terapeutice, cum ar fi creșterea în vivo a perioadei de înjumătățire sau reducerea cerințelor 35 de dozare, sau poate asigura un compus util ca un standard pentru caracterizarea probelor biologice. Compușii îmbogățiti izotopic cu formula generică I pot fi preparați fără experimentare prin tehnici uzuale bine cunoscute specialiștilor în domeniu sau prin metode similare celor descrise aici în Scheme și Exemple, utilizând reagenți și/sau compuși intermediari îmbogățiti izotopic.

Compușii pot fi administrați sub formă de săruri farmaceutic acceptabile. Termenul "sare 40 farmaceutic acceptabilă" se referă la o sare care posedă eficiența compusului de bază și care nu este biologic sau altfel indezirabilă (de exemplu, nu este nici toxică nici într-un alt mod nocivă pentru primitorul acesteia). Sărurile adecvate includ săruri de adiție acide care pot, de exemplu, să fie formate prin amestecarea unei soluții de compus din prezenta invenție cu o soluție a unui acid farmaceutic acceptabil, cum ar fi acidul clorhidric, acidul sulfuric, acidul acetic sau acidul benzoic. 45 Când compușii folosiți în prezenta invenție au un fragment acid (de exemplu, $COOH$ sau o grupă fenolică), sărurile farmaceutic acceptabile adecvate ale acestora pot include săruri de metale alcaline (de exemplu, săruri de sodiu sau de potasiu), săruri de metale alcalino-pământoase (de exemplu, săruri de calciu sau de magneziu) și săruri formate cu liganzi organici adecvați, cum ar fi săruri cuaternare de amoniu. De asemenea, în cazul prezenței unui acid ($COOH$) sau unei grupe 50 alcool, pot fi utilizați esterii farmaceutic acceptabili pentru a modifica solubilitatea sau caracteristicile de hidroliză ale compusului.

Termenul "administrare" și variante ale acesteia (de exemplu, "administrarea" unui compus) cu referire la un compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id înseamnă furnizarea compusului sau a unui promedicament al compusului la un individ care 55 necesită tratament sau profilaxie. Când un compus sau un promedicament al acestuia este furnizat în combinație cu unul sau mai mulți agenți activi (de exemplu, agenți antivirali utili pentru tratarea sau profilaxia infecției cu HIV sau SIDA), "administrare" și variantele acesteia sunt fiecare înțelese ca incluzând furnizarea de compus sau de promedicament și de alți agenți în același timp

sau în momente diferite. Când agenții unei combinații sunt administrați în același timp, ei pot fi administrați împreună într-o singură compoziție sau pot fi administrați separat.

Așa cum este utilizat în prezentul context, termenul "compoziție" presupune să cuprindă un produs care conține ingredientele specificate, precum și orice produs care rezultă din combinarea ingredientelor specificate.

Ingredientele potrivite pentru includerea într-o compoziție farmaceutică sunt ingredientele farmaceutic acceptabile, ceea ce înseamnă că ingredientele trebuie să fie compatibile între ele și să nu fie nocive pentru persoana care le primește.

Termenul "subiect", așa cum este utilizat în prezentul context, se referă la un animal, de preferință la un mamifer, mai preferabil fiind un om, care poate fi obiect al tratamentului, observației sau experimentului.

Termenul "cantitate eficientă", așa cum este utilizat în prezentul context, înseamnă acea cantitate de compus activ sau de agent farmaceutic care provoacă un răspuns biologic sau medical într-un țesut, sistem, la un animal sau la o ființă umană, care este urmărit de un cercetător, veterinar, medic sau alt clinician. Într-o variantă de realizare, cantitatea eficientă este o "cantitate terapeutic eficientă" pentru atenuarea simptomelor bolii sau afecțiunii tratate. Într-o altă variantă de realizare, cantitatea eficientă este o "cantitate profilactic eficientă" pentru profilaxia simptomelor bolii sau afecțiunii, care este prevenită. Termenul include, de asemenea, în prezentul context cantitatea de compus activ suficientă pentru a inhiba transcriptaza inversă a HIV (de tip sălbatic și/sau tulpinilor mutante ale acestora) și provoacă prin aceasta răspunsul așteptat (adică, o "cantitate eficientă de inhibare"). Atunci când compusul activ (adică ingredientul activ) este administrat sub formă de sare, referințele la cantitatea de ingredient activ sunt la forma liberă (adică, forma care nu este sare) a compusului.

În metoda, conform prezentei invenții, (de exemplu, inhibarea transcriptazei inverse a HIV, tratamentul sau profilaxia infecției cu HIV sau tratamentul, profilaxia, sau întârzierea debutului sau progresării SIDA) compușii cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id opțional sub formă de săruri sau de un promedicament, pot fi administrați prin orice mijloace care produc contactul agentului activ cu locul de acțiune a agentului. Ei pot fi administrați prin orice mijloace uzuale disponibile pentru utilizare în combinație cu produse farmaceutice, fie ca agenți terapeutici individuali sau într-o combinație de agenți terapeutici. Aceștia pot fi administrați solitar, dar, de obicei, sunt administrați cu un purtător farmaceutic selectat în funcție de calea de administrare selectată și practica farmaceutică standard. Compușii, conform invenției, pot, de exemplu, fi administrați oral, parenteral (inclusiv în injecții subcutanate, intravenoase, intramusculare, intrasternale sau prin tehnici de infuzie), prin spray de inhalare, sau rectal, sub forma unei doze unitare de dozare a unei compoziții farmaceutice conținând o cantitate eficientă de compus și purtători, adjuvanți și vehicule uzuale farmaceutic acceptabile netoxice. Preparatele lichide potrivite pentru administrare orală (de exemplu, suspensii, siropuri, elixiruri, etc.) pot fi preparate prin metode cunoscute în domeniu și pot folosi oricare dintre mediile uzuale, cum ar fi apă, glicoli, uleiuri, alcoolii, etc. Preparatele solide potrivite pentru administrare orală (de exemplu, pulberi, pilule, capsule și tablete) pot fi preparate prin metode cunoscute în domeniu și pot folosi excipienți solizi, cum ar fi amidonuri, zaharurile, caolină, lubrifianți, lianți, agenți de dezintegrare, etc. Compozițiile parenterale pot fi preparate prin metode cunoscute în domeniu și de obicei folosesc apă sterilă ca purtător și opțional alte ingrediente, cum ar fi care contribuie la solubilitate. Soluțiile injectabile pot fi preparate prin metode cunoscute în domeniu, în care purtătorul conține o soluție salină, soluție de glucoză sau o soluție care conține un amestec de soluție salină și glucoză. O altă descriere a metodelor potrivite pentru prepararea compozițiilor farmaceutice utilizate în prezenta invenție și a ingredientelor adecvate pentru utilizare în compozițiile respective sunt prezentate în literatura de specialitate [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990; Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005].

Formulările compușilor cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id, care rezultă cu suprasaturarea medicamentului și/sau dizolvarea rapidă, pot fi utilizate pentru a facilita absorbția orală a medicamentului. Abordări de formulare pentru a cauza suprasaturare medicamentoasă și/sau dizolvare rapidă includ, dar nefiind exhaustive, sisteme de nanoparticule, sisteme amorfe, soluții solide, dispersii solide și sisteme de lipide. Astfel de abordări și tehnici de formulare pentru prepararea acestora sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, dispersiile solide pot fi preparate folosind excipienți și metode descrise în lucrări de sinteză [24]. Sistemele de nanoparticule bazate atât pe uzură, cât și sinteza direct, de asemenea au fost descrise în literatura

de specialitate [F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Advanced Drug Delivery Reviews, 59:7 pp 631-644 (2007)].

Compușii cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id pot fi administrați oral într-o doză de 0,001 până la 1000 mg/kg greutate corporală de mamifer (de exemplu, ființă umană) pe zi într-o singură doză sau în doze divizate. Un interval de dozare constituie 0,01 până la 500 mg/kg greutate corporală pe zi oral într-o doză unică sau în doze divizate. Un alt interval de dozare este de la 0,1 până la 100 mg/kg greutate corporală pe zi oral în doze unice sau divizate. Pentru administrare orală compozițiile pot fi furnizate sub formă de tablete sau capsule, care conțin 1.0 până la 500 miligrame de ingredient activ, în special 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 și 500 miligrame de ingredient activ pentru ajustarea simptomatică a dozei la pacientul care trebuie tratat. Nivelul specific de doză și frecvența dozării pentru orice pacient individual pot varia și vor depinde de o diversitate de factori, incluzând activitatea compusului specific folosit, stabilitatea metabolică și durata de acțiune a celui compus, vârsta, greutatea corporală, starea de sănătate generală, sexul, dietă, modul și timpul de administrare, viteza de excreție, combinația de medicamente, severitatea stării individuale și terapia anterioară administrată de persoană. Compușii, conform invenției, pot fi administrați ca o doză unică, o dată pe zi sau mai rar.

Cum s-a menționat anterior, prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea unui compus cu formula I, formula Ia, formula Ib, formula Ic sau formula Id cu unul sau mai mulți agenți anti-HIV. Un "agent anti-HIV" este orice agent, care este direct sau indirect eficace în inhibarea transcriptazei inverse a HIV sau altei enzime necesare pentru replicarea sau infecția cu HIV, în tratamentul sau profilaxia infecției cu HIV și/sau în tratamentul, profilaxia sau întârzierea debutului sau progresării SIDA. Se înțelege, că un agent anti-HIV este eficient în tratarea, prevenirea sau întârzierea instalării sau progresiei infecției cu HIV sau SIDA și/sau a bolilor sau afecțiunilor care rezultă din acesta sau asociate cu acestea. De exemplu, compușii acestei invenții pot fi administrați în mod eficient fie în perioade de preexpunere și/sau de postexpunere, în combinație cu cantități eficiente de unul sau mai mulți agenți anti-HIV selectați dintre agenții antivirali HIV, imunomodulatori, agenții antiinfecțioși sau vaccinurile utile pentru tratarea infecției cu HIV sau SIDA. Preparatele antivirale HIV potrivite pentru utilizare în combinație cu compușii prezentei invenții includ, de exemplu, cele enumerate în tabelul A în continuare:

Tabelul A. Agenți antivirali pentru tratarea infecției cu HIV sau SIDA

Denumirea	Tipul
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudină, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudină + zidovudină, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudină, azidotimidină, Retrovir®	nRTI
Capravirină	nnRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabină, dideoxicitidină, Hivid®	nRTI
ddI, didanosină, dideoxiinozină, Videx®	nRTI
ddI (acoperite enteric), Videx EC®	nRTI
delavirdină, DLV, Rescriptor®	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabină + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
EFdA (4'-etininil-2-fluor-2'-deoxiadenozină)	nRTI
emtricitabină, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabină + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirină, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtid, Fuzeon®	FI
Didanosină acoperită enteric, Videx EC®	nRTI
etravirină, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir calciu, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI

lamivudină, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudină + zidovudină, Combivir®	nRTI
Lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapin, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 (de asemenea cunoscut ca PL-462) (Ambrilia)	PI
raltegravir, MK-0518, Isentress™	InI
ritonavir, Norvir®	PI
sacuinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
stavudină, d4T, didehidrodeoxitimidină, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = dizoproxi fumarat), TDF, Viread®	nRTI
Tenofovir, hexadeciloxipropil (CMX-157)	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI

EI = inhibitor de intrare; FI = inhibitor de fuziune; InI = inhibitor de integrare; PI = inhibitor de protează; nRTI = inhibitor de transcriptază inversă nucleozidică; nnRTI = inhibitor de transcriptază inversă nenucleozidică. Unele dintre medicamentele enumerate în tabel sunt utilizate într-o formă de sare, de exemplu, sulfat de abacavir, mesilat de delavirdină, sulfat de indinavir, sulfat de atazanavir, mesilat de nelfinavir, mesilat de sacuinavir.

Se înțelege că scopul combinațiilor compușilor prezentei invenții cu agenți anti-HIV nu se limitează la agenții antivirali HIV enumerați în tabelul A, dar include în principiu orice combinație cu orice compoziție farmaceutică utilă pentru tratamentul sau profilaxia SIDA. Agenții antivirali HIV și alți agenți vor fi de regulă folosiți în aceste combinații în intervalele și regimurile de doză ale acestora uzuale examinate în literatura de specialitate, incluzând, de exemplu, dozele descrise în ediția Physicians' Desk Reference [Physicians' Desk Reference, 63rd edition (2009)] și edițiile ulterioare. Intervalele de dozare pentru un compus al invenției în aceste combinații pot fi aceleași cu cele menționate mai sus.

Compușii prezentei invenții sunt de asemenea utili în prepararea și executarea testelor de screening pentru compușii antivirali. De exemplu, compușii prezentei invenții sunt utili pentru izolarea mutanților enzimei, care sunt excelente instrumente de screening pentru compușii antivirali mai puternici. Mai mult decât atât, compușii prezentei invenții sunt utili pentru stabilirea sau determinarea locului de legare a altor agenți antivirali la transcriptaza inversă a HIV, de exemplu, prin inhibare competitivă.

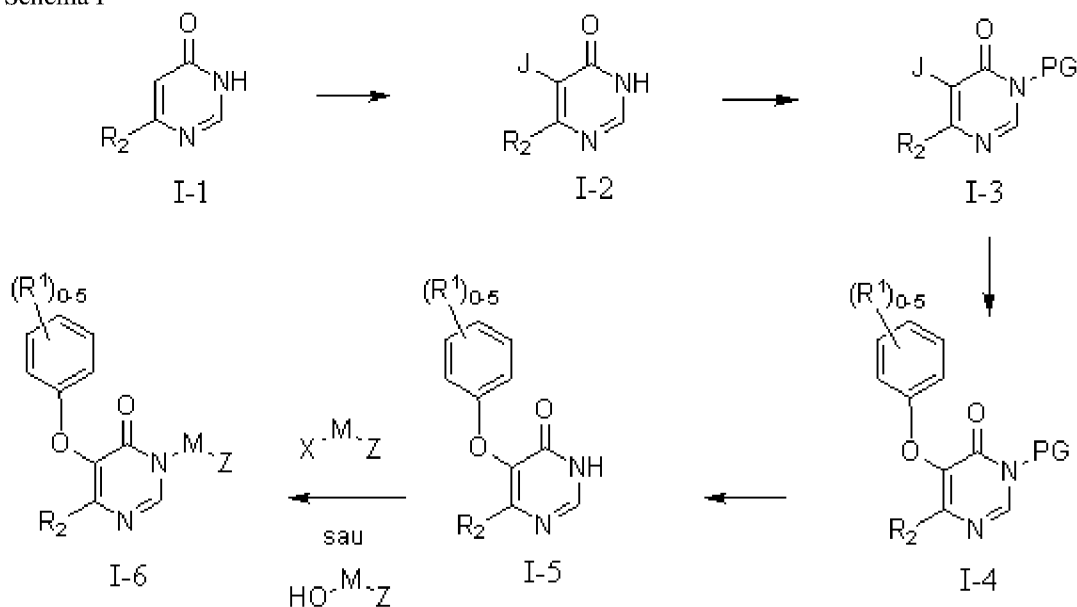
Compușii prezentei invenții pot fi preparați prin metode bine cunoscute în domeniul chimiei organice. [J. March, 'Advanced Organic Chemistry' 6th Edition, John Wiley and Sons]. În timpul secvențelor sintetice poate fi necesar și/sau dezirabil să se protejeze grupele reactive sau sensibile pe oricare dintre moleculele implicate. Aceasta se realizează cu grupe de protecție uzuale, cum ar fi cele descrise în literatura de specialitate [T.W. Greene and P.G.M. Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis' 4th Edition, John Wiley and Sons]. Grupele de protecție sunt îndepărtate în mod opțional într-o etapă folosind metode convenabile ulterioare bine cunoscute în domeniu.

Compușii prezentei invenții pot fi preparați cu ușurință conform următoarelor Schema de reacție și exemplele sau modificările acestora, utilizând materii prime, reagenți ușor disponibili și metode de sinteză uzuale. În aceste reacții, de asemenea, este posibilă utilizarea variantelor, care sunt înseși cunoscute celor cu pregătire obișnuită în domeniu, dar nu sunt menționate mai detaliat. Mai mult decât atât, pentru un specialist în domeniu vor fi evidente și alte metode de preparare a compușilor, conform prezentei invenții, din următoarele Schema de reacție și exemple. Dacă nu se indică altfel, toate variabilele au semnificațiile definite anterior.

Schema I prezintă o metodă de preparare a compușilor cu formula I, în care o pirimidinonă substituită I-1 este halogenată pentru a rezulta I-2, în care J reprezintă un halogen, de obicei brom sau clor. Pirimidinona poate fi protejată, de exemplu, cu o grupă 4-metoxibenzil, pentru a rezulta I-3, în care PG este o grupă de protecție. I-3 poate fi convertit în I-4 printr-o reacție de substituție aromatică nucleofilă (S_NAr) folosind un fenol adecvat și o bază potrivită, cum ar fi carbonatul de potasiu. Îndepărtarea grupei de protecție rezultă cu I-5, care poate fi alchilat pentru a da I-6 dezirabil cu o bază adecvată și un agent de alchilare X-M-Z, în care X este o grupă care pleacă potrivit, cum ar fi clor, brom, iod, mesil sau tosil și M de obicei reprezintă CH_2 .

Alternativ, această transformare poate fi efectuată în condiții Mitsunobu cu un alcool potrivit HO-M-Z, în care M de obicei reprezintă CH₂.

Schema I

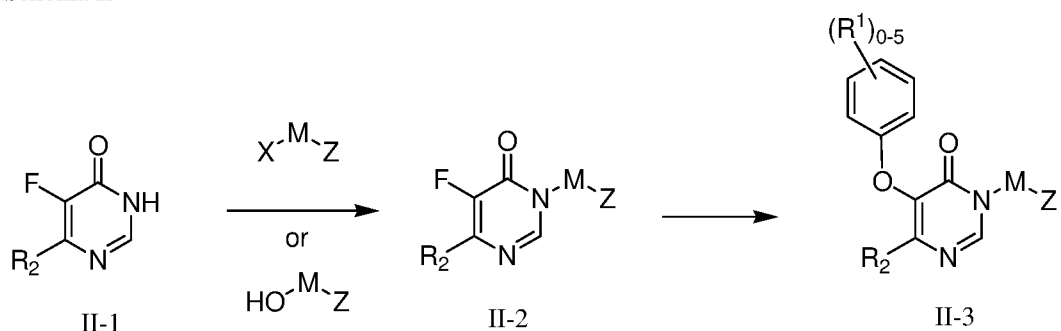


5

Schema II ilustrează o altă metodă de preparare a compușilor cu formula I. Pirimidinona fluorurată II-1 poate fi preparată utilizând o metodologie cunoscută [Organic Process Research & Development, 2001, 5, 28-36; Tetrahedron Letters, Vol.30, nr.45, pp 6113-6116, 1989] și poate fi alchilată pentru a rezulta II-2 printr-o reacție de substituție nucleofilă cu un agent de alchilare X-M-Z, în care X este o grupă care pleacă, cum ar fi clor, brom, iod, mesil sau tosil, iar M de obicei reprezintă CH₂. Prin analogie cu schema I, această transformare poate fi de asemenea realizată printr-o reacție Mitsunobu cu un alcool potrivit HO-M-Z, în care M de obicei reprezintă CH₂. II-2 poate fi transformat în II-3 dezirabil printr-o reacție de substituție aromatică nucleofilă (S_NAr) folosind un fenol adecvat și o bază potrivită, de exemplu, carbonat de potasiu.

15

Schema II

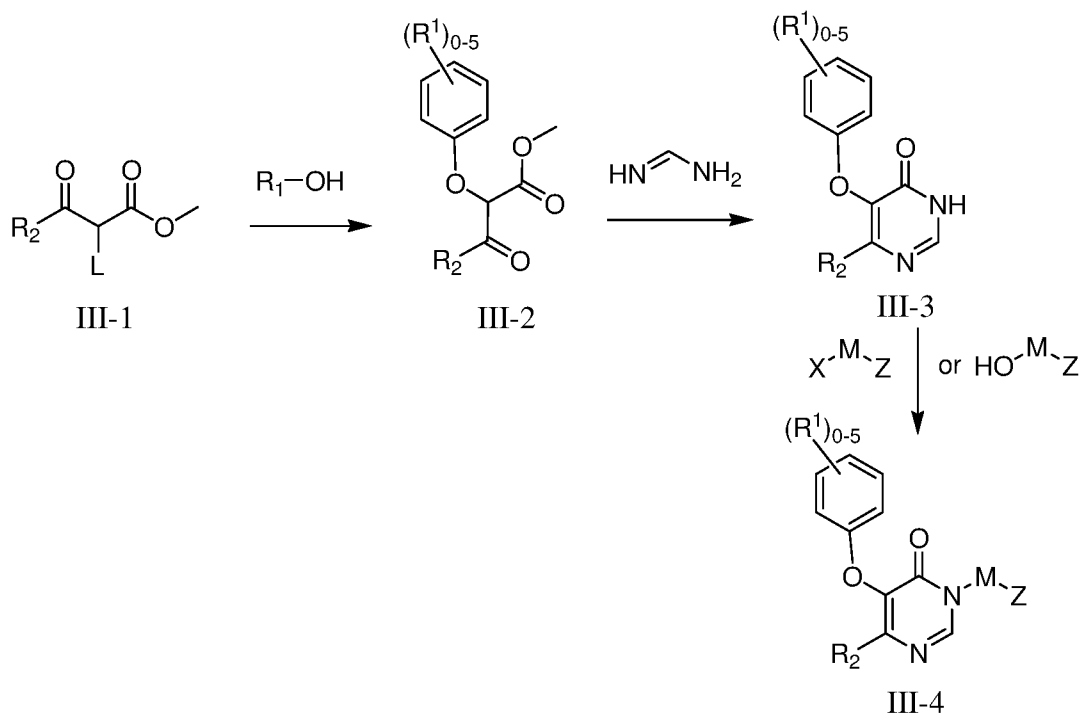


20

Schema III ilustrează o altă metodă de preparare a compușilor cu formula I din β-cetoesterul III-1 comercial disponibil, în care L reprezintă un halogen, de obicei brom sau clor. III-1 poate fi convertit printr-o reacție de substituție nucleofilă cu un fenol adecvat în prezența unei baze, cum ar fi carbonatul de potasiu, pentru a rezulta cu III-2. Condensarea lui III-2 cu formamidină la o temperatură ridicată rezultă cu pirimidinonă III-3, care poate fi transformată în compuși prezentei invenții folosind fie o alchilare standard sau metodologia Mitsunobu, așa cum este descris în Schema I.

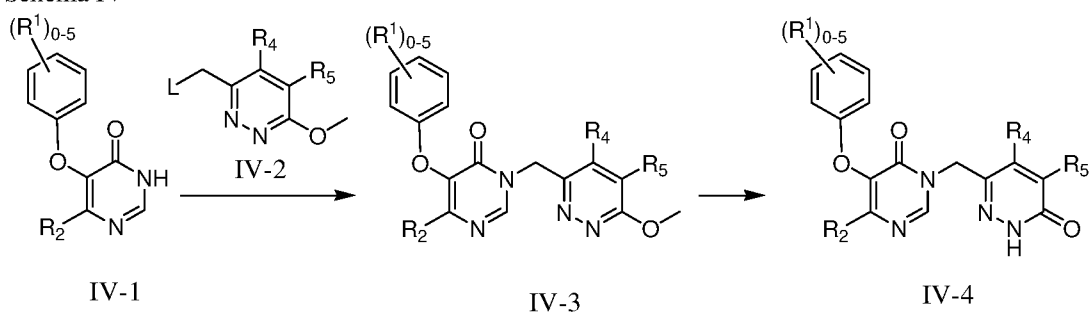
25

Schema III



- 5 Schema IV ilustrează o altă metodă de preparare a compușilor cu formula I, în care IV-1 poate fi alchilat cu un agent de alchilare adecvat IV-2, în care L este o grupă care pleacă adecvată, de exemplu clor, brom, iod, mesil sau tosil, în prezența unei baze, cum ar fi carbonatul de potasiu sau N, N-diizopropiletilamina, sau în care L reprezintă hidroxil, printr-o reacție Mitsunobu pentru a obține un compus intermediar IV-3 metil-protejat. Îndepărtarea grupei de protecție metil utilizând, de exemplu, TSMCI și KI, rezultă cu IV-4 dezirabil. Metodologia descrisă în Schema IV nu se limitează la prepararea compușilor cu formula I, în care Z reprezintă o piridazinonă, dar pot fi, de asemenea, utilizate variante simple pentru prepararea exemplurilor, în care Z este un heterociclu alternativ, așa cum este definit mai sus.

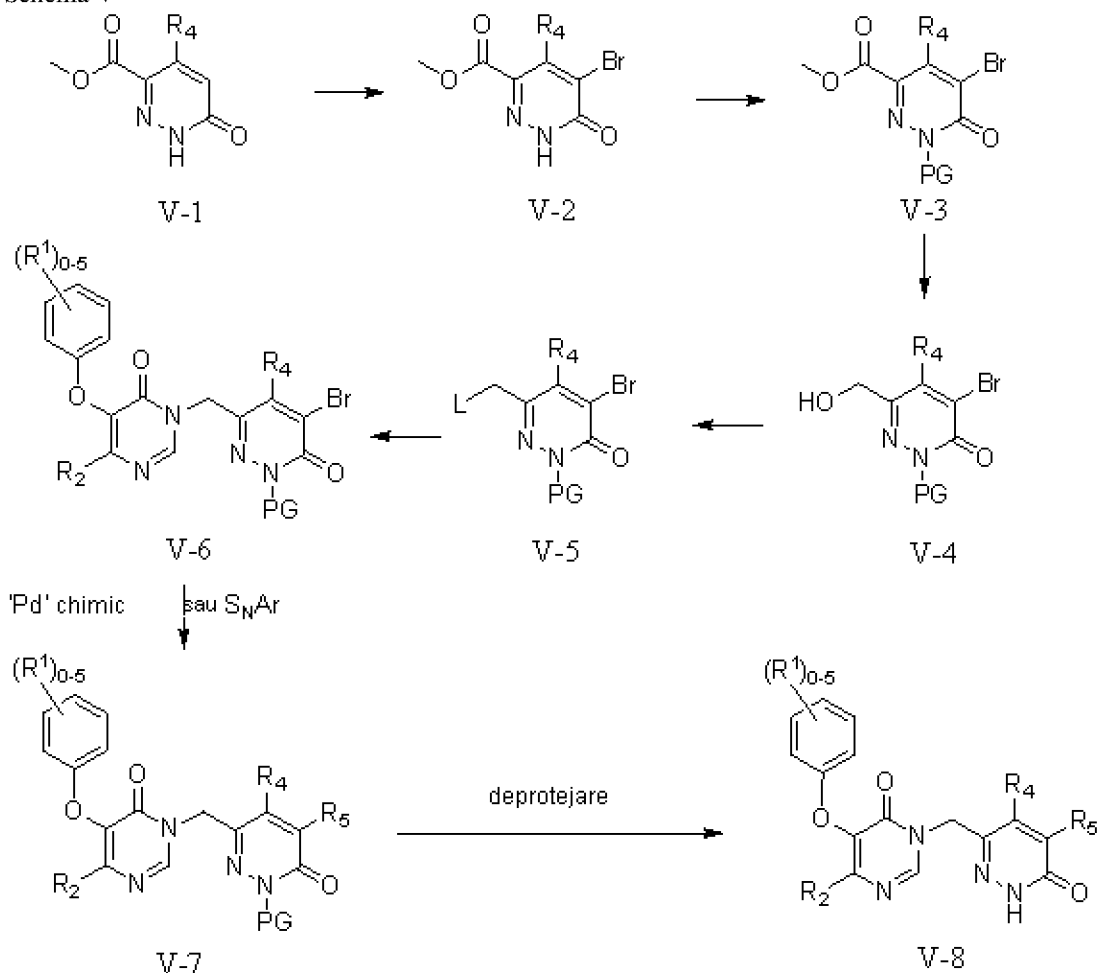
15 Schema IV



- În Schema V este prezentată o altă metodă de preparare a compușilor cu formula I, în care Z reprezintă o piridazinonă substituită. Esterul V-1 pot fi bromurat în condiții standard pentru a obține V-2, care pot fi protejat, de exemplu, cu o grupă 4-metoxibenzil, se obține V-3, în care PG este o grupă de protecție. Reducerea esterului folosind un agent de reducere, cum ar fi borhidruură de sodiu sau hidruură de litiu și aluminiu, furnizează alcoolul V-4, care pot fi utilizat direct pentru a obține V-6 printr-o reacție Mitsunobu. Alternativ, V-4 poate fi convertit până la V-5, în care L este o grupă care pleacă potrivită, cum ar fi clor, brom, mesil sau tosil și V-5 poate fi utilizat pentru a alchila I-5 în condiții bazice pentru a furniza compusul intermediar cheie V-6, care poate fi utilizat pentru a obține o varietate de compuși de interes. De exemplu, brompiridina V-6 poate fi convertită în V-7, în care R_5 reprezintă aril sau heteroaril, printr-o transformare catalizată de

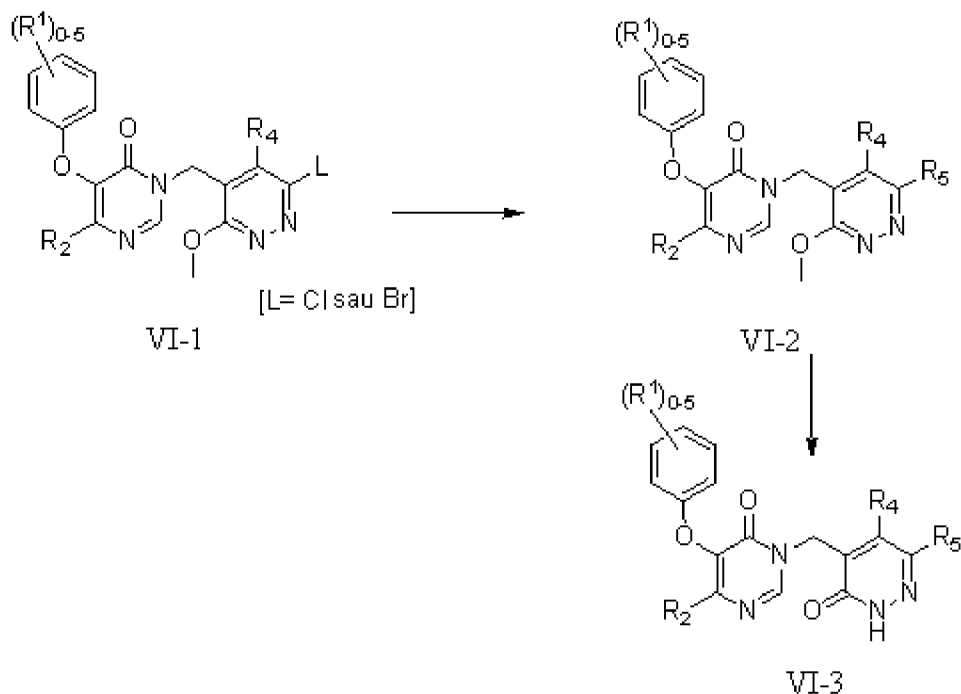
paladiu, cum ar fi o reacție Suzuki cu un Aril sau heteroaril acid boric sau ester potrivit, sau o cuplare Stille cu un derivate de Aril sau heteroaril stanan potrivit. Brompiridazinona V-6 poate fi supusă, de asemenea, unei serii de alte reacții și transformări catalizate cu paladiu, inclusiv cianurarea cu ZnCN_2 , carbonilarea cu CO și un alcool, cum ar fi metanolul, aminarea Buchwald și reacția Heck pentru a rezulta cu V-7, în care R_5 este un substituent cian, amină, ester sau alchen, respectiv. Brompiridazinona V-6 poate fi, de asemenea, transformată în V-7 prin reacția de substituție aromatică nucleofilă ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) cu un nucleofil adecvat, inclusiv, de exemplu tiol, alcool, amină sau heteroaril, cum ar fi pirazol sau triazol, în prezența unei baze potrivite. În cele din urma, V-7 poate fi deprotejat pentru a rezulta V-8 dezirabil.

Schema V



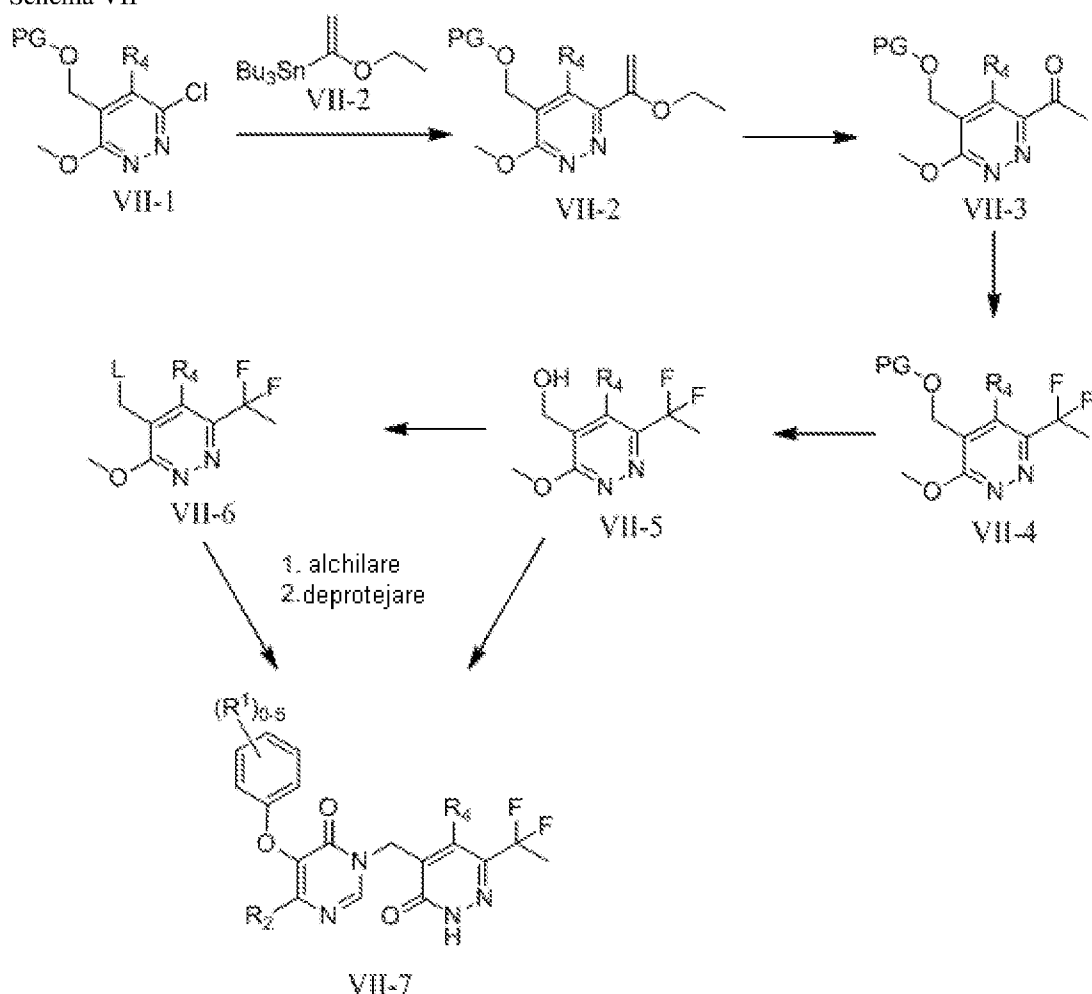
Schema VI ilustrează o metodă de preparare a compușilor cu formula I, în care Z este un izomer al piridazinonei descrise în Schema V. Piridazinona halogenată, compusul intermediar VI-1, poate fi convertită până la VI-2 folosind o metodologie similară cu cea descrisă în Schema V. De exemplu, compușii prezentei invenții, în care R_5 reprezintă Aril sau heteroaril, pot fi obținuți printr-o reacție Suzuki cu un Aril sau heteroaril acid boric sau ester potrivit, sau printr-o cuplare Stille cu un aril sau heteroaril stanan corespunzător în prezența unei catalizator de paladiu potrivit. Halopiridazinona VI-1 poate suporta, de asemenea, o serie de alte reacții și transformări catalizate cu paladiu, inclusiv cianurarea cu ZnCN_2 , carbonilarea cu CO și un alcool, cum ar fi metanolul, aminarea Buchwald și reacția Heck pentru a rezulta cu VI-3, în care R_5 este un substituent de cian, amină, ester sau alchen, respectiv. Deprotejarea, de exemplu, cu TSMCI și KI, poate conduce la produsul VI-3 dezirabil.

Schema VI



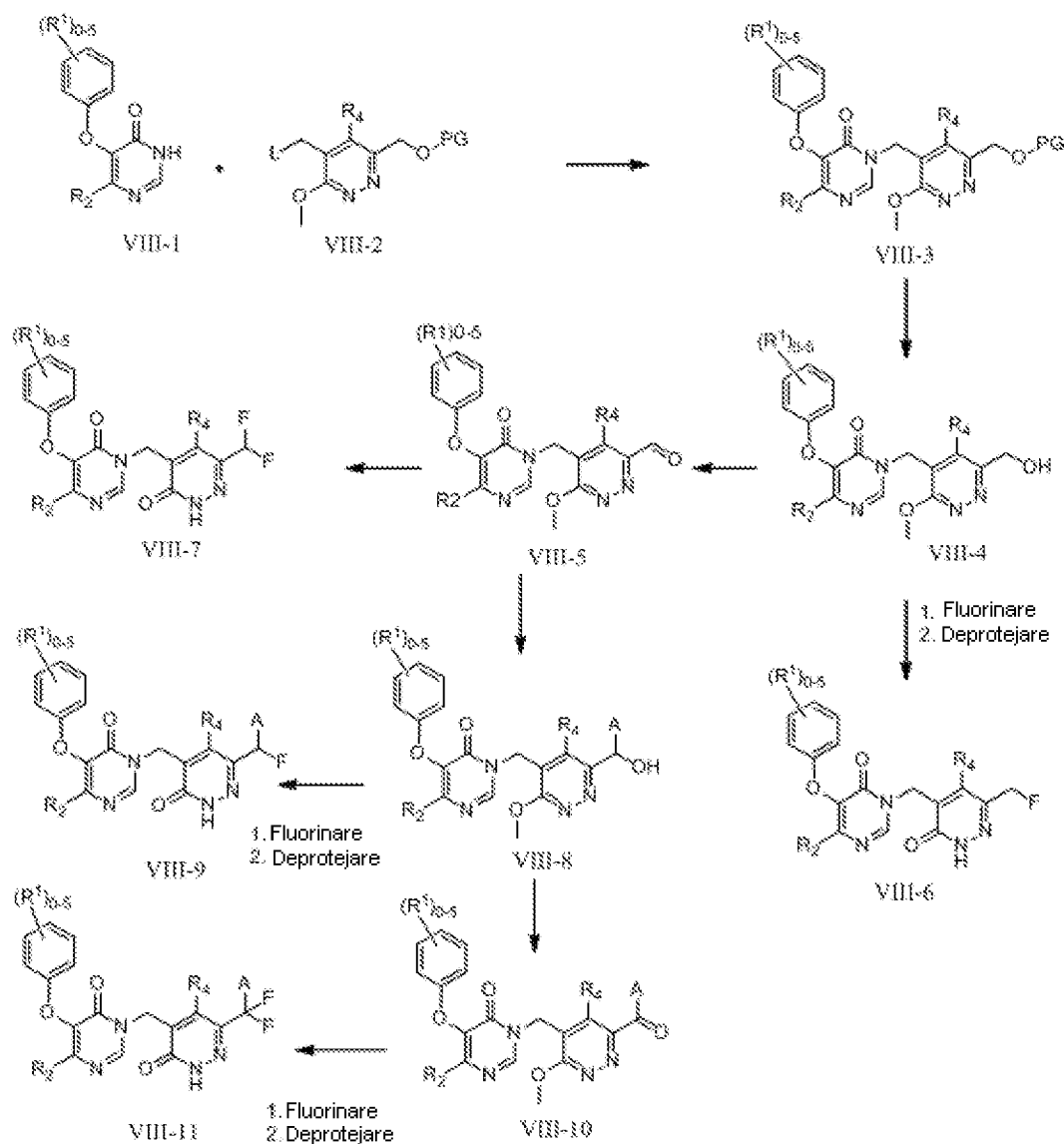
- Schema VII ilustrează o metodă de preparare a compușilor cu formula I având un substituent difluoralchil. Cetona protejată corespunzător VII-3 poate fi preparată din VII-1 printr-un cuplaj Stille, urmată de hidroliza VII-2. VII-3 poate fi fluorurat cu un agent de fluorurare, cum ar fi DAST, pentru a obține derivatul de difluoretii VII-4. Grupa protectoare PG poate fi îndepărtată pentru a obține alcoolul VII-5, care poate fi convertit până la VII-7 dezirabil printr-o reacție Mitsunobu cu un pirimidinonă adecvat (I-5), urmată de îndepărtarea grupei de protecție metil. Alternativ VII-5 poate fi transformat în VII-6, în care L este o grupă care pleacă, cum ar fi halogen, mesil sau tosil. VII-6 poate fi utilizat pentru a alchila I-5 în prezența unei baze adecvate pentru a furniza, după deprotejare, VII-7.

Schema VII



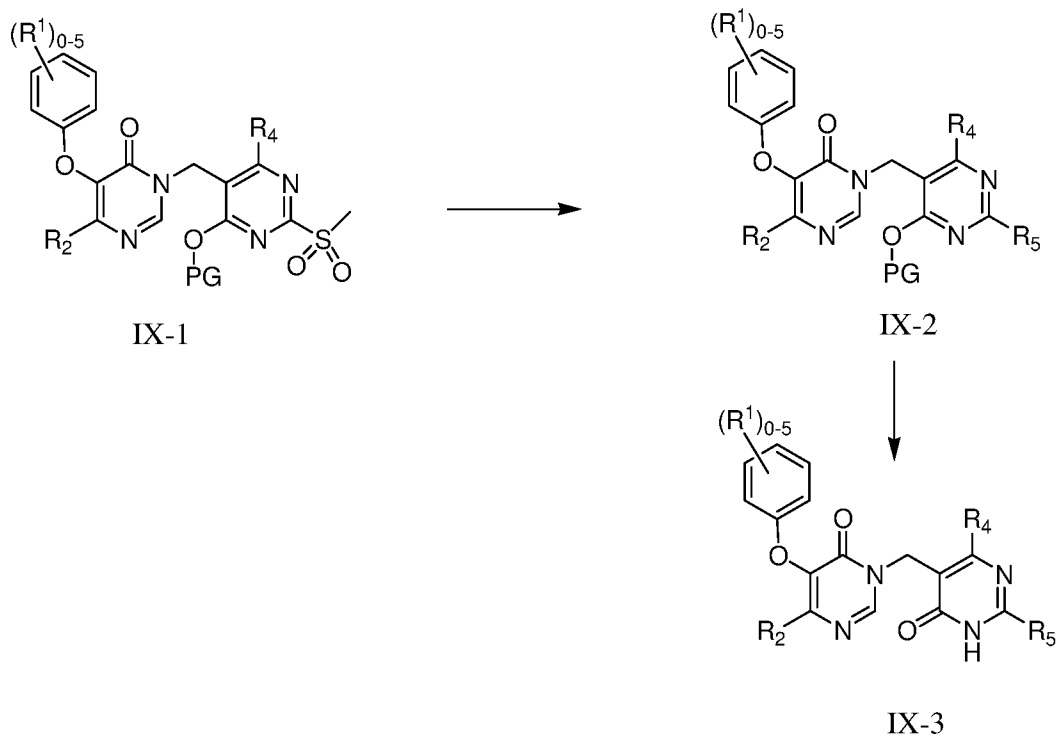
- Schema VIII ilustrează metode care pot fi utilizate pentru a prepara compuși cu formula I, în care Z poartă un substituent, cum ar fi hidroxiialchil, formil, ceto, fluoralchil sau difluoralchil. Cuplarea pirimidinei VIII-1 cu o piridazinonă funcționalizată și protejată corespunzător VIII-2, în care L este o grupă care pleacă, cum ar fi clor, brom sau mesil, rezultă cu VIII-3, care poate fi deprotejat pentru a forma derivatul de hidroxiimetal VIII-4. Alcoolul VIII-4 poate fi deprotejat pentru a da derivatul de hidroxiialchil dezirabil sau poate fi supus unui număr de transformări ale grupei funcționale, cum ar fi fluorurarea cu DAST pentru a obține VIII-6 și oxidarea cu, de exemplu, periodinan Dess-Martin pentru a rezulta VIII-5. Aldehida VIII-5 poate fi, de asemenea, fluorurată cu, de exemplu, DAST pentru a rezulta cu VIII-7 sau convertită până la alcoolul VIII-8, în care A este un substituent alchil, printr-o reacție Grignard cu un reagent bromură de alchilmagneziu. Alcoolul secundar VIII-8 poate fi deprotejat pentru a forma alcoolul secundar dezirabil sau poate fi tratat cu DAST și deprotejat pentru a oferi fluorura corespunzătoare VIII-9. Alternativ, VIII-8 poate fi oxidat pentru a forma cetona VIII-10, care poate fi fluorurată, apoi deprotejată pentru a forma VIII-11 descris mai sus. Variante de metode și transformări ale grupelor funcționale ilustrate în Schema VIII pot fi utilizate pentru a prepara alți compuși cu formula I, în care Z este un inel heteroaril, altul decât piridazinona arătată. În plus, poate fi avantajoasă realizarea unei părți din transformările grupelor funcționale anterioare în sinteză pentru a prepara compuși intermediari funcționalizați potriviți, cum ar fi HO-M-Z sau X-M-Z, așa cum este descris în Schemele I - III de mai sus.

Schema VIII



Schema IX descrie o altă metodă pentru prepararea compușilor cu Formula I, care conțin o varietate de substituenți R_5 . Pirimidina metilsulfon-substituită IX-1 poate fi convertită până la IX-2 printr-o reacție de substituție aromatică nucleofilă cu un nucleofil potrivit, cum ar fi o amină, un fenol, un alcool sau un inel heteroaril, cum ar fi pirazol sau triazol, în prezența unei baze adecvate, cum ar fi carbonatul de potasiu sau trietilamina. Sulfona IX-1 poate fi, de asemenea, convertită în IX-2, în care R_5 reprezintă alchil, printr-o reacție Grignard cu o bromură de alchil magnezium. În final IX-2 poate fi deprotejat pentru a da IX-3 dezirabil.

Schema IX



5 Metode

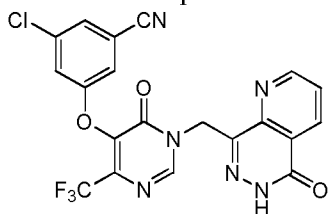
Proceduri generale chimice: Toți reagenții au fost fie achiziționați din surse comerciale obișnuite sau sintetizați, conform metodelor descrise în literatură, începând de la reagenți comerciali. Reagenții comerciali au fost utilizați fără purificare suplimentară. Dacă nu se indică altfel, procentul este procentul din greutatea componentului, calculate pentru componentul dat și greutatea totală a compoziției, temperatura este în °C sau este o temperatură ambiantă și presiunea este cea atmosferică sau aproape egală cu cea atmosferică. Spectrele ¹H RMN au fost obținute cu un Varian VRMN System 400 (400 MHz) și sunt exprimate ca ppm în raport cu Me₄Si cu număr de protoni, multiplicități și constante de cuplare în Hertz indicate în paranteză. În cazul, în care se prezintă datele CL/SM, analizele au fost realizate utilizând Agilent 6110A SMD sau un spectrometru de masă Applied BiosysteSM API-100. Ionul inițial este dat. CLÎP preparativă a fost realizată cu un sistem Waters de CLÎP echipat cu o coloană Waters Xselect.C18, de obicei folosind gradient de eluție cu apă/acetonitril conținând 0,075% acid trifluoracetic. Flash cromatografia pe coloană a fost realizată utilizând silice preambalat în fază normală de la Biotage, Inc. sau silice vrac de la Fisher Scientific. Dacă nu se indică altfel, cromatografia pe coloană a fost realizată utilizând un gradient de eluare eter de petrol/acetat de etil, de la 100% eter de petrol până la 100% acetat de etil. Termenul "temperatura camerei" în exemple se referă la temperatura ambiantă, care de obicei era în intervalul de la aproximativ 20°C până la aproximativ 26°C.

Următoarele abrevieri au semnificațiile indicate:

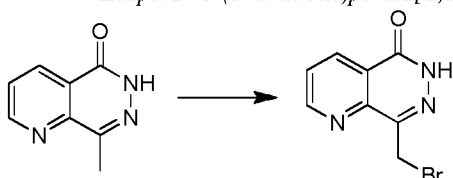
25 Abrevieri

AcOH = acid acetic	t-BuOH = <i>tert</i> -butanol
CAN = nitrat de amoniu ceric	THF = tetrahidrofuran
DAST = trifluorură de (dietilamino)sulf	TFA = acid trifluoracetic
DCE = 1,2-diclorețan	TFAA = anhidrida trifluoracetică
DEAD = dietil azodicarboxilat	CSS = cromatografia în strat subțire
DHP = 3,4-dihidro-2 <i>H</i> -piran	TSMCl = clorură de trimetilsilil
DIBAL-H = hidrură de diizobutilaluminiiu	
DIPEA - diizopropiletilamină	
DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamidă	
Dess-Martin periodinan = 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-onă	
DSMO = dimetil sulfoxid	
EDTA = acid etilendiamintetraacetic	
EtOAc = acetat de etil	
EtOH = etanol	
FBS = ser fetal de bovină	
HIV = virusul imunodeficienței umane	
CLÎP = cromatografia de lichide de înaltă performanță	
ore = oră	
LCAP = procentul ariei cromatografiei de lichide	
LC-SM = cromatografia de lichide-spectroscopia de masă	
LDA = litu diizopropilamidă	
m-CPBA = acid 3-clorperbenzoic	
Me = metil	
MeOH = metanol	
Me-THF = 2-metiltetrahidrofuran	
min = minut	
NBS = <i>N</i> -bromsuccinimidă	
NHS = ser uman normal	
NMP = <i>N</i> -metil-2-pirolidinonă	
RMN = rezonanță magnetică nucleară	
PBS = tampon fosfat salin	
PMB = 4-metoxibenzil	
PMBCl = clorură de 4-metoxibenzil	
PPTS = acid 4-toluensulfonic	
S _N -Ar = substituție aromatică nucleofilică	
TBAF = fluorură de tetrabutilamoniu	
Tc = carboxilat de tiofen	

Exemplul 1: 3-clor-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-onă



Eta pa 1: 8-(brommetil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-onă



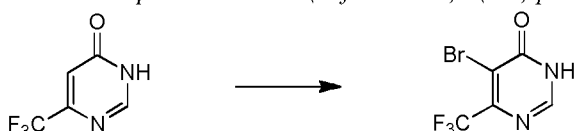
5

La o soluție de 8-metilpirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-onă (300 mg, 1.86 mmol) în CHCl_3 (5 ml) se adaugă NBS (363 mg, 2.05 mmol) și peroxid de benzoil (225 mg, 0.93 mmol) pe rând. Amestecul se agită la 80°C timp de 6 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă și reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține 8-(brommetil) pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (210 mg).

10

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

Eta pa 2: 5-brom-6-(trifluormetil)-4(3H)-pirimidionă

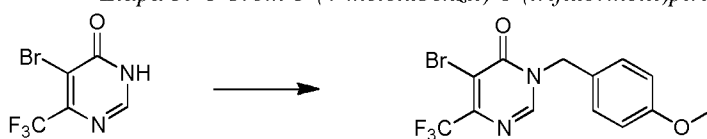


15

La o soluție de 8-(brommetil) pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-onă (0.3 g, 1.8 mmol) în acetic acid (2 ml) se adaugă CH_3COOK (0.54 g, 5.5 mmol). Apoi la amestec se adaugă în picături o soluție de Br_2 în acetic acid (1 ml). Amestecul se încălzește până la 80°C și se agită peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu EtOAc, se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4 și se evaporă, se obține 5-brom-6-(trifluormetil)-4(3H)-pirimidionă (0.3 g).

20

Eta pa 3: 5-brom-3-(4-metoxibenzil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4(3H)-onă



25

La o soluție de 5-brom-6-(trifluormetil)pirimidin-4(3H)-onă (190 mg, 0.91 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă K_2CO_3 (250 mg, 1.82 mmol) și PMBCl (210mg, 1.3 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul se toarnă în apă și se extrage cu EtOAc (40 ml $\times$ 3). Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 1:1) ca eluent), se obține 1 5-brom-3-(4-metoxibenzil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4(3H)-onă (80 mg).

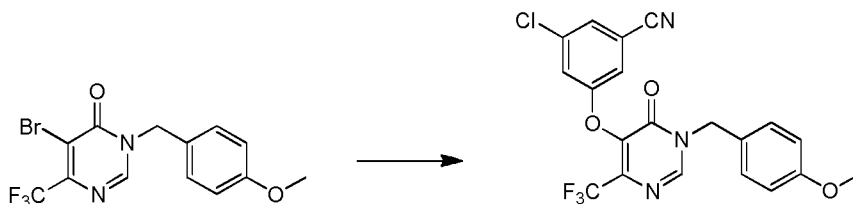
30

^1H -RMN 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).

35

Eta pa 4: 3-clor-5-(1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril

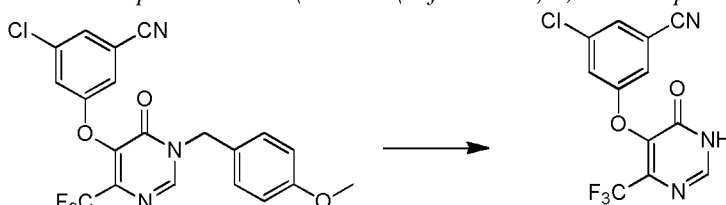
36



La o soluție de 5-brom-3-(4-metoxibenzil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4(3H)-onă (5 g, 13.8 mmol) în NMP (50 ml) se adaugă K_2CO_3 (5.7 g, 41.3 mmol) și 3-clor-5-hidroxi-benzonitril (3.2 g, 20.7 mmol). Amestecul se agită la 120°C timp de 20 ore. Amestecul se toarnă în apă și se extrage cu EtOAc (60 ml $\times$ 3). Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 1:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-(1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril (3.5 g).

1H -RMN 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).

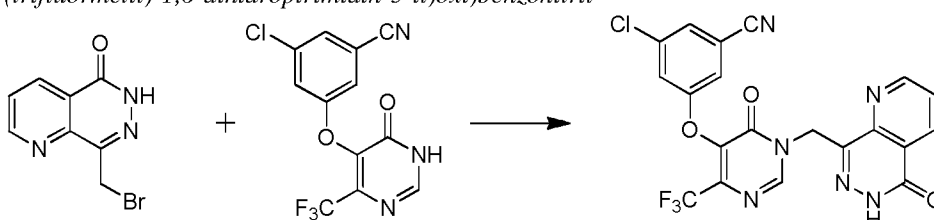
Etapă 5: 3-clor-5-(6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril



La o soluție de 3-clor-5-(1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril (2 g, 4.6 mmol) în CH_3CN (20 ml) și H_2O (8 ml) se adaugă $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$ (10 g, 18.4 mmol) în porții. Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte și apoi se toarnă în apă și se extrage cu EtOAc (60 ml $\times$ 3). Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru și se concentrează. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 1:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-(6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril (0.8 g).

1H -RMN 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).

Etapă 6: 3-clor-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

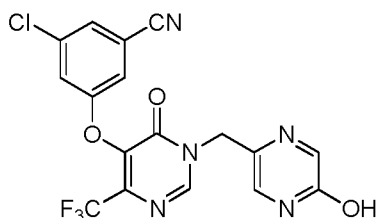


Un amestec de 8-(brommetil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-onă (210 mg, 0.895 mmol), 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (300 mg, 0.95 mmol) și carbonat de potasiu (360 mg, 2.625 mmol) în DMF (3 ml) se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul se filtrează și reziduul se purifică prin CLIP preparativă, se obține 3-clor-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (220 mg).

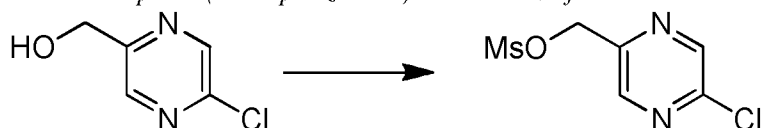
1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.16 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.59 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 5.61 (s, 2H).

SM (ESI) m/z 476, 478 (M+H) $^+$

Exemplul 2: 3-clor-5-((1-((5-hidroxi-pirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

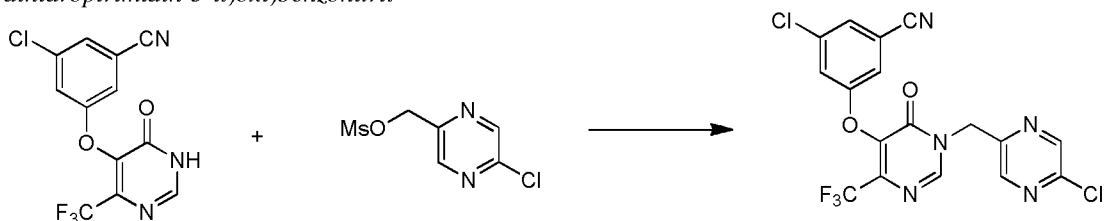


Etapa 1: (5-clorpirazin-2-il)metil metansulfonat



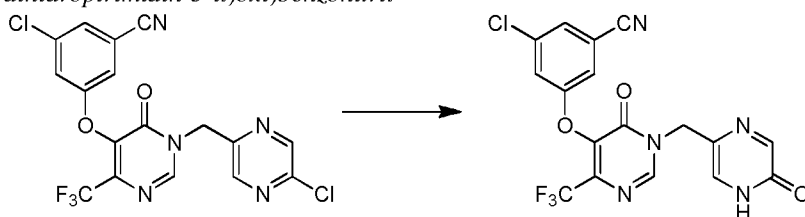
- 5 La o soluție de (5-clorpirazin-2-il)metanol (750 mg, 5.2 mmol) și DIPEA (1.34 g, 10.4 mmol) în diclormetan (10 ml) se adaugă în picături la 0°C clorură de metansulfonil (1.18 g, 10.4 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 0.5 ore. Amestecul se diluează cu acetat de etil (30 ml) și se spală cu apă, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (5-clorpirazin-2-il)metil metansulfonat (800 mg).
- 10 SM (ESI): m/z 223, 225 (M+H)⁺

Etapa 2: 3-clor-5-((1-((5-clorpirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



- 15 Un amestec de (5-clorpirazin-2-il)metil metansulfonat (800 mg, 3.6 mmol), 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriș în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (907 mg, 2.88 mmol) și carbonat de potasiu (993 mg, 7.2 mmol) în DMF (10 ml) se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Se adaugă apă (20 ml) și amestecul se extrage cu acetat de etil (20 ml × 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((5-clorpirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (370 mg).
- 20 SM (ESI): m/z 442, 444 (M+H)⁺

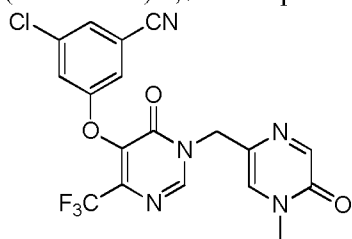
Etapa 3: 3-clor-5-((1-((5-hidroxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



- 25 O soluție de 3-clor-5-((1-((5-clorpirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg, 0.45 mmol) în TFA (2 ml) se încălzește până la 120°C timp de 40 min sub microunde. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă. Reziduu se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-hidroxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (60 mg).
- 30

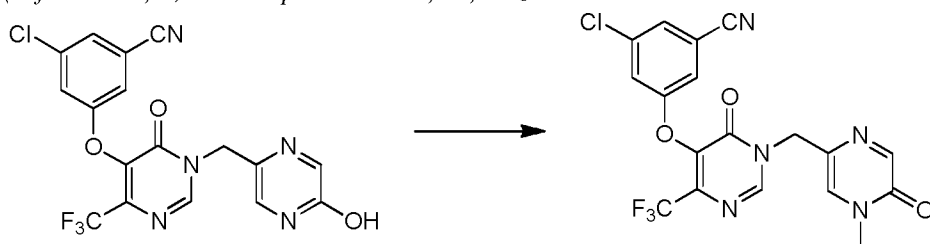
- ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 5.06 (s, 2H).
- 35 SM (ESI) m/z 424, 426 (M+H)⁺

Exemplul 3: 3-clor-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



5

Etapa 1: 3-clor-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

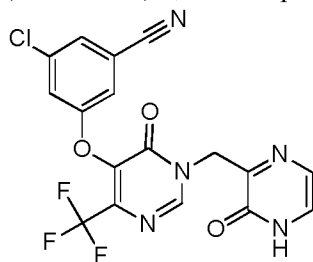


La o suspensie de 3-clor-5-((1-((5-hidroxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (30 mg, 0.07 mmol) și Cs_2CO_3 (68 mg, 0.21 mmol) în 1,4-dioxan se adaugă CH_3I (30 mg, 0.21 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 20 ore, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul dezirabil 3-clor-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (10 mg).

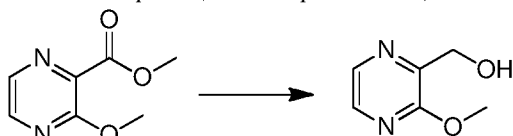
^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

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

Exemplul 4: 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapa 1: (3-metoxipirazin-2-il)metanol



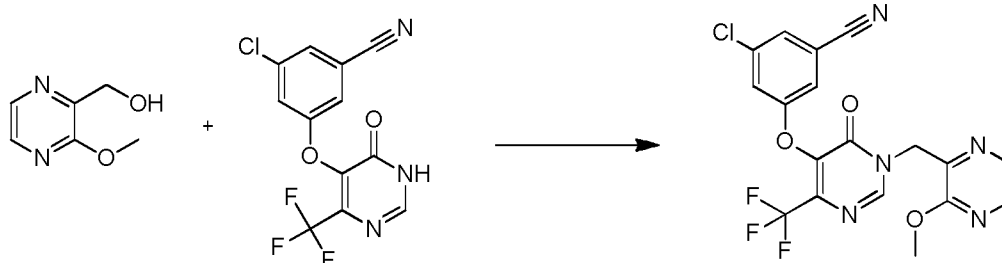
25

La o suspensie de metil 3-metoxipirazin-2-carboxilat (1.0 g, 6.9 mmol) și CaCl_2 (0.4 g, 3.5 mmol) în etanol (15 ml) se adaugă NaBH_4 (0.4 g, 10.4 mmol) în porții la 0°C . Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Se adaugă apă (20 ml) și amestecul se extrage cu acetat de etil (50 ml $\times$ 3). Extractele organice combinate se spală cu HCl apos (2 N), se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține (3-metoxipirazin-2-il)metanol (220 mg).

30

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

Etapa 2: 3-clor-5-((1-((3-metoxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

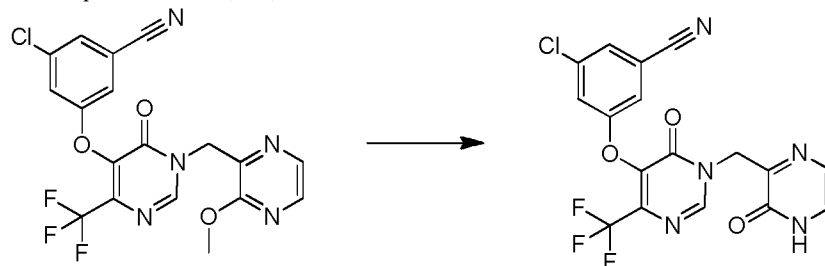


La o soluție de (3-metoxipirazin-2-il)metanol (220.0 mg, 1.6 mmol), 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descrișă în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (0.6 g, 1.9 mmol) și PPh₃ (0.6 g, 2.4 mmol) în diclormetan (10 ml) se adaugă în picături DEAD (0.56 g, 3.2 mmol) la 0°C sub o atmosferă de azot. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Se adaugă apă (10 ml) și amestecul se extrage cu diclormetan (20 ml × 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (10:1 până la 6:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((3-metoxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (160 mg).

¹H RMN (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).

SM (ESI) *m/z* 440, 442 (M+H)⁺

Etapa 3: 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

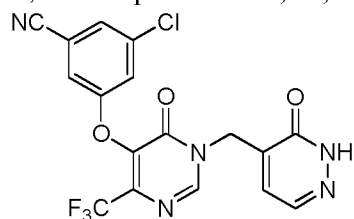


La un amestec de 3-clor-5-((1-((3-metoxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (120.0 mg, 0.3 mmol) și KI (68.0 mg, 0.4 mmol) în diclormetan (3 ml) la temperatura camerei se adaugă TSMCl (43.6 mg, 0.4 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Se adaugă apă (10 ml) și amestecul se extrage cu diclormetan (10 ml × 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul dezirabil 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (80 mg).

¹H RMN (CD₃OD, 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).

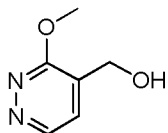
SM (ESI) *m/z* 424, 426 (M+H)⁺

Exemplul 5: 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



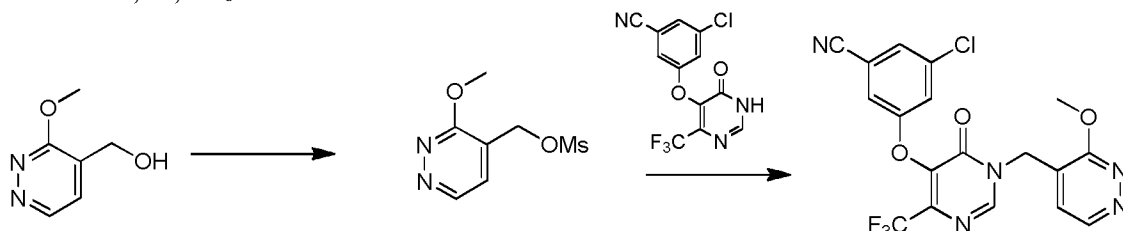
35

Etapa 1: (3-metoxipiridazin-4-il)metanol



(3-metoxipiridazin-4-il)metanolul se prepară prin reducerea metil 3-metoxi piridazin-4-carboxilatului utilizând o metodă similară celei descrise în Exemplul 4.

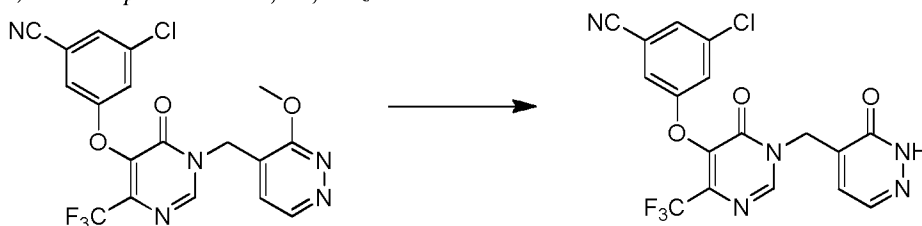
5 *Etapa 2: 3-clor-5-((1-((3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*



10 La o soluție de (3-metoxipiridazin-4-il)metanol (80 mg, 0.57 mmol) și DIPEA (110 mg, 0.86 mmol) în diclormetan (3 ml) se adaugă clorură de metansulfonil (130 mg, 1.14 mmol) în picături la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, se diluează cu diclormetan și se spală cu apă. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (3-metoxipiridazin-4-il)metil metansulfonat (120 mg brut). Acesta se adaugă la un amestec de 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriș în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (150 mg, 0.48 mmol), LiBr (82 mg, 0.96 mmol) și carbonat de potasiu (138 mg, 0.96 mmol) în DMF (5 ml) și se agită la 70°C timp de 1 oră. După răcire amestecul se diluează cu apă (15 ml) și se extrage cu acetat de etil (15 ml × 2). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitril (60 mg), care se utilizează în Etapa următoare fără purificare ulterioară.

20 SM (ESI) m/z 438, 440 (M+H)⁺

25 *Etapa 3: 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*

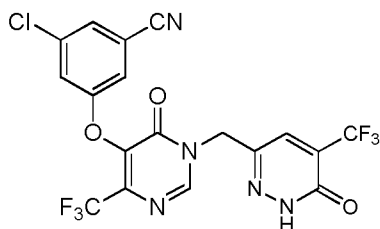


30 La un amestec de 3-clor-5-((1-((3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (60 mg, 0.137 mmol) și KI (45 mg, 0.274 mmol) în acetonitril (3 ml) se adaugă TSMCl (30 mg, 0.274 mmol) în picături la temperatura camerei. După aditie amestecul se încălzește până la 60°C timp de 1 oră. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (30 mg).

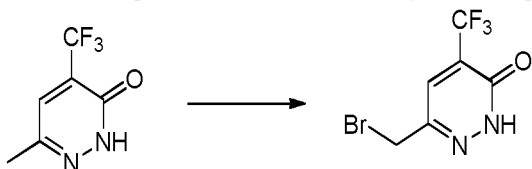
35 ¹H RMN (CD₃OD, 400MHz): δ 8.66 (s, 1H), 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.36-7.41 (m, 3H), 5.06 (s, 2H).

SM (ESI): m/z 424, 426 (M+H)⁺

Exemplul 6: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluormetil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

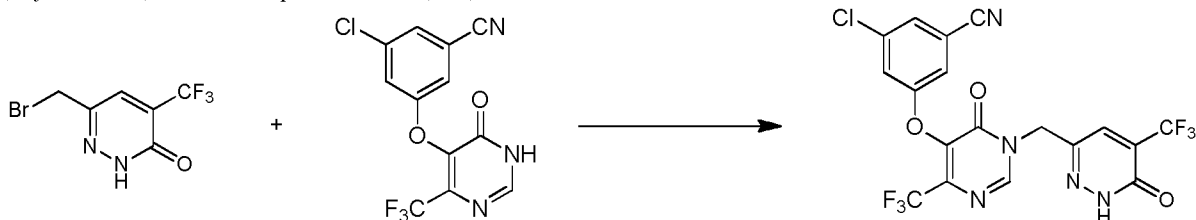


Etapa 1: 6-(brommetil)-4-(trifluormetil)piridazin-3(2H)-onă



- 5 La un amestec de 6-metil-4-(trifluormetil)piridazin-3(2H)-onă (2 g, 11.2 mmol) în 20 ml
 of CCl₄ se adaugă NBS (3 g, 17.2 mmol) și peroxid de benzoil (100 mg) la temperatura camerei.
 Amestecul format se încălzește în reflux timp de 18 ore. CLSM indică că reacția s-a completat,
 amestecul se toarnă în gheață-apă și se extrage cu diclorometan. Extractele combinate se usucă și se
 10 concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel
 (eter de petrol/acetat de etil (5: 1) ca eluent), se obține 6-(brommetil)-4-(trifluormetil) piridazin-
 3(2H)-onă (1.4 g).

Etapa 2: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluormetil)-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

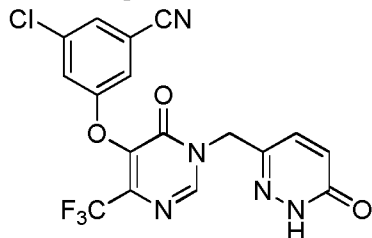


- 15 Un amestec de 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitril
 (descriș în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (400 mg, 1.27 mmol), 6-(brommetil)-4-
 (trifluormetil)piridazin-3(2H)-onă (260 mg, 1.0 mmol) și carbonat de potasiu (170 mg, 1.23 mmol)
 20 în DMF (6 ml) se agită la temperatura camerei timp de 18 ore. Amestecul se diluează cu apă, se
 extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu apă și o soluție salină saturată,
 se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin
 CLP preparativă, se obține 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluormetil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)
 metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (300 mg).

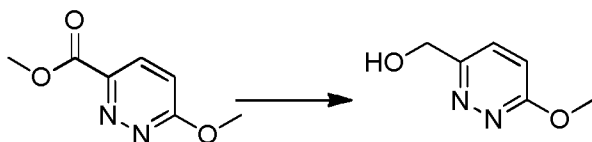
- 25 ¹H RMN (DSMO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.72 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H),
 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.19 (s, 2H).

SM (ESI) *m/z* 492, 494 (M+H)⁺

- 30 Exemplul 7: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-
 1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



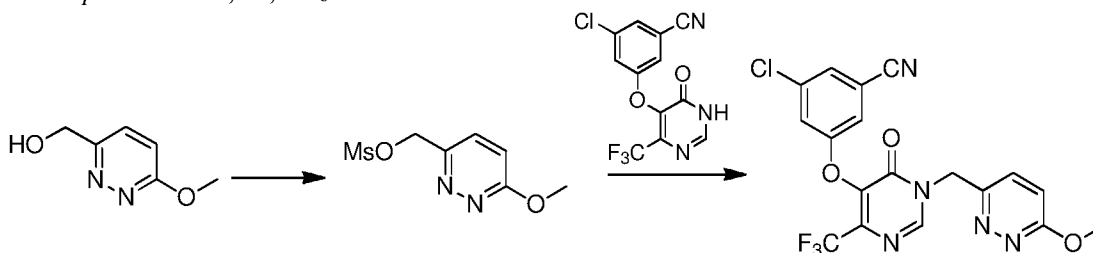
Etapa 1: (6-metoxipiridazin-3-il)metanol



La o soluție de metil 6-metoxipiridazin-3-carboxilat (10 g, 62.8 mmol) în THF (200 ml) și MeOH (40 ml) se adaugă un amestec de NaBH₄ (10.2 g, 283 mmol) și CaCl₂ (10.2 g, 92 mmol) în porții. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 min, se stinge cu NH₄Cl saturată, apoi se extrage cu acetat de etil (80 ml × 3). Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (3.6 g).

SM (ESI) m/z 141 (M+H)⁺

10 *Etapă 2: 3-clor-5-((1-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*

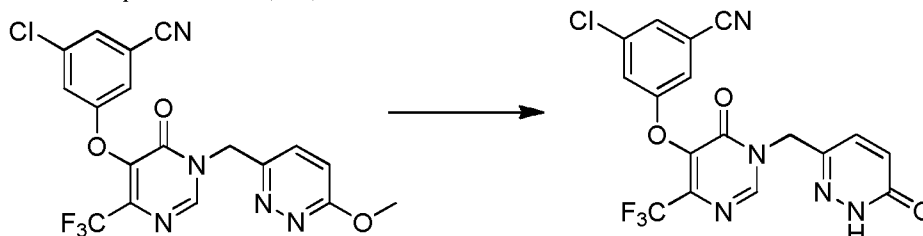


15 La o soluție de (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (3.6 g brut, 25.7 mmol) și acetat de etil (16 ml, 115 mmol) în diclormetan (100 ml) se adaugă clorură de metansulfonil (77 mg, 0.67 mmol) lent la -60°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore, se stinge cu NaHCO₃ saturat și se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul brut (brut 3.7 g, 66%), care se utilizează în Etapa următoare fără purificare.

20 La o soluție de 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriș în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (4.5 g, 14.2 mmol) în DMF (50 ml) se adaugă Et₃N (4.2 ml, 30 mmol) și (6-metoxipiridazin-3-il)metil metansulfonat (brut 3.7 g, 17 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul de reacție se toarnă în apă, se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (3:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.2 g).

SM (ESI) m/z 438, 440 (M+H)⁺

Etapă 3: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



35 La un amestec de 3-clor-5-((1-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.2 g, 2.7 mmol) și KI (1.5 g, 9 mmol) în CH₃CN (30 ml) se adaugă TSMCl (1.5 ml, 15 mmol) la temperatura camerei. Amestecul se agită timp de 30 min, apoi se încălzește până la 60°C timp de 6 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se stinge cu MeOH și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin

CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (0.78 g).

^1H RMN (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).

5 SM (ESI) m/z 424, 426 (M+H) $^+$

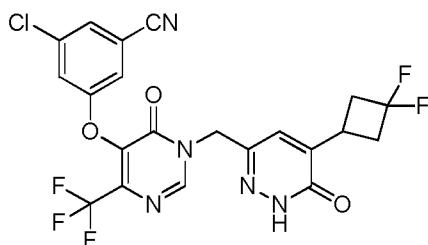
Utilizând aceeași metodă pentru Exemplul 7 și LiAlD $_4$ în THF în Etapa 1 în loc de NaBH $_4$, CaCl $_2$ în metanol, următorul compus se sintetizează și are caracteristicile indicate în Tabelul care urmează:

10

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) $^+$ /RMN
8		3-clor-5-((6-oxo-1-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)($^2\text{H}_2$)metil]-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 426, 428 ^1H RMN (DMSO- d_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, J = 10.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

Exemplul 9: 3-clor-5-((1-((5-(3,3-difluorciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

15



Etapă 1: 6-clor-4-(3,3-difluorciclobutil)-3-metoxipiridazină



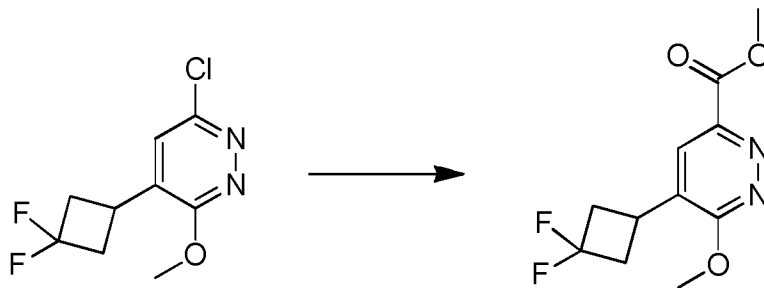
20 La o soluție de 3-clor-6-metoxipiridazină (50 mg, 0.35 mmol), acid 3,3-difluorciclobutancarboxilic (80 mg, 0.57 mmol), AgNO $_3$ (30 mg, 0.17 mmol) și TFA (20 mg, 0.17 mmol) în H $_2$ O (0.8 ml) se adaugă în picături la 70°C o soluție de (NH $_4$) $_2$ S $_2$ O $_8$ (142 mg, 0.62 mmol) în H $_2$ O (0.4 ml). Amestecul se agită la 70°C timp de 1.5 ore, se răcește până la temperatura camerei, apoi se stinge cu NH $_4$ OH apos și se extrage cu acetat de etil (60 ml $\times$ 3). Stratul organic

25 se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă, se obține 6-clor-4-(3,3-difluorCiclobutil)-3-metoxipiridazină (25 mg).

SM (ESI): m/z 235, 237 (M+H) $^+$

30 ^1H RMN(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).

Etapă 2: metil 5-(3,3-difluorciclobutil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat



O suspensie de 6-clor-4-(3,3-difluorciclobutil)-3-metoxipiridazină (25 mg, 0.11 mmol), trietilamină (32 mg, 0.32 mmol) și Pd(dppf)₂Cl₂ (5 mg, 0.0053 mmol) în 5 ml de metanol se agită sub monoxid de carbon (50 psi) la 60°C peste noapte. Amestecul de reacție se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Straturile organice combinate se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă, se obține metil 5-(3,3-difluorciclobutil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat (21 mg).

SM (ESI): m/z 259 (M+H)⁺

Compusul din titlu, 3-clor-5-((1-((5-(3,3-difluorciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitril, se prepară din esterul anterior, conform metodei pentru Exemplul 7.

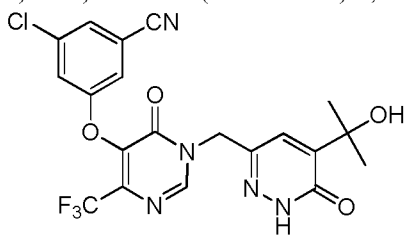
¹H RMN (DSMO-*d*₆, 400 MHz): δ 12.99 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.89-2.91 (m, 1H), 2.87-2.89 (m, 2H), 2.73-2.74 (m, 2H).

SM (ESI): m/z 514, 516 (M+H)⁺

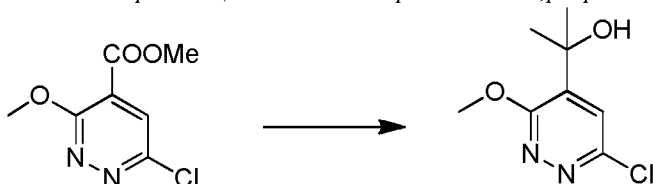
Exemplul 10 în tabelul care urmează se prepară, conform metodei pentru Exemplul 9.

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ /RMN
10		3-clor-5-((1-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 466, 468 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 12.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H).

Exemplul 11: 3-clor-5-((1-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapa 1: 2-(6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)propan-2-ol

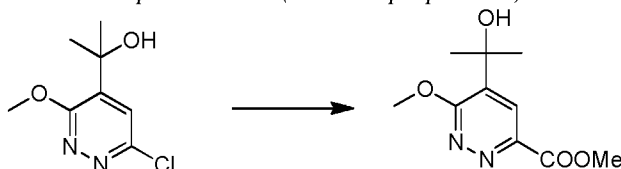


La o soluție de metil 6-clor-3-metoxipiridazin-4-carboxilat (2.0 g, 0.01 mol) în 20 ml of THF se adaugă MeMgBr (7.4 ml, 0.022 mol) la -30°C sub o atmosferă de azot. Amestecul format se agită la 0°C timp de 1 oră. Apoi amestecul se toarnă în apă și acidulează cu NH₄Cl apoiă saturată, se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă.

Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol: acetat de etil = 5: 1), se obține 2-(6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)propan-2-ol (550 mg).

SM (ESI): m/z 203, 205 (M+H)⁺.

5 *Etape 2: metil 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat*



O suspensie de 2-(6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)propan-2-ol (200 mg, 0.99 mmol), trietilamină (200 mg, 2 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (20 mg) în 5 ml de metanol se agită sub monoxid de carbon (50 psi) la 60°C peste noapte. Apoi amestecul de reacție se toarnă în apă, se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Extractele organice se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol: acetat de etil (2:1 până la 1:1) ca eluent, se obține metil 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat (100 mg).

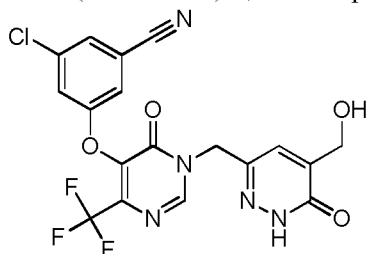
SM (ESI): m/z 227 (M+H)⁺

15 Compusul din titlu ulterior se prepară din metil 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat prin metoda pentru Exemplul 7.

¹H RMN (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).

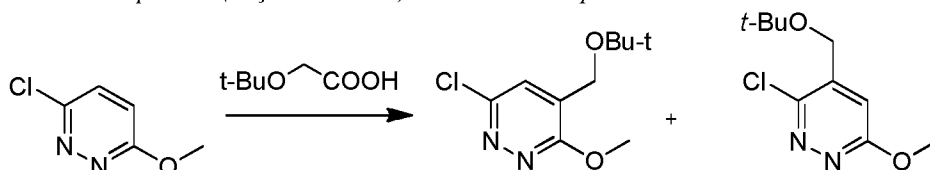
20 SM (ESI): m/z 482,484 (M+H)⁺

Exemplul 12: 3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



25

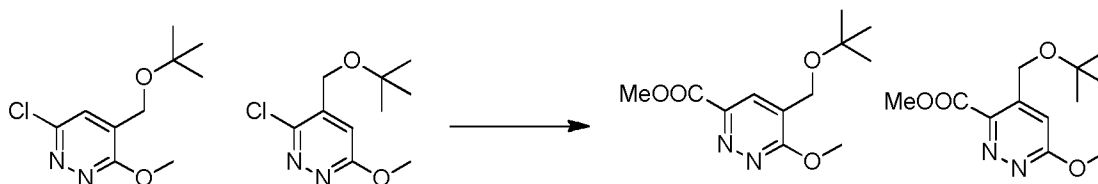
Etape 1: 4-(terț-butoximetil)-6-clor-3-metoxipiridazină



La un amestec de acid terț-butoxi-acetic (5.7 g, 43 mmol) în TFA/apă (20%mol., 48 ml) se adaugă 3-clor-6-metoxipiridazină (3.8 g, 26 mmol) și AgNO₃ (0.42 g, 2.4 mmol). Amestecul se încălzește până la 70°C, apoi se adaugă în picături o soluție de (NH₄)₂S₂O₈ (10.6 g, 46 mmol) în apă (8 ml). După adăugare amestecul se agită la 70-80°C timp de 30 min. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol: acetat de etil (6:1) ca eluent), se obține un amestec cu conținut de 4-(terț-butoximetil)-6-clor-3-metoxipiridazină și 20-30% 4-(terț-butoximetil)-3-clor-6-metoxipiridazină (1.5 g).

35 SM (ESI) m/z 231, 233 (M+H)⁺

40 *Etape 2: metil 5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat și metil 4-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilate*



Un amestec de 4-(terț-butoximetil)-6-clor-3-metoxipiridazină cu conținut de 20-30% 4-(terț-butoximetil)-3-clor-6-metoxipiridazină (1.3 g, 5.6 mmol), acetat de etil (1 ml, 7.2 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (130 mg) în MeOH (100 ml) se încălzește până la 70°C cu agitare sub CO (50 psi) timp de 10 ore. După răcire amestecul se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub vid. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (3:1) ca eluent, se obține metil 4-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat (0.36 g) și metil 4-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat (0.1 g).

SM (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

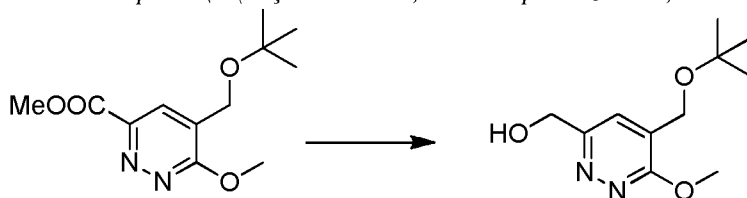
Metil 4-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.22 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

Metil 5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

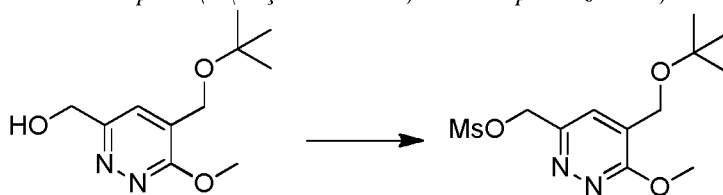
Etapă 3: (5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol



La o soluție de metil 5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat (290 mg, 1.2 mmol) în THF (5 ml) și MeOH (0.8 ml) se adaugă la 5°C în porții un amestec de NaBH₄ (210 mg, 5.8 mmol) și CaCl₂ (210 mg, 1.9 mmol). Apoi amestecul se agită timp de 30 min la temperatura camerei. Amestecul se toarnă în NH₄Cl apoasă saturată și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (190 mg), care se utilizează fără purificare ulterioară.

SM (ESI) m/z 227 (M+H)⁺

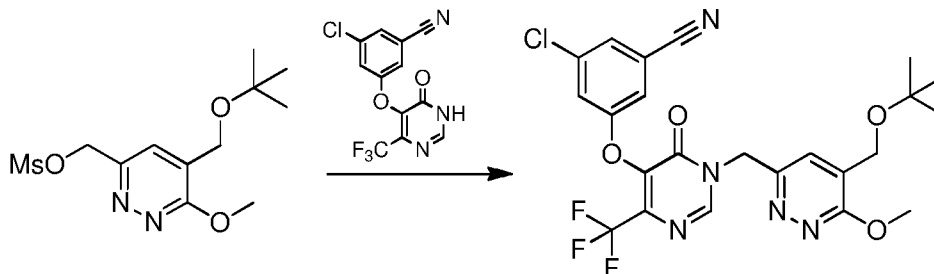
Etapă 4: (5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil metansulfonat



La o soluție de (5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (190 mg, 0.84 mmol) în diclormetan (12 ml) se adaugă dimetil acetat (0.25 ml, 1.5 mmol) și se degazează cu N₂. La -30°C se adaugă clorură de metansulfonil (0.1 ml, 1.3 mmol). După adăugare, se lasă să se încălzească până la 0°C și se agită timp de 2 ore. Amestecul se diluează cu diclormetan, se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil metansulfonat (260 mg, brut), care se utilizează fără purificare ulterioară.

SM (ESI) m/z 305 (M+H)⁺.

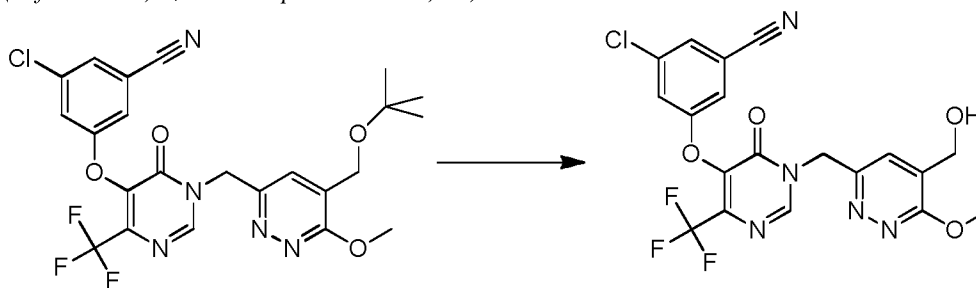
Etapă 5: 3-((1-((5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril



La o soluție de 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descrisă în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (260 mg, 0.82 mmol) în DMF (6 ml) se adaugă acetat de etil (0.27 ml, 1.9 mmol) și (5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil metansulfonat (280 mg brut, 0.91 mmol). Amestecul format se agită timp de 20 ore la temperatura camerei, apoi se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1: 2) ca eluent), se obține 3-((1-((5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (110 mg).

SM (ESI) m/z 525, 527(M+H)⁺.

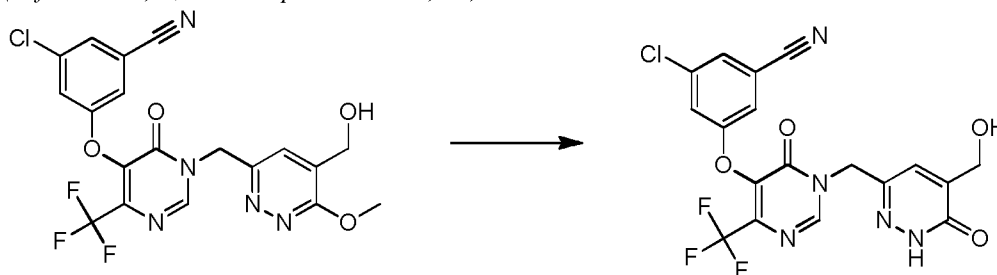
Etapa 6: 3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de 3-((1-((5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (110 mg, 0.2 mmol) în DCE (2 ml) se adaugă TFA (1 ml, 12 mmol). Amestecul format se conduce în reflux timp de 13 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:3) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (80 mg).

SM (ESI) m/z 468, 470 (M+H)⁺.

Etapa 7: 3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La un amestec de 3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (80 mg, 0.16 mmol) și KI (65 mg, 0.39 mmol) în MeCN (10 ml) se adaugă TSMCl (20 μl, 0.2 mmol). Amestecul format se agită timp de 30 min la 10°C, apoi se încălzește până la 50 °C și se agită timp de 6 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu acetat de etil și se spală cu Na₂S₂O₃ apos saturat. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril.

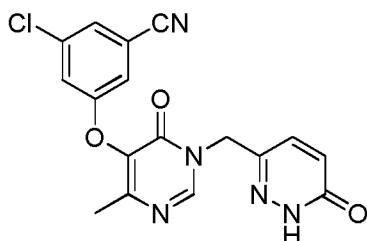
benzonitril (40 mg).

^1H RMN (DSMO- 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).

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

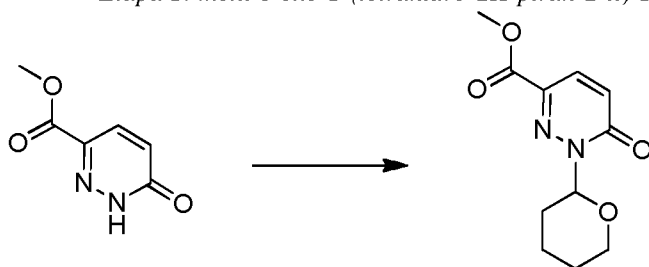
5

Exemplul 13: 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



10

Etapă 1: metil 6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat



15

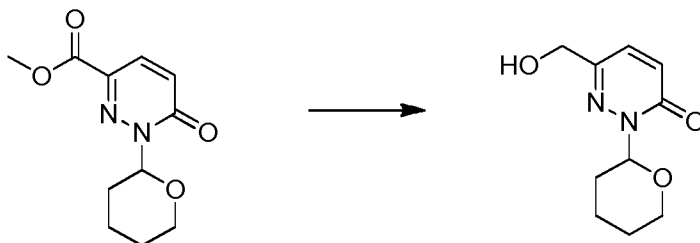
La o soluție de metil 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (5 g, 32.4 mmol) în THF anhidru (130 ml) se adaugă DHP (8.90 ml, 97 mmol) și PPTS catalitic (1.631 g, 6.49 mmol). Amestecul format se încălzește în reflux (75°C) timp de 17 ore. Adițional se adaugă DHP (3.0 ml, 32.4 mmol, 1.0 echiv.) și amestecul se agită în reflux timp de adițional 19 ore. Soluția întunecată se răcește și repartizează între acetat de etil (2 x 150 ml) și apă (200 ml). Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și solventul se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (silica; hexani/EtOAc 1:0 până la 0:1 ca eluent), se obține metil 6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (7.06 g).

20

^1H RMN (CDCl $_3$ - 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).

25

Etapă 2: 6-(hidroximetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-onă



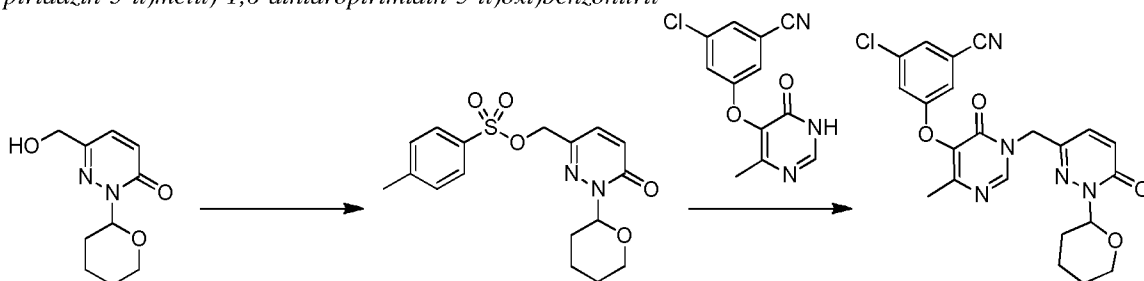
30

O soluție de metil 6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (7.06 g, 29.6 mmol) în 2-metil tetrahidrofuran anhidru (150 ml) se răcește până la 0 °C (apă/gheață umedă) și lent se încarcă cu borhidruură de litiu (44.5 ml, 89 mmol) (2M în THF). Amestecul de reacție se agită la 0°C timp de 3 ore. Soluția se stinge cu apă (10 ml), se lasă să se agite și apoi repartizează între acetat de etil (2 x 300 ml) și apă (350 ml). Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și solventul se evaporă sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie pe coloană (diclormetan/metanol (1:0 până la 9:1) ca eluent), se obține 6-(hidroximetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-onă (3.34 g).

35

SM (ESI) m/z 211, 211 determinat ($M+H$)⁺

Etapa 3: 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



5

O suspensie din 6-(hidroximetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-onă (360 mg, 1.712 mmol) și trietilamină (0.716 ml, 5.14 mmol) combinată în diclormetan anhidru (10 ml) se răcește până la 0°C. O soluție de clorură de *para*-toluensulfonil (359 mg, 1.884 mmol) în diclormetan (3 ml) se adaugă în picături timp de 5 min. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească până la temperatura camerei și se lasă să se agite timp de 3 zile. Soluția galbenă se diluează cu apă (30ml) și se extrage cu diclormetan (2 x 50 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă până la formarea (6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil-4-metilbenzen sulfonatului (624 mg), care se utilizează fără purificare ulterioară.

15

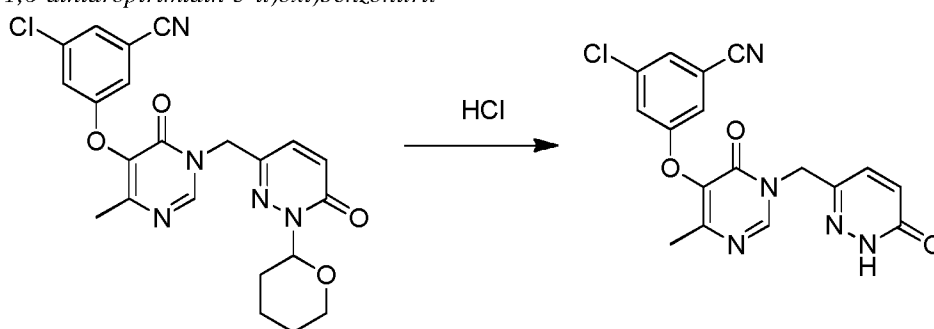
La o soluție de 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriș în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (40 mg, 0.153 mmol) în DMF anhidru (1 ml) se adaugă (6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(trifluormetil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil-4-metilbenzen sulfonat (112 mg, 0.260 mmol), urmat de carbonat de potasiu (42.3 mg, 0.306 mmol). Amestecul format se agită la 23°C timp de 20 ore. Amestecul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitril (23 mg).

20

SM (ESI) m/z 453, 454 determinat ($M+H$)⁺

25

Etapa 4: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil) - 1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



O soluție de 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il) - 1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (23 mg, 0.051 mmol) în HCl (1267 μ l, 5.07 mmol) (4 N HCl în 1,4-dioxandioxan (600 μ l)/apă (600 μ l) – se utilizează 1.3 ml de această soluție comercial disponibilă) se lasă să se agite la 23°C timp de 48 ore. Se elimină 1,4-dioxanul prin concentrare și amestecul se repartizează între acetat de etil (35 ml) și bicarbonat de sodiu apos saturat (35 ml). Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub presiune redusă. Substanța solidă aproape albă brută se purifică prin CLÎP preparativă și fracțiile dezirabile se obțin sub formă de bază liberă prin porționare între acetat de etil (35 ml) și bicarbonat de sodiu apos saturat (35 ml). Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează, se obține 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (8 mg) sub formă de o substanță solidă aproape albă.

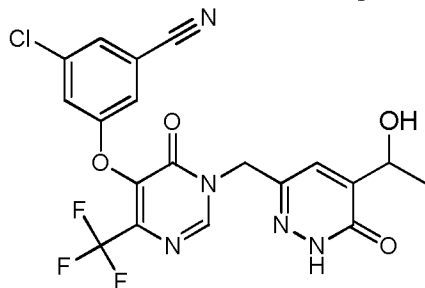
35

¹H RMN (DSMO-*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).

40

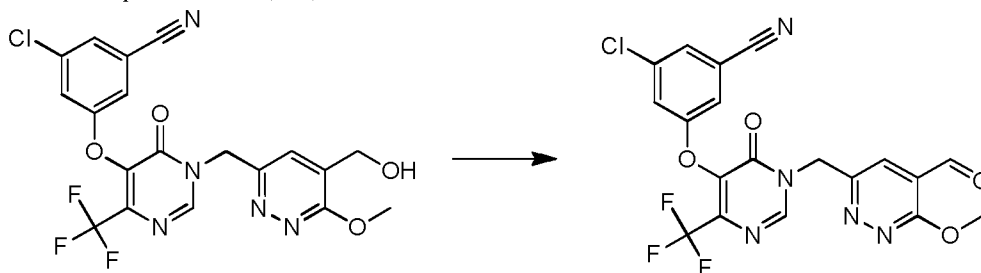
SM (ESI) m/z 369, 370 ($M+H$)⁺

Exemplul 14: 3-clor-5-((1-((5-(1-hidroxietyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



5

Eta pa 1: 3-clor-5-((1-((5-formil-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluor metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



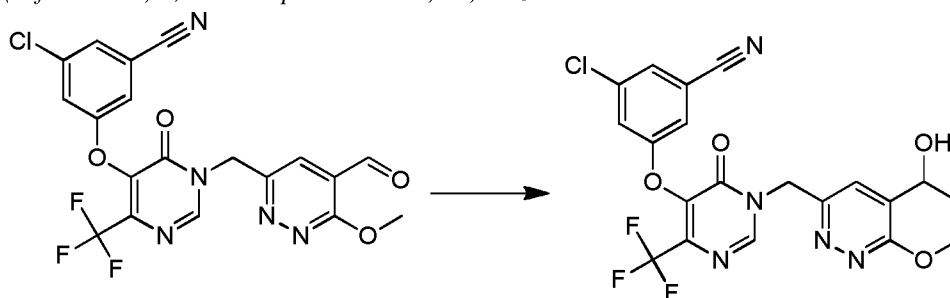
La o soluție de 3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil) -6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (620 mg, 1.3 mmol) in 10 ml de diclormetan se adaugă Dess-Martin periodinan (740 mg, 1.7 mmol) la 0°C sub o atmosferă de azot. După agitare timp de 3 ore la temperatura camerei amestecul se toarnă în apă și se extrage cu diclormetan. Extractele se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((5-formil-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (410 mg).

15

SM (ESI) m/z 466, 468 (M+H)⁺.

Eta pa 2: 3-clor-5-((1-((5-(1-hidroxietyl)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

20



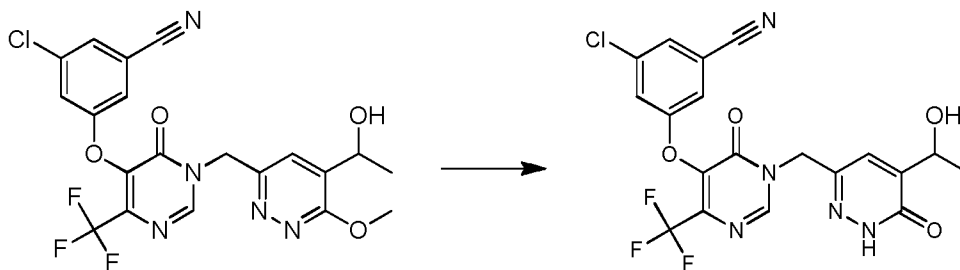
La o soluție de 3-clor-5-((1-((5-formil-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg, 0.43 mmol) in 8 ml de THF se adaugă MeMgBr (0.21 ml, 0.63 mmol) la -30°C sub o atmosferă de azot. Amestecul format se agită de la -30°C până la 0°C timp de 1 oră. Amestecul se stinge cu NH₄Cl apoasă saturată, se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (diclormetan/acetat de etil (7:10) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((5-(1-hidroxietyl)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (124 mg).

25

SM (ESI) m/z 482, 484 (M+H)⁺.

30

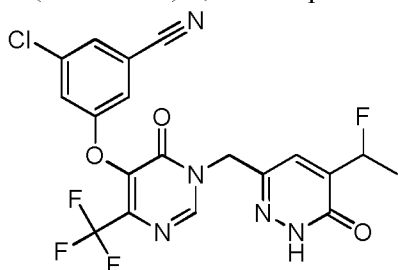
Eta pa 3: 3-clor-5-((1-((5-(1-hidroxietyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La un amestec de 3-clor-5-((1-((5-(1-hidroxietyl)-6-metoxipiridazin-3-il)metil) -6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (120 mg, 0.23 mmol) și KI (500 mg, 3 mmol) în 10 ml de acetonitril se adaugă TSMCl (0.22 ml, 4 mmol) la 10 °C și amestecul format se agită timp de 5 ore la 50°C. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(1-hidroxietyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (62 mg).

¹H RMN (DSMO-*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).
SM (ESI) *m/z* 468, 470 (M+H)⁺.

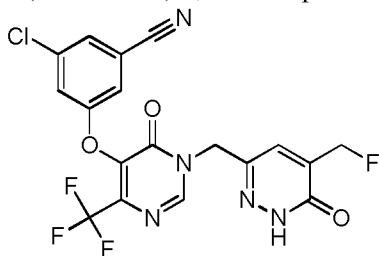
Exemplul 15: 3-clor-5-((1-((5-(1-fluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



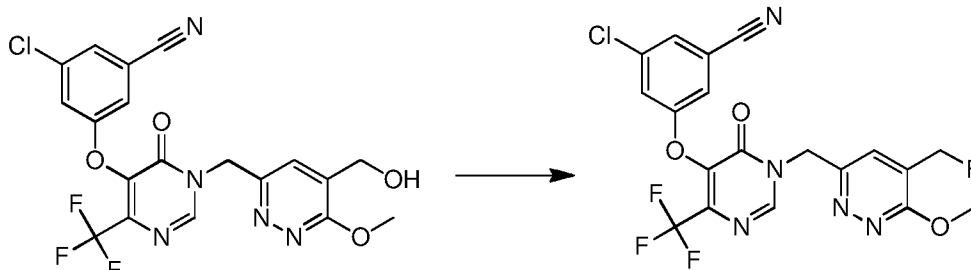
La un amestec de 3-clor-5-((1-((5-(1-hidroxietyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (80 mg, 0.17 mmol) în 10 ml de diclormetan se adaugă DAST (3 ml, 20.7 mmol) la -50°C sub o atmosferă de azot. Amestecul format se agită de la -50°C până la -20°C timp de 30 min. Amestecul se toarnă în gheață-apă și se extrage cu diclormetan. Extractele organice combinate se usucă, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(1-fluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (26 mg).

¹H RMN (DSMO-*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).
SM (ESI) *m/z* 470, 472 (M+H)⁺.

Exemplul 16: 3-clor-5-((1-((5-(fluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

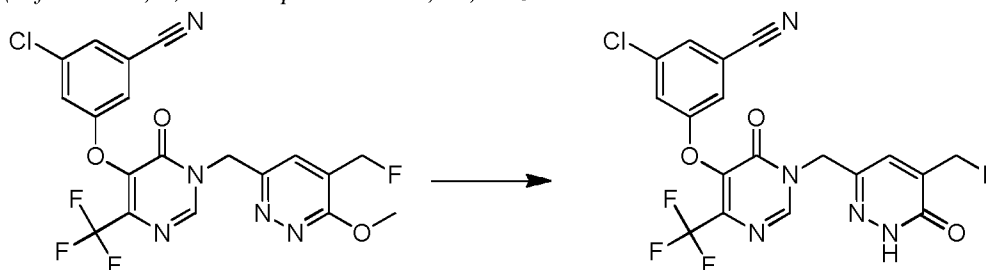


Etapa 1: 3-clor-5-((1-((5-(fluormetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



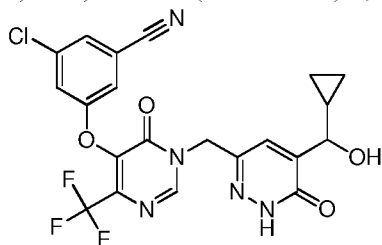
- La un amestec de 3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (400 mg, 0.85 mmol) în 7 ml de diclormetan se adaugă DAST (1.2 ml, 8.3 mmol) la -30°C sub o atmosferă de azot. Amestecul format se agită timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu gheață-apă și se extrage cu diclormetan. Extractele organice combinate se usucă, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul se purifică prin CSS preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(fluormetil)-6-metoxipiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (110 mg).
- SM (ESI) m/z 470, 472 (M+H)⁺.

Etapa 2: 3-clor-5-((1-((5-(fluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

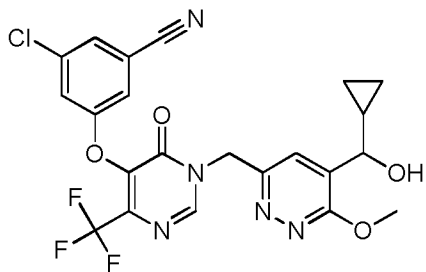


- La un amestec de 3-clor-5-((1-((5-(fluormetil)-6-metoxipiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (110 mg, 0.23 mmol) și KI (740 mg, 4.4 mmol) în acetonitril (10 ml) se adaugă TSMCl (0.3 ml, 4 mmol) la temperatura camerei și amestecul format se agită timp de 5 ore la temperatura camerei. Apoi amestecul se diluează cu acetat de etil și se spală cu Na₂S₂O₃ apos și cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul dezirabil (14 mg).
- ¹H RMN (DSMO-*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).
- SM (ESI) m/z 456, 458 (M+H)⁺.

Exemplul 17: 3-clor-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

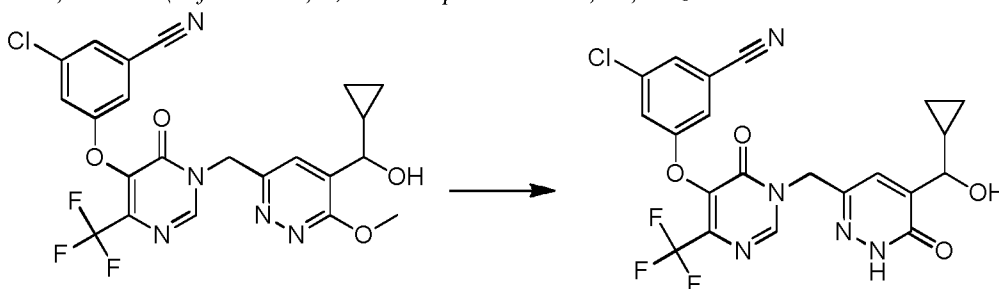


- Etapa 1: 3-clor-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*



- 3-clor-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril se prepară din 3-clor-5-((1-((5-formil-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril prin metoda descrisă din Etapa 2 din Exemplul 14.
- SM (ESI) m/z 508, 510 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: 3-clor-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

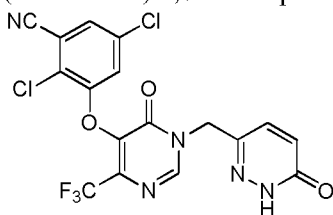


- Un amestec de 3-clor-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (150 mg, 0.29 mmol) și LiCl anhidru (1.2 g, 29 mmol) în DMF se încălzește până la 170 °C timp de 6 ore sub o atmosferă de azot. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (32 mg).

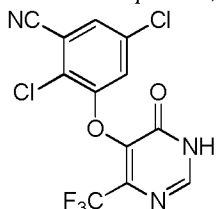
- ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 12.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.07-1.09 (m, 1H), 0.46-0.49 (m, 1H), 0.30-0.35 (m, 3H).

SM (ESI) m/z 494, 496 ($M+H$)⁺.

Exemplul 18: 2,5-diclor-3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



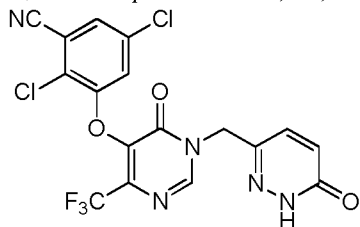
- Etapa 1: 2,5-diclor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitril*



- Compusul intermediar de mai sus se prepară din 2,5-diclor-3-cianfenol și 5-brom-6-(trifluormetil)-4(3H)-pirimidionă într-un mod similar 3-clor-5-(6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilului cum se descrie în Etapele 5-8 pentru Exemplul 1.

SM (ESI) m/z 350, 352 ($M+H$)⁺

Etapă 2: 2,5-diclor-3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluor metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



5

Compusul din titlu se prepară din 2,5-diclor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril, conform metodelor descrise din Etapele 3 și 4 pentru Exemplul 7.

^1H RMN (DSMO-*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).

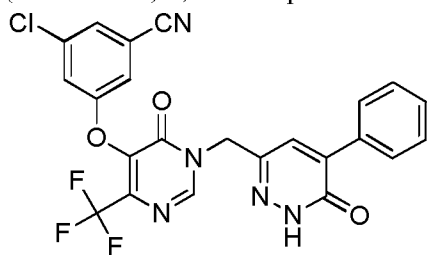
SM (ESI): m/z 458, 460 (M+H) $^+$

Utilizând aceleași metode pentru Exemplul 18 și fenolii corespunzători în Etapa 1, în loc de 2,5-diclor-3-hidroxi-benzonitril, următorii compuși, de asemenea, se sintetizează și se caracterizează cum se indică în tabelul care urmează.

15

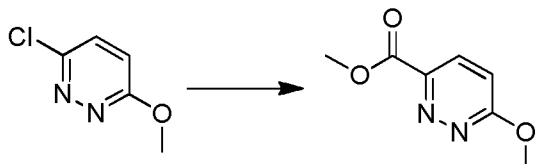
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) $^+$ / RMN
19		3-fluor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 408 ^1H RMN (DSMO- <i>d</i> 6, 400MHz): δ 12.94 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.46-7.59 (m, 4H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).
20		3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(trifluormetil)benzonitril	SM (ESI) m/z 458 ^1H RMN (CD3OD, 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-clor-5-(trifluormetil)fenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)piridazin-3(2H)-onă	SM (ESI) m/z 467, 469 ^1H RMN (CD3OD, 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).

Exemplul 22: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluor metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



20

Etapă 1: 3-clor-6-metoxipiridazină

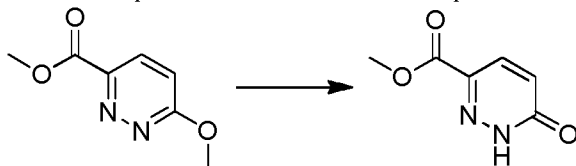


O suspensie din 3-clor-6-metoxipiridazină (3 g, 20.7 mmol), trietilamină (0.9 ml) și Pd(dppf)Cl₂ (0.9 g, 1 mmol) în 30 ml de metanol se agită sub monoxid de carbon (50 psi) la 60°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil (80 ml × 3). Extractele organice se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie (eter de petrol: acetat de etil 2:1-1:1), se obține produsul

dezirabil metil 6-metoxipiridazin-3-carboxilat (2.8 g).

SM (ESI): m/z 169 (M+H)⁺

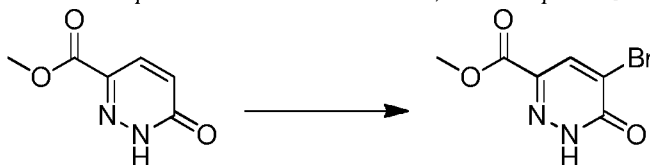
Etape 2: metil 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat



La o soluție de metil 6-metoxipiridazin-3-carboxilat (1 g, 5.9 mmol) în acetonitril (20 ml) se adaugă lent KI (1.6 g, 9.5 mmol) și TSMCl (1 g, 9.5 mmol) la 0°C. După adăugare amestecul se agită la 60 °C timp de 30 min. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se stinge cu Na₂S₂O₃ saturat și apoi se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Straturile organice combinate se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se evaporă, se obține metil 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (0.74 g), care se utilizează fără purificare ulterioară.

SM (ESI): m/z 155 (M+H)⁺

Etape 3: metil 5-brom-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat

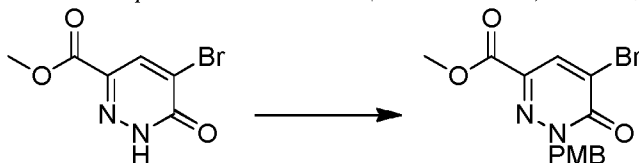


La o soluție de metil 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (0.2 g, 1.3 mmol) în CH₃COOH (3 ml) se adaugă lent CH₃COOK (0.4 g, 3.9 mmol) și Br₂ (0.4 g, 2.6 mmol) la 0 °C. Amestecul se agită la 80 °C timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se stinge cu Na₂S₂O₃ apos saturat și apoi se extrage cu acetat de etil (80 ml × 3). Extractele organice combinate se spală cu NaHCO₃ saturat, apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se evaporă, se obține metil 5-brom-6-oxo-1,6-dihidropiridazin -3-carboxilat (0.23 g).

¹HRMN (DSMO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.95 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.84 (s, 3H).

SM (ESI): m/z 233, 235 (M+H)⁺

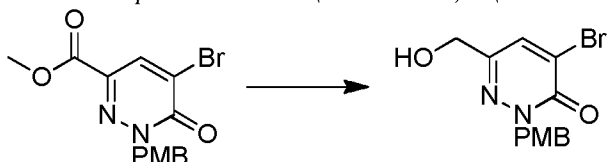
Etape 4: metil 5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat



La o soluție de metil 5-brom-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (1.0 g, 4.3 mmol) în DMF (10 ml) se adaugă carbonat de potasiu (1.8 g, 12.9 mmol) și PMBCl (1 g, 6.4 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore, se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Extractele combinate se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul

se purifică prin flash cromatografie pe silica (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 2:1) ca eluent), se obține metil 5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (1.2 g).
SM (ESI): m/z 353, 355 (M+H)⁺

5 *Etapă 5: 4-brom-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă*

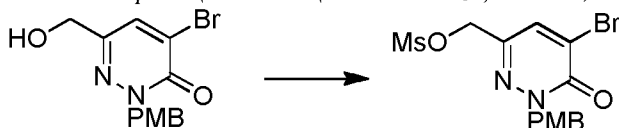


La o soluție de metil 5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (40 g, 0.11 mol) în THF (300 ml) la -30 °C se adaugă NaBH₄ (12.85 g, 0.33 mol) și CaCl₂ (12.85 g, 0.11 mol), apoi metanolul (7 ml) se adaugă în picături la -30 °C. Amestecul se agită la -30 °C timp de 30 min, se încălzește lent până la 10 °C și apoi se toarnă în soluție saturată de NH₄Cl și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silica gel (diclormetan/metanol (50:1) ca eluent), se obține 4-brom-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (12.1 g).

15 ¹H RMN: (CD₃OD, 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).

SM (ESI): m/z 325, 327 (M+H)⁺

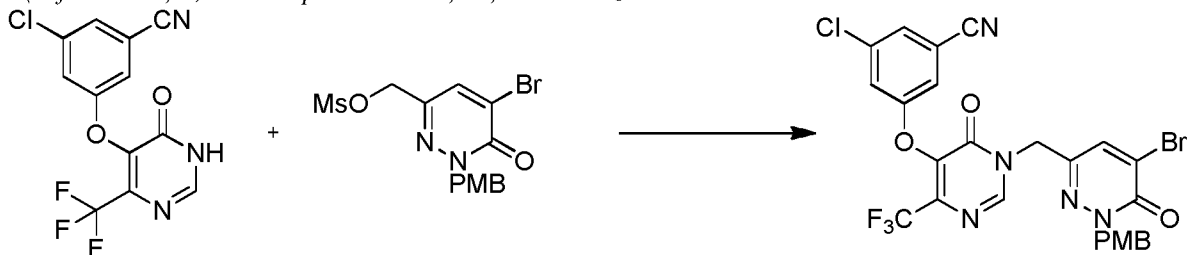
20 *Etapă 6: (5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil metansulfonat*



La o soluție de 4-brom-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (1.1 g, 3.4 mmol) și DIPEA (1.3 g, 10.4 mmol) în THF (20 ml) se adaugă lent clorură de metansulfonil (0.5 g, 4 mmol) la 0 °C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 30 min, se stinge cu NaHCO₃ saturat și apoi se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Extractele organice se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil metansulfonat (1.4 g), care se utilizează fără purificare ulterioară.

SM (ESI): m/z 403, 405 (M+H)⁺

30 *Etapă 7: 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril*



La o soluție de 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descrișă în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (1.6 g, 5.2 mmol) în DMF (10 ml) se adaugă trietilamină (1.5 ml, 10.4 mmol) și (5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metilmetan- sulfonat (1.4 g). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 5 ore, se toarnă în apă și apoi se extrage cu acetat de etil (80 ml × 3). Extractele organice combinate se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol: acetat de etil 5:1-2:1), se obține 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (0.56 g).

SM (ESI): m/z 622, 624, 626 (M+H)⁺

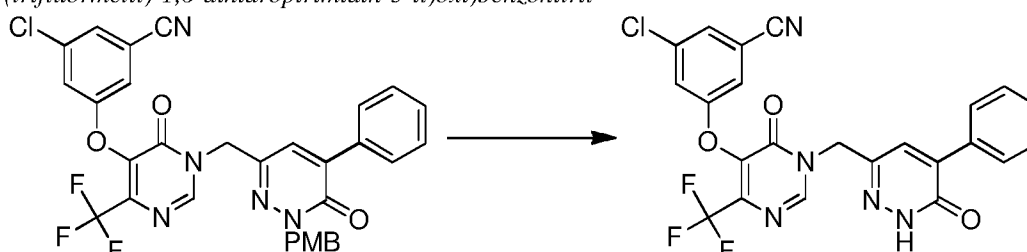
Etapă 8: 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Un amestec de 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (150 mg, 0.24 mmol), acid fenilboric (41 mg, 0.29 mmol), K_3PO_4 (102 mg, 0.49 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0.024 mmol) în 1,4-dioxandioxan/ H_2O (3:1) se încălzește în reflux peste noapte sub o atmosferă de azot. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se diluează cu H_2O și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (3:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (95 mg.).

SM (ESI): m/z 620, 622 ($M+H$)⁺

Etapă 9: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



O soluție de 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (95 mg, 0.15 mmol) în TFA:TFAA (2:1, în total 5 ml) se agită sub iradiere cu microunde la 100 °C timp de 5 min. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLIP preparativă, se obține compusul din titlu 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (27 mg).

¹H-RMN (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).

SM (ESI): m/z 500, 502 ($M+H$)⁺

Folosind aceleași metode, specificate din Etapele 1-7 pentru Exemplul 22, și iodura de metil în Etapa 4, în loc de PMBCl, de asemenea, se sintetizează și se caracterizează următorul compus cum se indică în tabelul care urmează:

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM ($M+H$) ⁺ / RMN
23		3-((1-((5-brom-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril	SM (ESI) m/z 516, 518 ¹ H RMN: (DMSO- <i>d</i> 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).

Utilizand aceleași metode, specificate din Etapele 1-7 pentru Exemplul 22, și esterul boric sau acidul boric în Etapa 8, în loc de acidul fenilboric, de asemenea, se sintetizează și se caracterizează următorii compuși cum se indică în tabelul care urmează:

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) ⁺ / RMN
24		3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 584, 586 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(2-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 518, 520 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(3-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 518, 520 ¹ H RMN (DSMO- <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).
27		3-clor-5-((1-((5-(3-clor-5-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 552, 554, 556 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(4-clorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 534, 536, 538 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(3,4-difluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 566, 568 ¹ H RMN (DSMO- <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), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H).

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) ⁺ / RMN
31		3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(p-tolil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 514,516 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.06 (s, 1H) 8.76 (s, 1H), 7.64-7.74 (m, 6H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.30 (s, 3H).
32		3-clor-5-((1-((5-(3-fluor-4-izopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 576,578 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.11 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.63-7.83 (m, 6H), 7.26 (t, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.66-4.72 (m, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H).
33		3-clor-5-((1-((5-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 536,538 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> 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-clor-5-((1-((5-(3-clor-4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 552,554,556 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.23 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 7.48-7.87 (m, 6H), 5.14 (s, 2H).
35		3-clor-5-((1-((5-(2,4-difluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(3-clorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 534, 536 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(4-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H RMN (DSMO- <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 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

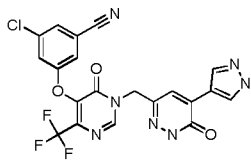
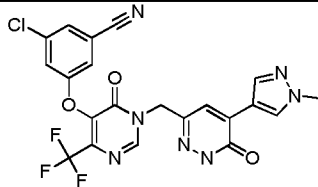
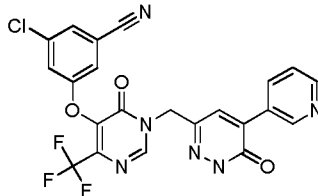
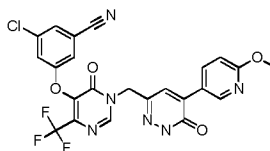
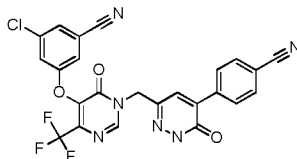
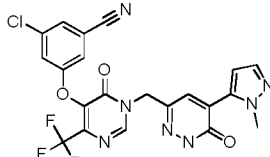
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) ⁺ / RMN
38		3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13.19 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.75 (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-clor-5-((1-((5-(2-fluor-5-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(2-clor-4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H RMN (DSMO- <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, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 5.15 (s, 2H).
41		3-clor-5-((1-((5-(2-clor-3-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(2-fluor-4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(3-clor-2-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H RMN (DSMO- <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), 7.27-7.59 (m, 3H), 5.15 (s, 2H).

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) ⁺ / RMN
44		3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-3-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(2-fluor-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(4-clor-3-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H RMN (DSMO- <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, 1H), 7.65-7.75 (m, 5H), 5.16 (s, 2H).
47		3-clor-5-((1-((5-(5-clor-2-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(2,5-difluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(4-izopropilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 542, 544 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(5-fluor-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 5H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.07 (s, 3H).

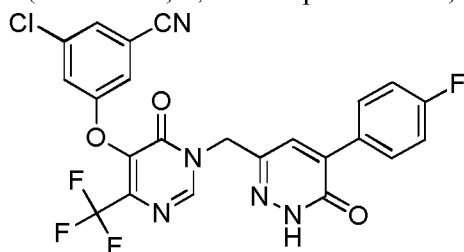
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) ⁺ / RMN
51		3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-6-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).
52		3-clor-5-((1-((5-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.13 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 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-terț-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 556, 558 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 6H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H), 1.26 (s, 9H).
54		3-clor-5-((1-((5-(3-cianfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 525, 527 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.91-7.64 (m, 6H), 5.16 (s, 2H).
55		3-clor-5-((1-((5-(6-oxo-5-(3,4,5-trifluorfenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 554, 556 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.33 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.15 (s, 2H).
56		3-clor-5-((1-((5-(4-fluor-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.16 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06-7.23 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).
57		3-clor-5-((1-((5-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 542, 544 ¹ H RMN (DSMO- <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).

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) ⁺ / RMN
			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-clor-5-((1-((5-(3-fluor-4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(5-fluor-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H RMN (DSMO- <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), 5.14 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).
60		3-clor-5-((1-((5-(3-fluor-5-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 532, 534 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(3-fluor-5-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H RMN (DSMO- <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).
62		3-clor-5-((1-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,3,4-trifluorfenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 554, 556 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(2-fluor-5-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 548, 550 ¹ H RMN (DSMO- <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,

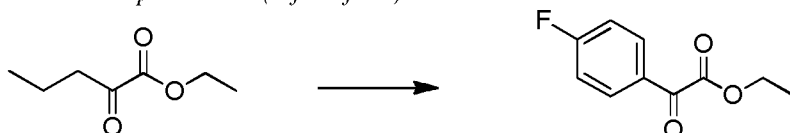
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) ⁺ / RMN
			2H), 3.75 (s, 3H).
64		3-clor-5-((1-((5-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 542, 544 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.02 (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> = 8.8 Hz, 2H), 3.19 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H).
65		3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-5-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 490, 492 ¹ H-RMN (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-clor-5-((1-((5-Ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 464, 466 ¹ H-RMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 578, 580 ¹ H-RMN(DSMO- <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), 5.17(s, 2H), 3.22 (s, 3H).
68		4-(6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2-fluorbenzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 543, 545 ¹ H-RMN(DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(4-(2,2-difluor-1-hidroxietil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 580, 582 ¹ H-RMN(DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 578, 580 ¹ H-RMN(DSMO- <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,

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM(M+H) ⁺ / RMN
			2H) 3.21 (s, 3H).
71		3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 490, 492 ¹ H-RMN(DSMO-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-clor-5-((1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 504,506 ¹ H-RMN(DSMO-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-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(piridin-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 501,503 ¹ H-RMN(DSMO-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-clor-5-((1-((5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 531, 533 ¹ H-RMN(DSMO-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-clor-5-((1-((5-(4-cianfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 525, 527 ¹ H-RMN(DSMO-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-clor-5-((1-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI): <i>m/z</i> 504, 506 ¹ H-RMN(DSMO-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).

Exemplul 77: 3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

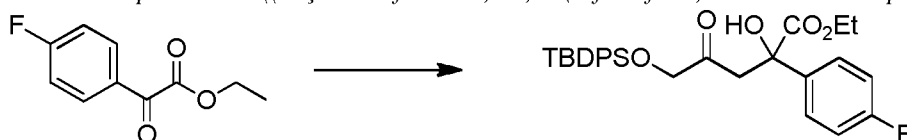


5 *Etapă 1: etil 2-(4-fluorfenil)-2-oxoacetat*



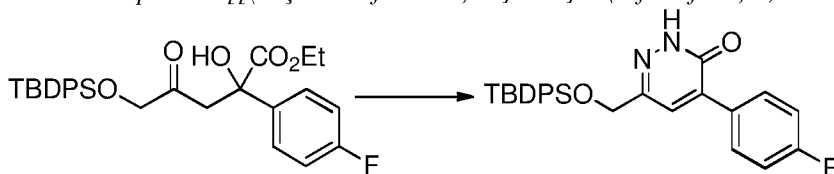
Intr-un balon cu fund rotund de 10 L, purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, se plasează o soluție de dietil oxalat (360 g, 2,46 mol, 1,00 echiv.) în tetrahidrofuran (3000 ml). Apoi urmează adăugarea unei soluții de bromură de 4-fluorfenil magneziu în tetrahidrofuran (1,9 l, 1 N 0,78 echiv.) în picături cu agitare la -78° C timp de 2,5 ore. Soluția formată se agită timp de 30 min la -78° C, apoi se încălzește lent până la -20°C. Reacția apoi se stinge prin adăugarea a 500 ml de 2 M HCl. Soluția formată se extrage cu 2 x 500 ml de acetat de etil și straturile organice se combină. Amestecul format se spală cu 2 x 200 ml de soluție salină saturată. Amestecul se usucă deasupra sulfatului de magneziu anhidru și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin distilare sub presiune redusă (5 mm Hg) și fracția se colectează la 106°C. Aceasta rezultă cu 290 g de 2-(4-fluorfenil)-2-oxoacetat ca un ulei galben.

Etapă 2: etil 5-((terț-butildifenilsilil)oxi)-2-(4-fluorfenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoat



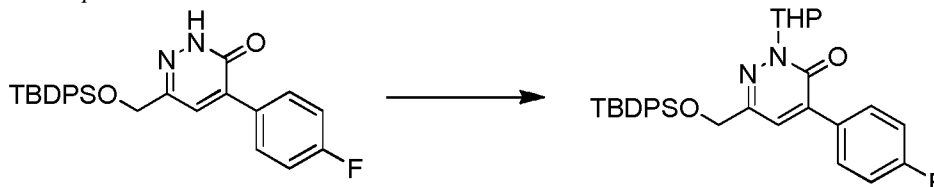
20 Intr-o eprubetă etanșeizată de 250 ml, purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, se plasează etil 2-(4-fluorfenil)-2-oxoacetat (55 g, 280 mmol, 1.00 echiv.), 1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propan-2-onă (110 g, 352 mmol, 1.26 echiv.), acid acetic (33 g, 550 mmol, 1.96 echiv.), pirolidină (7.8 g, 93 mmol, 0.33 echiv.). Soluția formată se agită peste noapte la 85 °C și apoi se aplică pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:60-1:10). Se obțin 45 g de etil 5-[(terț-butildifenilsilil)oxi]-2-(4-fluorfenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoat sub formă de un ulei brun.

Etapă 3: 6-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorfenil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



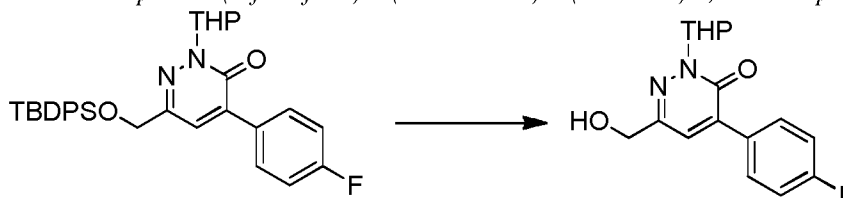
30 Intr-un balon cu fund rotund de 1000 ml cu 4 găuri, purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, se plasează o soluție de etil 5-[(terț-butildifenilsilil)oxi]-2-(4-fluorfenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoat (292 g, 574 mmol) în acid acetic (520 ml). Apoi urmează adăugarea hidratului de hidrazină (115 g, 2.30 mol) în picături cu agitare sub 30°C timp de 30 min. Soluția formată se agită timp de 3 ore la temperatura camerei, apoi se încălzește până la 80°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție apoi se toarnă în 2000 ml de apă/gheață. Soluția formată se extrage cu 3 x 1000 acetat de etil și straturile organice se combină. Amestecul format se spală cu 2000 ml soluție de 5% de NaHCO₃ și 1000 ml de o soluție salină saturată. Amestecul se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru și se concentrează sub vid. Produsul brut se purifică prin recristalizare din n-hexan, se obține 6-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorfenil)-2,3-dihidro piridazin-3-onă (150 g) sub formă de o substanță solidă.

Etapa 4: 6-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]-4-(4-fluorfenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-onă



- 5 Intr-un balon cu fund rotund de 2000 ml, purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, se plasează o soluție de 6-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]-4-(4-fluorfenil)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (150 g, 327 mmol, 1.00 echiv.) în toluen (1.2 l), 3,4-dihidro-2H-piran (80 g, 951 mmol, 2.91 echiv.), PPTS (15 g, 59.8 mmol, 0.18 echiv.). Soluția formată se agită timp de 5 ore la 90°C. La aceasta se adaugă adițional DHP (55 g, 654 mmol) și amestecul se agită peste noapte la 90°C.
- 10 Amestecul de reacție se răcește până la temperatura camerei și apoi se toarnă în 1000 ml soluție de 5% de NaHCO₃. Soluția formată se extrage cu 2×500 ml acetat de etil și straturile organice se combină. Amestecul format se spală cu 500 ml de o soluție salină saturată. Amestecul se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru și se concentrează sub vid. Se obțin 220 g (brut) de 6-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]-4-(4-fluorfenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-onă sub formă de un ulei brun.
- 15

Etapa 5: 4-(4-fluorfenil)-6-(hidroximetil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-onă

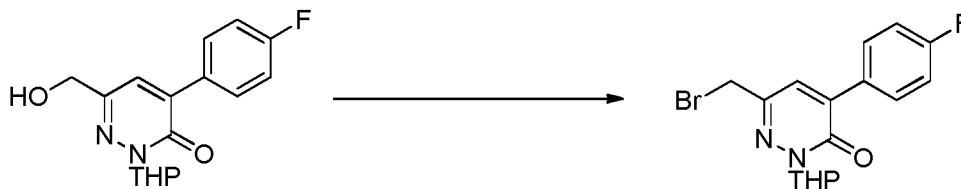


- 20 Intr-un balon cu fund rotund de 2000 ml, purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, se plasează o soluție de 6-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]-4-(4-fluorfenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-onă (220 g, 324 mmol, 1.00 echiv., 80%) în tetrahidrofuran (1.1 l). Apoi urmează aditia Bu₄NF (87 g, 333 mmol, 1.03 echiv.) în cateva loturi la 20°C în 5 minute. Soluția formată se agită timp de 30 min la temperatura camerei și apoi se toarnă în 1000 ml soluție de 5% de NaHCO₃. Soluția formată se extrage cu 2×500 ml acetat de etil și straturile organice se combină. Amestecul format se spală cu 1000 ml de o soluție salină saturată. Amestecul se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru și se concentrează sub vid. Reziduul se aplică pe o coloană de silica gel cu acetat de etil/eter de petrol (1:10-1:1). Se obțin 75 g de 4-(4-fluorfenil)-6-(hidroximetil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidro piridazin-3-onă sub formă de o substanță solidă.
- 25

SM (ESI) m/z 305 (M+H)⁺

30

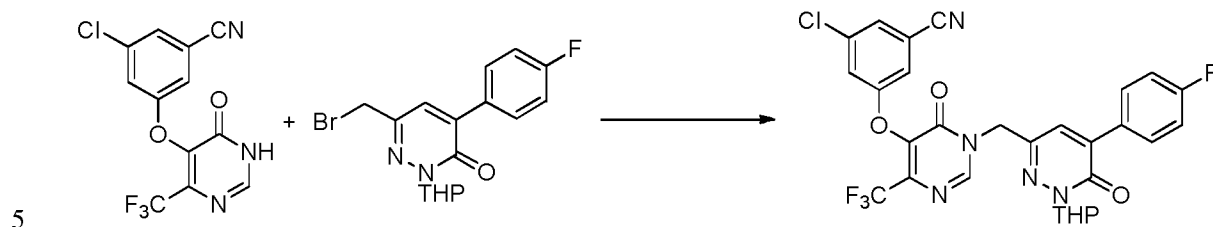
Etapa 6: 6-(brommetil)-4-(4-fluorfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-onă



- 35 La o soluție agitată de 4-(4-fluorfenil)-6-(hidroximetil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-onă (10 g, 32.9 mmol) în DCM (40 ml) la 0°C se adaugă CBr₄ (13.08 g, 39.4 mmol), urmată de o aditie lentă a soluției de trifenilfosfină (10.34 g, 39.4 mmol) în DCM (10 ml). Amestecul format se lasă cu agitare 0°C timp de 1 oră și apoi se concentrează sub presiune redusă. La amestecul brut se adaugă dietil eter (500 ml) și substanțele solide se filtrează. Filtratul se concentrează sub presiune redusă și produsul brut se purifică prin cromatografie pe coloană pe silica gel (acetat de etil/hexan (0%-60%)) ca eluent, se obține 6-(brommetil)-4-(4-fluorfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-onă sub formă de o substanță solidă (9.86 g).
- 40

SM (ESI) m/z 367, 369 (M+H)⁺

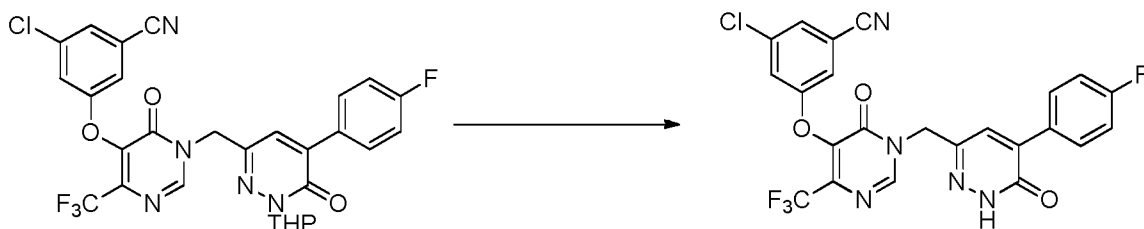
Etapa 7: 3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La un amestec de 6-(brommetil)-4-(4-fluorfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il) piridazin-3(2H)-onă (descrișă în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (10.59 g, 28.8 mmol) și 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropiridazin-5-il)oxi)benzonitril (9.10 g, 28.8 mmol) în DMF (35 ml) se adaugă DIPEA (6.55 ml, 37.5 mmol) la 0°C. Peste 30 min amestecul de reacție se încălzește până la temperatura camerei și agitarea se continue timp de adițional 1 oră. Amestecul se concentrează sub presiune redusă și se adaugă apă (200 ml). Precipitatul format se colectează prin filtrare și se spală cu apă (2 × 50 ml), urmată de dietil eter (3 × 50 ml), se obține 3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril sub formă de o substanță solidă (16.27 g).

SM (ESI) m/z 601, 602 (M+H)⁺

Etapa 8: 3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



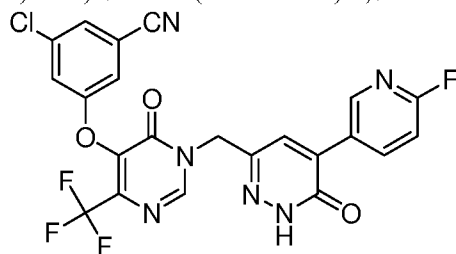
O soluție de 3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitril (15.78 g, 26.2 mmol) în TFA (40.4 ml, 524 mmol) se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. TFA se elimină sub presiune redusă și se adaugă dietil eter (250 ml). Substanța solidă format se selectează prin filtrare și se spală cu dietil eter (2 × 125 ml), se obține 3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril sub formă de o substanță solidă (11.67 g).

SM (ESI) m/z 518, 520 (M+H)⁺

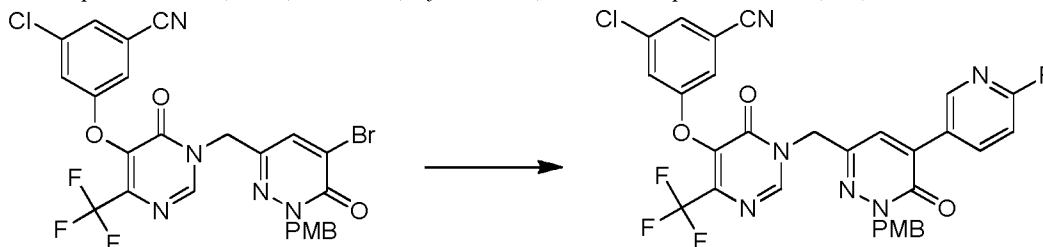
¹H RMN: (DSMO-d₆, 400 MHz) δ 13.13 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.62-7.72 (m, 4H), 7.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H).

35

Exemplul 78: 3-clor-5-((1-((5-(6-fluorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapa 1: 3-clor-5-((1-((5-(6-fluorpiridin-3-il)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

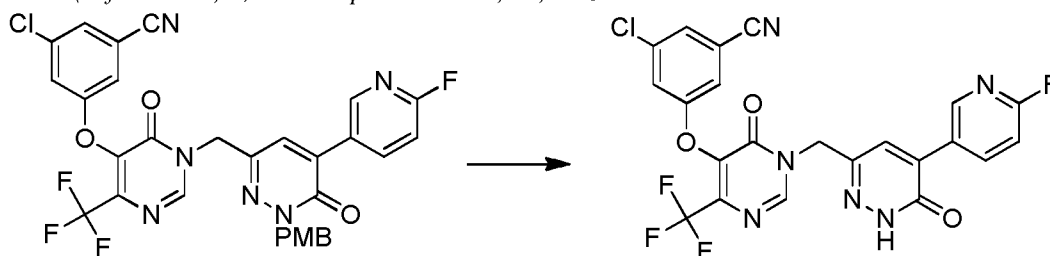


5 La o soluție de 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin -3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (80.0 mg, 0.13 mmol) în 1,4-dioxan/H₂O (5 ml /1 ml) se adaugă acid (2-fluor-5-piridin)boric (41 mg, 0.26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15.0 mg) și carbonat de potasiu (35 mg, 0.26 mmol) la temperatura camerei. Amestecul se agită la 90 °C timp de 1 oră. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă (10 ml) și se extrage cu acetat de etil (20 ml ? 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul

10 dezirabil 3-clor-5-((1-((5-(6-fluorpiridin-3-il)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (50 mg).

15 SM (ESI) *m/z* 639, 641 (M+H)⁺

Etapa 2: 3-clor-5-((1-((5-(6-fluorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



20 La o soluție de 3-clor-5-((1-((5-(6-fluorpiridin-3-il)-1-(4-metoxibenzil) -6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (50 mg, 0.08 mmol) în acetonitril/H₂O (5 ml /1 ml) se adaugă CAN (0.22 g, 0.4 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei peste noapte. LCSM indică, că reacția este completă.

25 Amestecul de reacție se diluează cu acetat de etil și se spală cu apă, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul din titlu 3-clor-5-((1-((5-(6-fluorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (20 mg).

30 ¹H (DSMO-*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).

SM (ESI) *m/z* 519, 521 (M+H)⁺

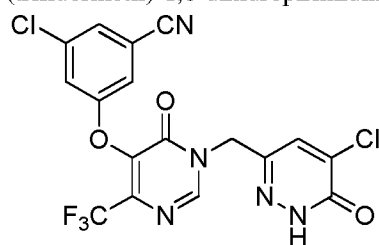
35 Folosind o procedura similara celei pentru Exemplul 78 și acidul boric sau esterul boric corespunzător în Etapa 1 în loc de acidul (2-fluor-5-piridin)boric, de asemenea, se prepară și se caracterizează Exemplele 79-89 cum se indică în tabelul care urmează. Exemplul 90 din tabelul de mai jos se prepară din 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidro pirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril, conform metodei din Etapa

40 2 pentru Exemplul 78.

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
79		3-clor-5-((1-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 446,448 ¹ H RMN: (DSMO- <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), 3.84 (s, 3H).
80		3-clor-5-((1-((5-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 445,447 ¹ H RMN: (DSMO- <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, 3H).
81		3-clor-5-((1-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(piridin-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 501, 503 ¹ H RMN: (DSMO- <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-clor-5-((1-((5-(5-fluorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 519, 521 ¹ H RMN: (DSMO- <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 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =13.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H).
83		3-clor-5-((1-((5-(6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 515, 517 ¹ H RMN: (DSMO- <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-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)nicotinnitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 526, 528 ¹ H RMN: (DSMO- <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).
85		3-clor-5-((1-((5-(5-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 531, 533 ¹ H RMN: (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).

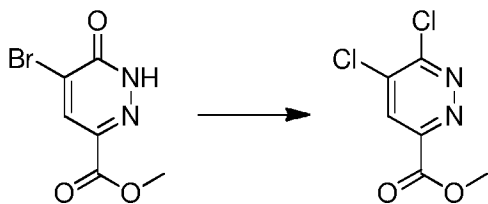
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
			(s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).
86		3-clor-5-((1-((5-(6-clorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 535, 537 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) 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-clor-5-((1-((5-(2-fluorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 519, 521 ¹ H RMN: (DSMO- <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)..
88		3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(quinolin-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 551, 553 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 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-trifluoretil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 597, 599 ¹ H RMN (CDCl ₃ , 400MHz): δ 13.20 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.60-7.90 (m, 8H), 5.30 (t, <i>J</i> = 7.2, Hz, 1H), 5.16 (s, 2H).
90		3-((1-((5-(brom-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 502, 504 ¹ H RMN: (DSMO- <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).

Exemplul 91: 3-clor-5-((1-((5-clor-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



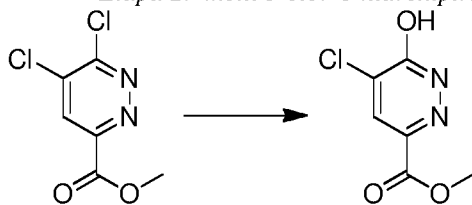
5

Etapă 1: metil 5,6-diclorpiridazin-3-carboxilat



- 5 O soluție de metil 5-brom-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (2 g, 8.62 mmol) în POCl_3 se încălzește în reflux timp de 4 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul se concentrează sub presiune redusă și reziduul se toarnă în gheață-apă și se extrage cu acetat de etil (3×30 ml). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă și reziduul se purifică prin cromatografia pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (10:1) ca eluent), se obține metil 5,6-diclorpiridazin-3-carboxilat (1.3 g).

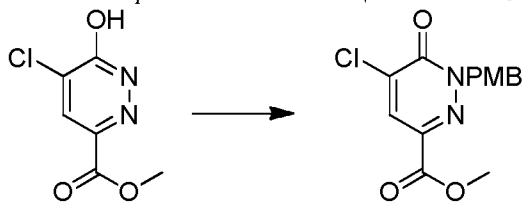
Etapa 2: metil 5-clor-6-hidroxipiridazin-3-carboxilat



- 10 O soluție de metil 5,6-diclorpiridazin-3-carboxilat (1.3 g, 6.31 mmol) în AcOH se încălzește în reflux timp de 6 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se concentrează sub presiune redusă, se obține metil 5-clor-6-hidroxipiridazin-3-carboxilat (1.3 g), care se utilizează fără purificare ulterioară.

15

Etapa 3: metil 5-clor-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat



- 20 La o suspensie de metil 5-clor-6-hidroxipiridazin-3-carboxilat (1.3 g) și carbonat de potasiu (2.61 g, 18.9 mmol) în DMF la temperatura camerei se adaugă PMBCl (1.5 g, 9.61 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil (3×30 ml). Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5:1) ca eluent), se obține metil 5-clor-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilat (1.5 g).

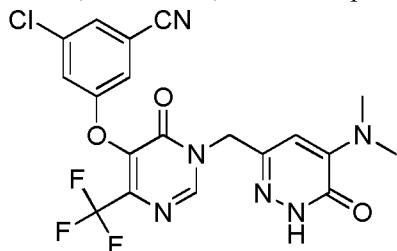
- 25 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.97 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.83 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (s, 3H).

Utilizând compusul intermediar de mai sus, se prepară compusul din titlu urmând metodele similare din Etapele 5-7 și Etapa 9 pentru Exemplul 22.

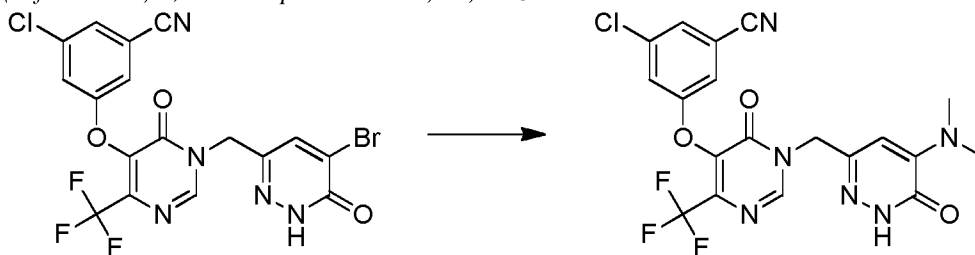
- 30 ^1H RMN ($\text{DSMD-}d_6$, 400 MHz): δ 13.44 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.09 (s, 2H).

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

Exemplul 92: 3-clor-5-((1-((5-(dimetilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



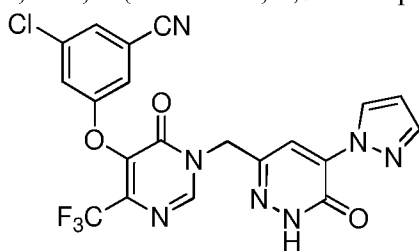
5 Etapa 1: 3-clor-5-((1-((5-(dimetilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil) -6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



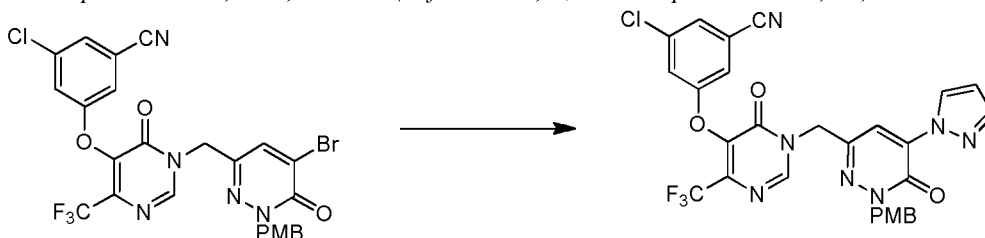
10 O soluție de 3-((1-((5-brom-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (50 mg, 0.10 mmol) și dimetilamină (45 mg, 1 mmol) în NMP (3 ml) se agită sub iradiere cu microunde la 120°C timp de 10 min. După răcire până la temperatura camerei amestecul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(dimetilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluor metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (30 mg).

15 ¹H RMN (DSMO-*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),
SM (ESI) *m/z* 467, 469 (M+H)⁺

20 Exemplul 93: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapa 1: 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



25 Un amestec de 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (100 mg, 0.161 mmol), 1H-pirazol (12 mg, 0.177 mmol) și carbonat de potasiu (44 mg, 0.322 mmol) în 1, 4-1,4-dioxan (10 ml) se agită peste noapte la 80°C. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se

30

usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxi benzil)-6-oxo-5-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (82 mg).

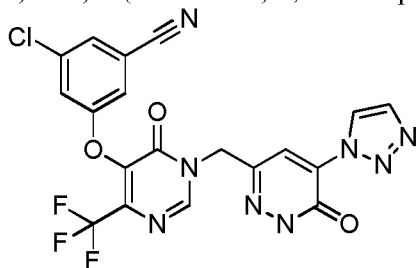
5 SM (ESI): m/z 610, 612 (M+H)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus, se prepară compusul din titlu urmând o metodă similară celei din Etapa 2 pentru Exemplul 78.

10 ¹H RMN (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).

SM (ESI) m/z 490, 492 (M+H)⁺

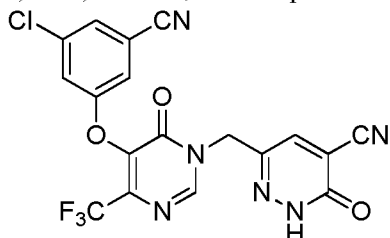
Exemplul 94: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



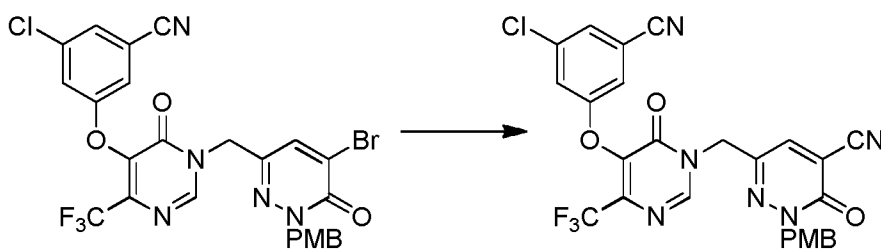
15 Compusul din titlu se prepară analogic Exemplului 93.
SM (ESI) m/z 491, 493

¹H RMN: (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).

20 Exemplul 95: 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril



25 Etapa 1: 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il) metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril



30 La o soluție de 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (0.3 g, 0.5 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă ZnCN₂ (68 mg, 0.58 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (0.2 g, 0.17 mmol). Amestecul se agită la 120°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Extractele organice combinate se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (2:1 până la 1:1) ca eluent), se obține 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril (150 mg).

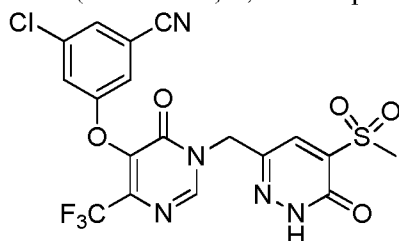
SM (ESI): m/z 569, 571 ($M+H$)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus se prepară compusul din titlu urmând o metodă similară celei din Etapa 2 pentru Exemplul 78.

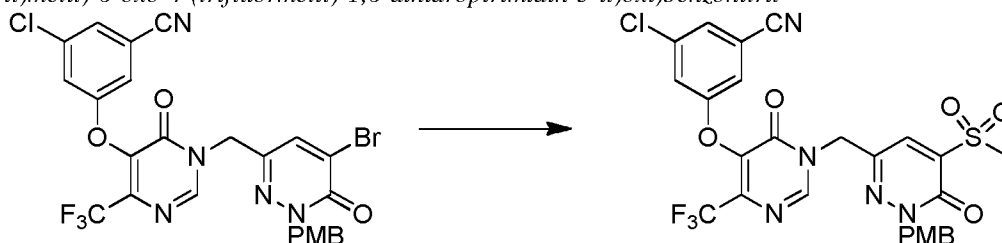
¹H RMN (DSMO-*d*₆, 400 MHz) δ 13.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80-7.66 (m, 3H), 5.13 (s, 2H).

SM (ESI): m/z 449, 451 ($M+H$)⁺

Exemplul 96: 3-clor-5-((1-((5-(metilsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapă 1: 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxibenzil)-5-(metilsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (220 mg, 0.35 mmol) în DSMO (3 ml) se adaugă CH₃SO₂Na (180 mg, 1.8 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul de reacție se toarnă în apă, se extrage cu acetat de etil (60 ml $\times$ 3). Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă se obține 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxibenzil)-5-(metilsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (210 mg).

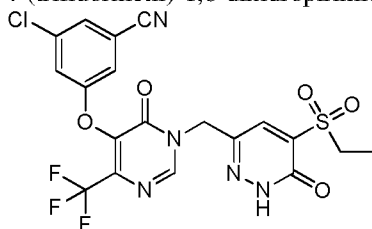
SM (ESI): m/z 622, 624 ($M+H$)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus se prepară compusul din titlu printr-o metodă similară celei din Etapa 2 pentru Exemplul 78.

SM (ESI): m/z 502, 504 ($M+H$)⁺

¹HRMN (DSMO-*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)

Exemplul 97: 3-clor-5-((1-((5-(etilsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

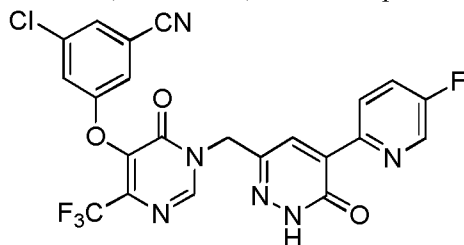


Compusul din titlu se prepară analogic Exemplului 96.

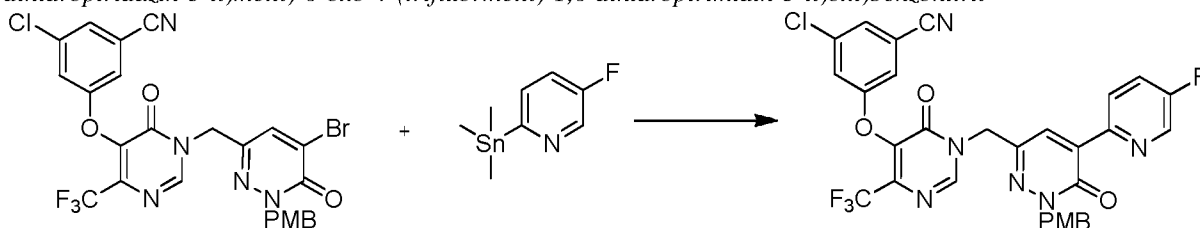
SM (ESI) m/z 516, 518

¹H RMN: (DSMO-*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).

Exemplul 98: 3-clor-5-((1-((5-(5-fluorpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



5 *Etapă 1:* 3-clor-5-((1-((5-(5-fluorpiridin-2-il)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Un amestec de 5-fluor-2-(trimetilstanil)piridină (94 mg, 0.362 mmol), 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (150 mg, 0.242 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0.012 mmol) în DME (10 ml) se agită peste noapte la 80°C. După finisarea reacției, amestecul se filtrează și filtratul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (2:1), se obține 3-clor-5-((1-((5-(5-fluorpiridin-2-il)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (110 mg).

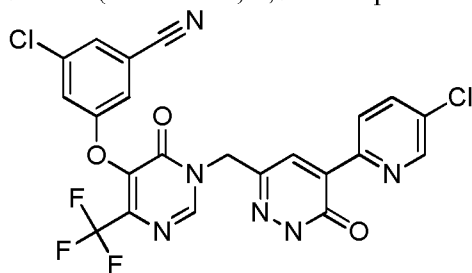
SM (ESI): m/z 639, 641 (M+H)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus se prepară compusul din titlu urmând o metodă similară celei din Etapa 2 pentru Exemplul 78.

¹H RMN (DSMO-*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).

SM (ESI) m/z 519, 521 (M+H)⁺

Exemplul 99: 3-clor-5-((1-((5-(5-clorpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

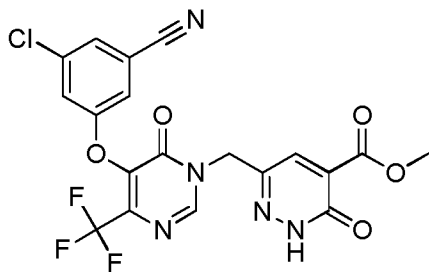


Compusul din titlu se prepară analogic Exemplului 98.

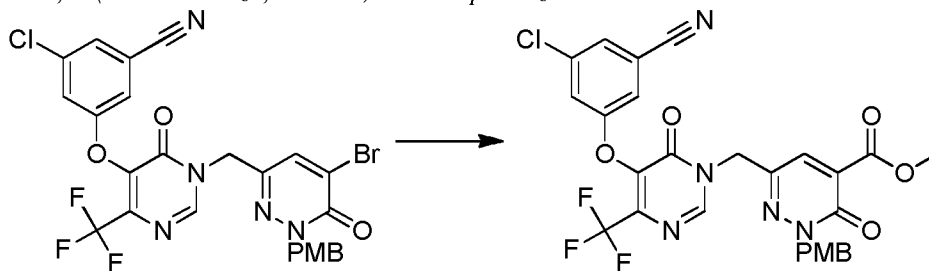
SM (ESI) m/z 535, 537

¹H RMN: (DSMO-*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).

Exemplul 100: metil 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il) metil) -3-oxo-2,3-dihidropiridazină-4-carboxilat



*Eta*pa 1: metil 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H) -il) metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilat



Un amestec de 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (400 mg, 0.64 mmol), trietilamină (0.4 ml, 2.8 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (50 mg) într-un amestec 1:1 DMF/metanol (10 ml) se încălzește până la 70°C cu agitare sub monoxid de carbon (50 psi) timp de 20 ore. După finalizarea reacției amestecul se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Rezidul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține metil 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilat (300 mg).

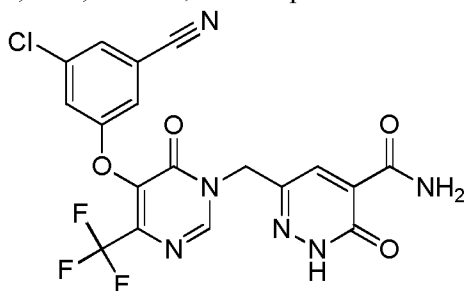
SM (ESI) m/z 602, 604 (M+H)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus se prepară compusul din titlu urmând o metodă similară celei din Etapa 2 pentru Exemplul 78.

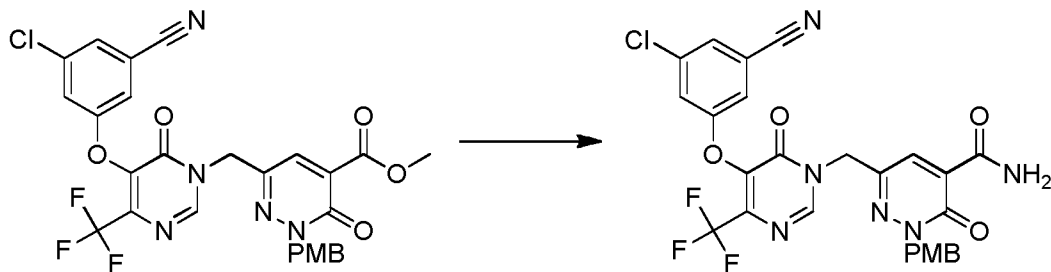
¹H RMN (DSMO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

SM (ESI) m/z 482, 484 (M+H)⁺

Exemplul 101: 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamidă



*Eta*pa 1: 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il) metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamidă



La un amestec de metil 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin - 1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilat (150 mg, 0.25 mmol) în 5 ml of THF se adaugă NH₄OH (1 ml, 17 mmol) la 10°C. Amestecul format se agită timp de 2.5 ore la temperatura camerei. După finalizare amestecul se diluează cu acetat de etil și se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă, se obține 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-

dihidropiridazin-4-carboxamidă (120 mg.).

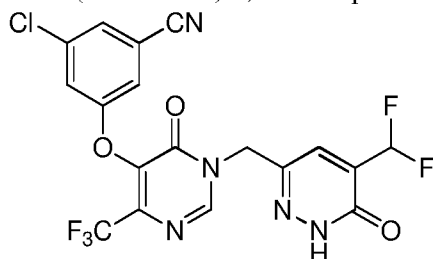
SM (ESI): *m/z* 587, 589 (M+H)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus se prepară compusul din titlu urmând o metodă similară celei din Etapa 2 pentru Exemplul 78.

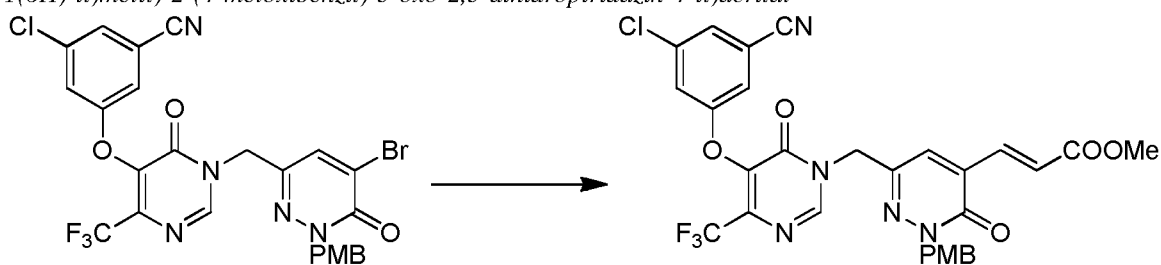
¹H RMN (DSMO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.24 (s, 2H).

SM (ESI): *m/z* 467, 469 (M+H)⁺

Exemplul 102: 3-clor-5-((1-((5-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



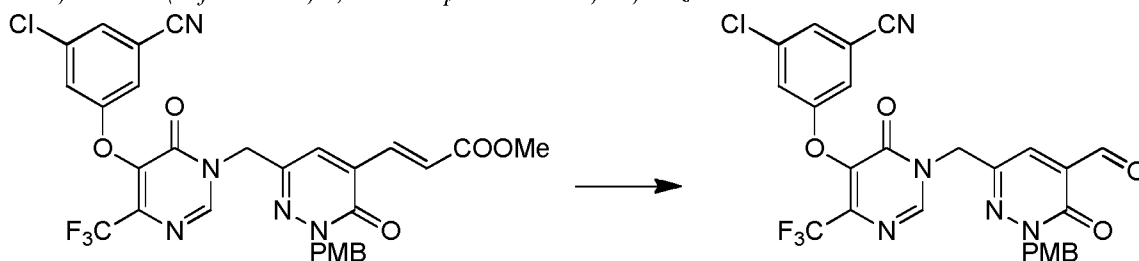
Etapa 1: (E)-metil-3-(6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin - 1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)acrilat



La o soluție de 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6- dihidropiridazin- 3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (0.3 g, 0.68 mmol), etil acrilat (40.4 ml, 3.4 mmol) și trietilamină (0.3 ml, 2.0 mmol) în DMF (15 ml) se adaugă Pd(OAc)₂ (30 mg, 0.14 mmol) și P(o-tolil)₃ (40 mg, 0.14 mmol) succesiv sub o atmosferă de azot. Suspensia galbenă formată se agită la 100°C sub o atmosferă de azot peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se toarnă în gheață-apă, se extrage cu acetat de etil și extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (10:1 până la 5:1) ca eluent), se obține (E)-metil-3-(6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)acrilat (220 mg).

SM (ESI): *m/z* 642, 644 (M+H)⁺

Etape 2: 3-clor-5-((1-((5-formil-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

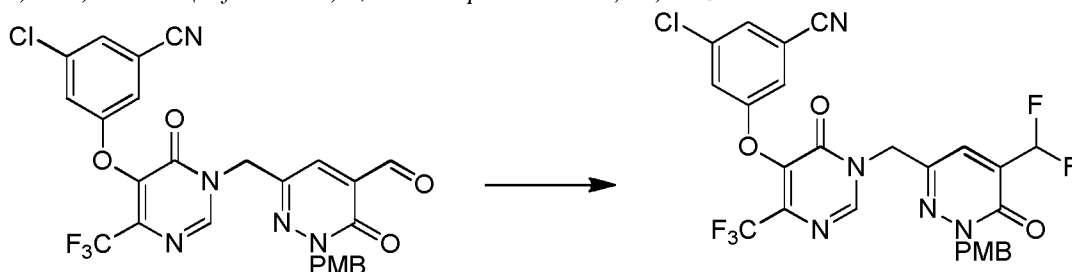


5

La o soluție de (E)-metil 3-(6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibenzil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)acrilat (220 mg, 0.34 mmol) într-un amestec de solvent de diclormetan (5 ml) și metanol (1 ml) se agită la -65 °C timp de 15 min sub O₃. Se adaugă (Me)₂S (2 ml), apoi amestecul se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5: 1 până la 3: 1) ca eluent), se obține produsul dezirabil 3-clor-5-((1-((5-formil-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (110 mg).

SM (ESI): *m/z* 572, 574 (M+H)⁺

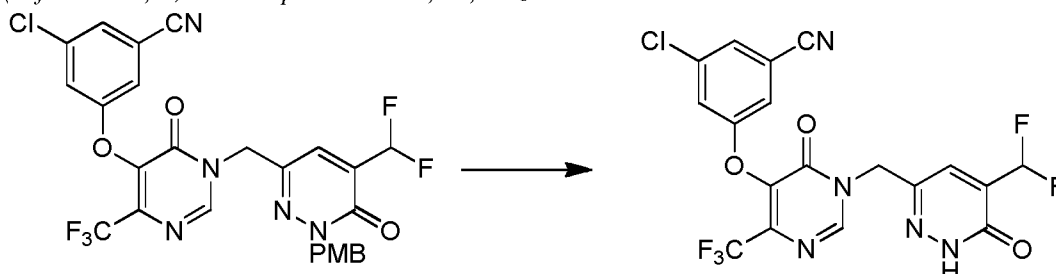
Etape 3: 3-clor-5-((1-((5-(difluormetil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



O soluție de 3-clor-5-((1-((5-formil-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (110 mg, 0.19 mmol) în 5 ml de diclormetan uscat se răcește până la -45 °C. Se adaugă DAST (62 mg, 0.39 mmol) și amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 1 ore. Amestecul se repartizează între apă și diclormetan și stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(difluormetil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (35 mg).

SM (ESI): *m/z* 594, 596 (M+H)⁺

Etape 4: 3-clor-5-((1-((5-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



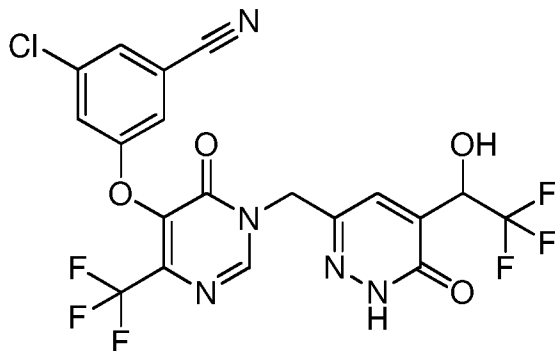
La o soluție de 3-clor-5-((1-((5-(difluormetil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (100 mg, 0.16 mmol) în acetonitril (4 ml) și H₂O (1 ml) se adaugă Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ (0.48 g, 0.8 mmol)

în porții. Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte, se toarnă în apă și se extrage cu acetat de etil (60 ml × 3). Straturile organice combinate se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(difluormetil)-6-oxo-1,6-

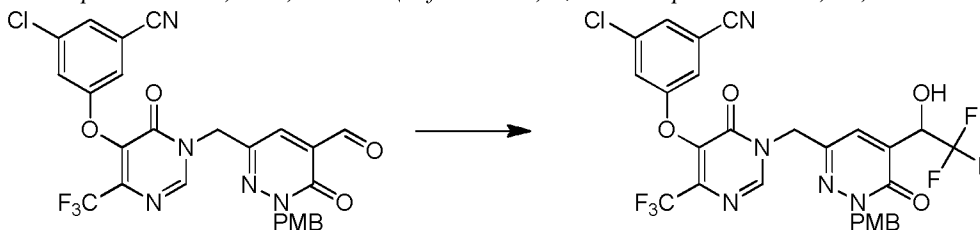
¹H-RMN (DSMO-*d*6, 400 MHz): δ 13.42 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.63-7.77 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.16 (s, 2H).

SM (ESI): *m/z* 474, 476 (M+H)⁺

Exemplul 103: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-1-hidroxietyl)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapă 1: 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-1-hidroxietyl)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



O soluție de 3-clor-5-((1-((5-formil-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (790 mg, 1.38 mmol) și CsF (168 mg, 1.1 mmol) în 5 ml de THF anhidru se răcește până la -20°C. La aceeași temperatură se adaugă TSMCF₃ (204 mg, 1.1 mmol). După aditie amestecul format se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-1-hidroxietyl)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (300 mg).

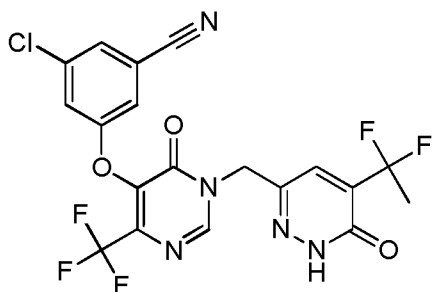
SM (ESI): *m/z* 642, 644 (M+H)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus se prepară compusul din titlu urmând o metodă similară celei din Etapa 2 of Exemplul 78.

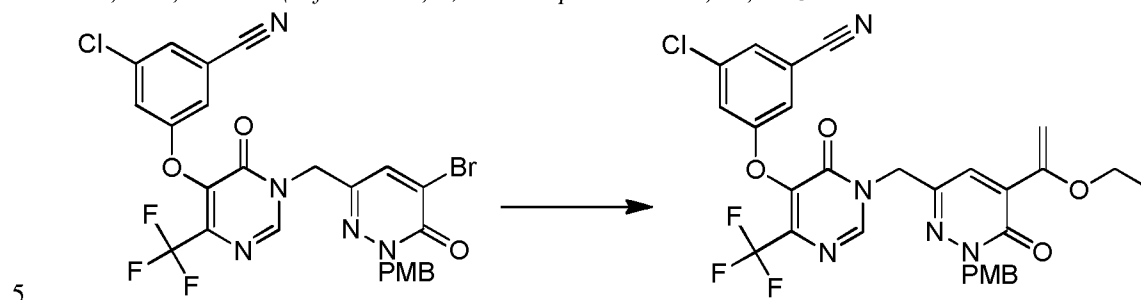
SM (ESI): *m/z* 522, 524 (M+H)⁺

¹H-RMN (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).

Exemplul 104: 3-clor-5-((1-((5-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil) -6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



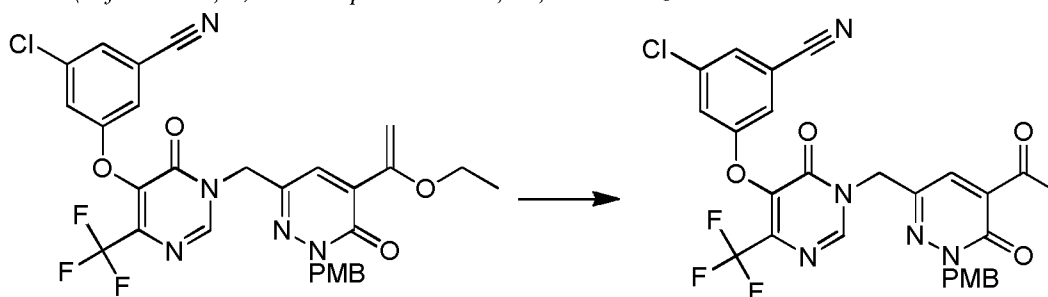
Eta 1: 3-clor-5-((1-((5-(1-etoxivinil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6- dihidro piridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



10 La un amestec de 3-((1-((5-brom-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6- dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (600 mg, 0.97 mmol), tributil(1-etoxivinil)stanan (418 mg, 1.16 mmol) în toluen (8 ml) se adaugă Pd(PPh₃)₄ (112 mg, 0.09 mmol) sub o atmosferă de azot. Suspensia galbenă formată se agită la 120°C peste
15 gheață-apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 2:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((5-(1-etoxivinil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (400 mg).

SM (ESI): m/z 614, 616 (M+H)⁺

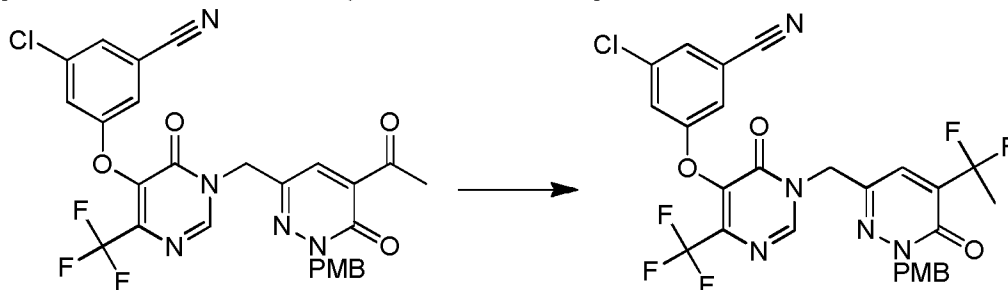
20 *Eta 2: 3-((1-((5-acetil-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil) -6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril*



25 La o soluție de 3-clor-5-((1-((5-(1-etoxivinil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6- dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (400 mg, 0.65 mmol) in 1,4-dioxan (6 ml) se adaugă HCl/1,4-dioxan (4 N, 6 ml), soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. LCSM indică că reacția este completă. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/ acetat de etil (1:1), se obține 3-((1-((5-acetil-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (360 mg).

SM (ESI) m/z 586, 588 (M+H)⁺

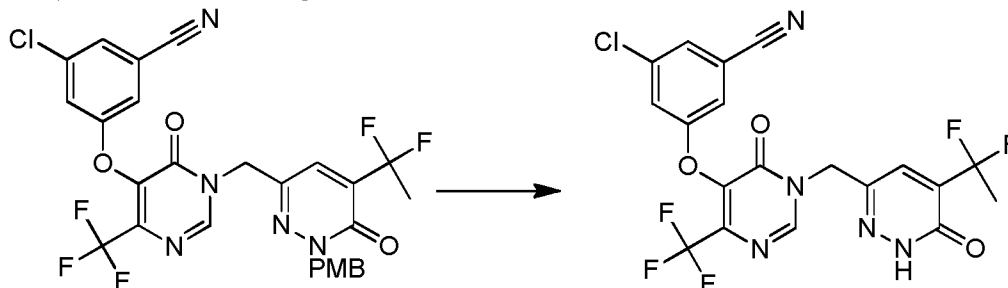
Etapă 3: 3-clor-5-((1-((5-(1,1-difluoretil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



5 La o soluție de 3-((1-((5-(1,1-difluoretil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (360 mg, 0.62 mmol) în diclormetan (8 ml) se adaugă DAST (595 mg, 3.69 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. LCSM indică că reacția este completă. Amestecul se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((5-(1,1-difluoretil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (150 mg).

SM (ESI) m/z 608, 610 (M+H)⁺

15 *Etapă 4: 3-clor-5-((1-((5-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*

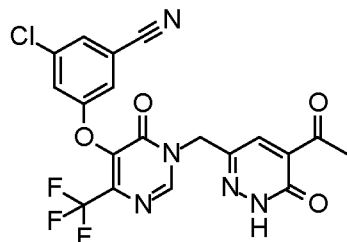


20 La un amestec de 3-clor-5-((1-((5-(1,1-difluoretil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (150 mg, 0.25 mmol) în acetonitril/H₂O (3 ml /1.5 ml) se adaugă CAN (1.1 g, 1.98 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore apoi se filtrează. Filtratul se concentrează sub presiune redusă și reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține Compusul din titlu (35 mg).

25 ¹H RMN (DSMO-*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).

SM (ESI) m/z 488, 490 (M+H)⁺

30 Exemplul 105: 3-((1-((5-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril

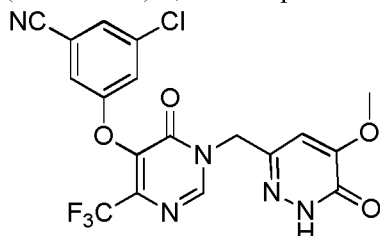


Utilizand 3-((1-((5-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril, se prepară compusul din titlu utilizând o metodă similară celei din Etapa 4 pentru Exemplul 104.

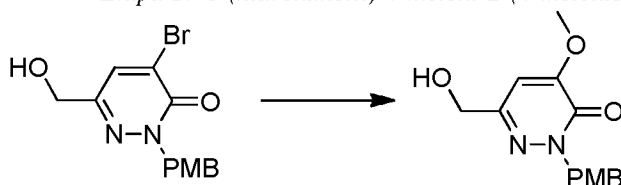
SM (ESI) m/z 466, 468 (M+H)⁺

¹H RMN (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).

5 Exemplul 106: 3-clor-5-((1-((5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil) -6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



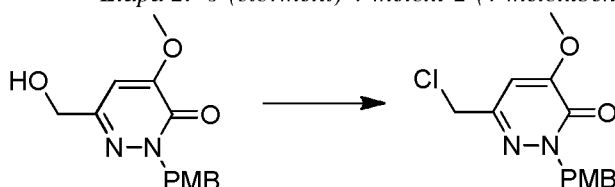
Eta 1: 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă



10 La o soluție de 4-brom-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (500 mg, 1.54 mmol) în metanol (10 ml) se adaugă KOH (431 mg, 7.69 mmol). Amestecul se agită la 50°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu H₂O, se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (diclormetan/metanol (20:1) ca eluent), se obține produsul dezirabil 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-ona (270 mg).

SM (ESI) m/z 277 (M+H)⁺

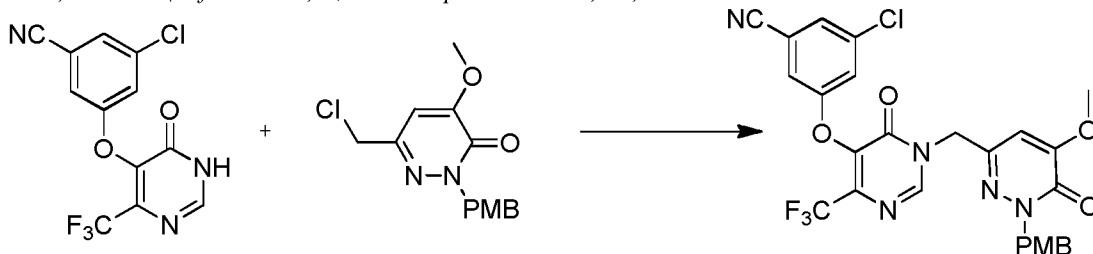
Eta 2: 6-(clormetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă



20 La o soluție de 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzil) piridazin-3(2H)-onă (290 mg, 1.05 mmol) în diclormetan (10 ml) se adaugă DIPEA (407 mg, 3.15 mmol) și clorură de metansulfonil (361 mg, 3.15 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte, apoi se diluează cu DCM și se spală cu apă. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (3:1) ca eluent), se obține 6-(clormetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (180 mg).

SM (ESI) m/z 295, 297 (M+H)⁺

30 Eta 3: 3-clor-5-((1-((5-metoxi-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



35 La o soluție de 6-(clormetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (180 mg, 0.61 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil) -1,6-dihidropirimidin-5-

il)oxi)benzonitril (descrișă în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (231 mg, 0.73 mmol), carbonat de potasiu (168 mg, 1.22 mmol) și LiBr (106 mg, 1.22 mmol). Amestecul se agită la 80°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă și apoi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((5-metoxi-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (270 mg).

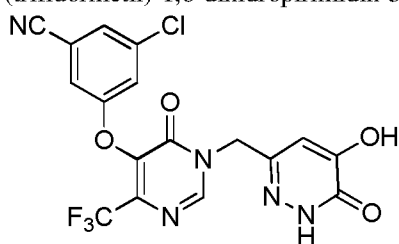
SM (ESI) m/z 574 (M+H)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus se prepară compusul din titlu printr-o metodă similară celei din Etapa 9 pentru Exemplul 22.

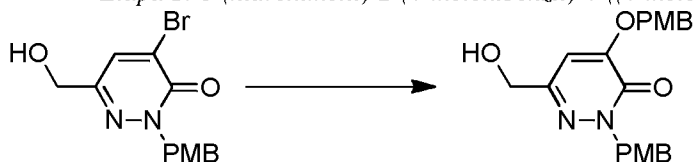
¹H RMN: (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

SM (ESI) m/z 454 (M+H)⁺

Exemplul 107: 3-clor-5-((1-((5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapa 1: 6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)piridazin-3(2H)-onă



La o soluție de 4-brom-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (300 mg, 0.85 mmol) în THF (7 ml) se adaugă KOH (477 mg, 8.50 mmol) și alcool 4-metoxilbenzic (352 mg, 2.55 mmol). Amestecul se agită la 80°C timp de 1 oră. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu H₂O și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține produsul dezirabil 6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)piridazin-3(2H)-onă (188 mg).

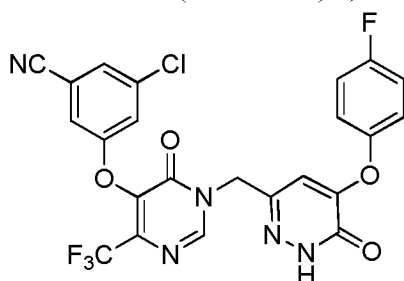
SM (ESI) m/z 383 (M+H)⁺

Utilizând o procedură similară celei pentru Exemplul 106 și compusul intermediar de mai sus în locul 6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onei în Etapa 2, se prepară Compusul din titlu.

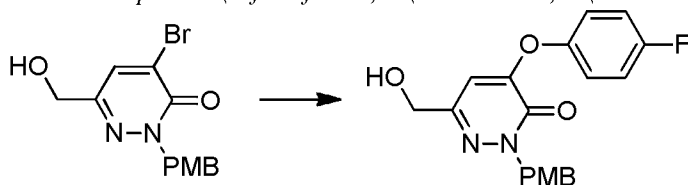
¹H RMN: (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.12 (s, 2H).

SM (ESI) m/z 440 (M+H)⁺

Exemplul 108: 3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapa 1: 4-(4-fluorfenoxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă



La o soluție de 4-brom-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (200 mg, 0.62 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă 4-fluorfenol (103 mg, 0.92 mmol) și carbonat de potasiu (170 mg, 1.23 mmol). Amestecul se agită la 80°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține 4-(4-fluorfenoxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (74 mg).

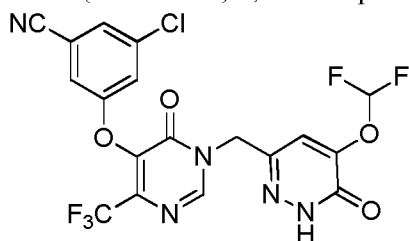
SM (ESI) m/z 357 (M+H)⁺

Utilizand o procedură similară celei pentru Exemplul 106 și compusul intermediar de mai sus, în locul 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onei, se prepară Compusul.

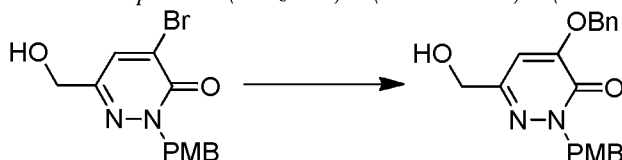
¹H RMN: (DSMO-d₆, 400 MHz) δ 13.10 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.01 (s, 2H).

SM (ESI) m/z 534 (M+H)⁺

Exemplul 109: 3-clor-5-(((1-((5-(difluormetoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



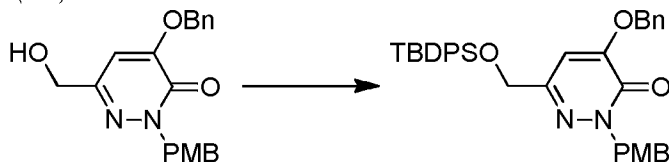
Etapa 1: 4-(benziloxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă



La o soluție de 4-brom-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (1.3 g, 4.0 mmol) în THF (30 ml) se adaugă alcool benzilic (2.16 g, 20.0 mmol) și KOH (2.24 g, 40.0 mmol). Amestecul se agită la 70°C timp de 2 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:2) ca eluent), se obține produsul dezirabil 4-(benziloxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (518 mg).

SM (ESI) m/z 353 (M+H)⁺

Etapa 2: 4-(benziloxi)-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă



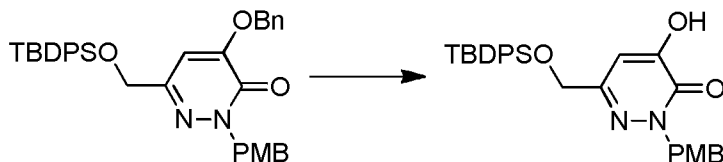
La o soluție de 4-(benziloxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (518 mg, 1.47 mmol) în diclorometan (15 ml) se adaugă imidazol (200 mg, 2.94 mmol) și TBDPSCl (444 mg, 1.62 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 1.5

ore. Amestecul se stinge cu apă, se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se concentrează sub presiune redusă, se obține 4-(benziloxi)-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (680 mg).

SM (ESI) m/z 591 (M+H)⁺

5

Etapă 3: 6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-hidroxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă

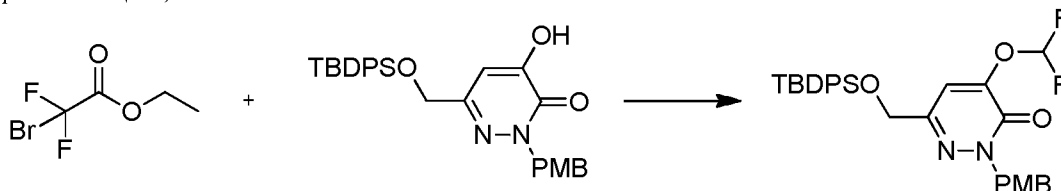


La o soluție de 4-(benziloxi)-6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (680 mg, 1.15 mmol) în THF (8 ml) se adaugă Pd/C (0.2 g), se purjează cu hidrogen. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore sub atmosferă de hidrogen (1 atmosferă). Amestecul se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-hidroxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (546 mg).

SM (ESI) m/z 501 (M+H)⁺

15

Etapă 4: 6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(difluormetoxi)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă

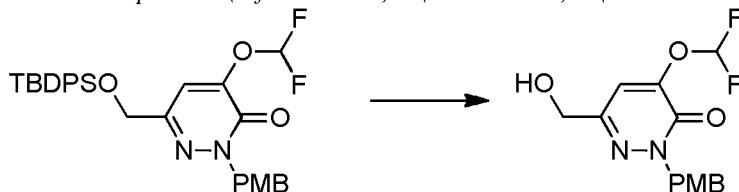


La o soluție de 6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-hidroxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (250 mg, 0.50 mmol) în acetonitril (20 ml) se adaugă etil 2-brom-2,2-difluoracetat (507 mg, 2.50 mmol) și carbonat de potasiu (345 mg, 2.50 mmol). Amestecul se agită la 40°C timp de 2 zile. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează se concentrează sub presiune redusă, se obține 6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(difluormetoxi)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (275 mg).

SM (ESI) m/z 551 (M+H)⁺

25

Etapă 5: 4-(difluormetoxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă



30

La o soluție de 6-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(difluormetoxi)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (275 mg, 0.50 mmol) în THF (8 ml) se adaugă TBAF (653 mg, 2.50 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține 4-(difluormetoxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (84 mg).

SM (ESI) m/z 313 (M+H)⁺

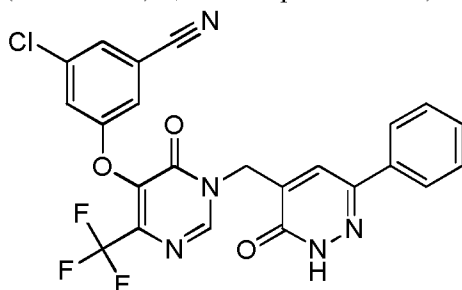
35

Utilizând o procedură similară celei pentru Exemplul 106 și compusul intermediar de mai sus, în locul 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onei în Etapa 2, se prepară Compusul din titlu.

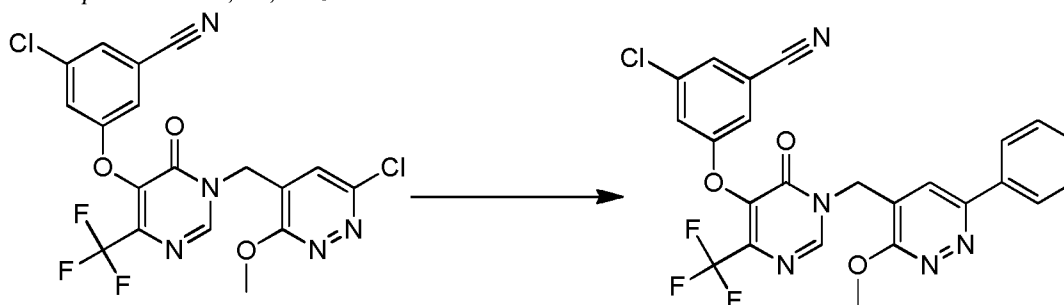
¹H RMN: (DSMO-d₆, 400 MHz) δ 13.34 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.10 (s, 2H).

SM (ESI) m/z 490 (M+H)⁺

Exemplul 110: 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



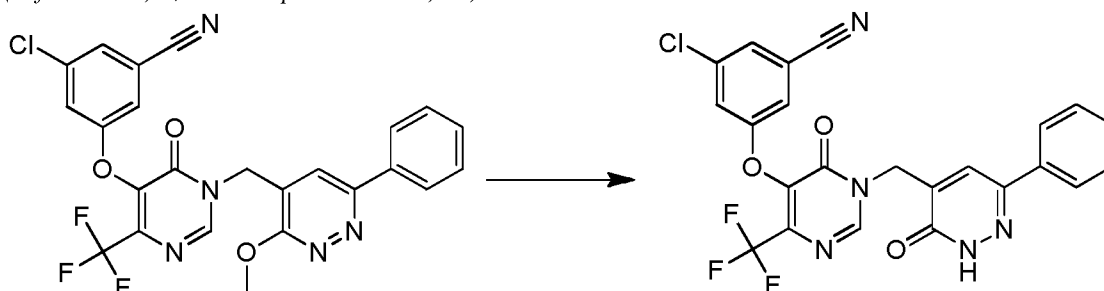
Etapă 1: 3-clor-5-((1-((3-metoxi-6-fenilpiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Un amestec de 3-clor-5-((1-((6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg, 0.42 mmol), acid fenil boric (62 mg, 0.51 mmol), K₃PO₄ (180 mg, 0.85 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.03 mmol) în 1,4-dioxan/H₂O (3:1) se încălzește în reflux peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se filtrează și filtratul se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1.5) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((3-metoxi-6-fenilpiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (100 mg).

SM (ESI): m/z 514,516 (M+H)⁺

Etapă 2: 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il) metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La un amestec de 3-clor-5-((1-((3-metoxi-6-fenilpiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (100 mg, 0.02 mmol) și KI (70 mg, 0.4 mmol) în acetonitril (3 ml) la temperatura camerei se adaugă TSMCl (45 mg, 0.4 mmol) în picături. După adăugare amestecul se agită la temperatura camerei timp de 12 ore. Amestecul de reacție se stinge cu metanol și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (25 mg).

¹HRMN (DSMO-*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).

SM (ESI): m/z 500, 502 (M+H)⁺

Exemplele 111-126, prezentate în tabelul care urmează, se prepară utilizând un acid boric potrivit prin metoda pentru Exemplul 110.

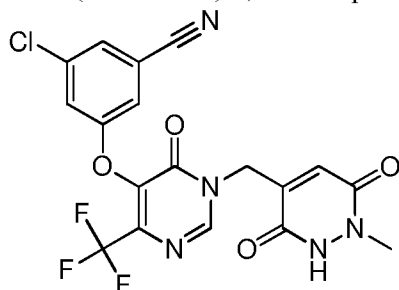
5

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
111		3-clor-5-((1-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 504, 506 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 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-clor-5-((1-((6-(4-fluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 518, 520 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 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).
113		3-clor-5-((1-((6-(3-fluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 518, 520 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <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-clor-5-((1-((6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 504, 506 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <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, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H).
115		3-clor-5-((1-((6-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 566, 568 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <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, J = 73.8 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 5.02 (s, 2H).
116		3-clor-5-((6-oxo-1-((3-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 584, 586 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) 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

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
			(s, 2H).
117		3-clor-5-((1-((6-ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 464, 466 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 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-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 458, 460 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 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-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 568, 570 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 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).
120		3-clor-5-((1-((6-(2,3-difluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <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-clor-5-((1-((6-(3,4-difluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 536, 538 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <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-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-fluorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 543, 545 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13.72 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.03 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 5.06 (s, 2H).

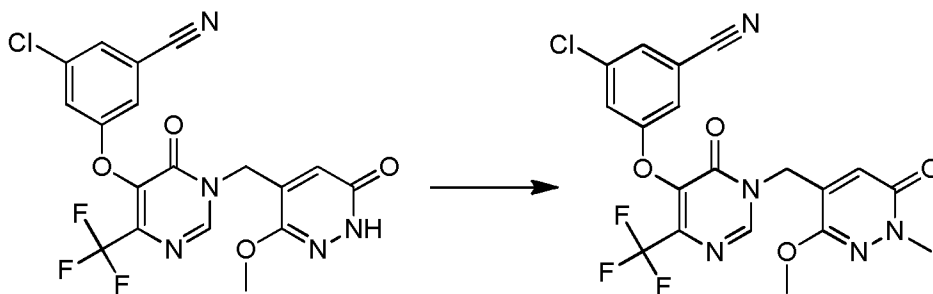
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
123		3-clor-5-((1-((6-(4-clor-3-fluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 552, 554 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13.55 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 3H), 7.67-7.69 (m, 2H), 5.06 (s, 2H).
124		3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 501, 503 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13.74 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 3H), 5.09 (s, 2H).
125		3-clor-5-((1-((6-(4-(2,2-difluor-1-hidroxietyl)fenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 580, 582 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13.42 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.71-7.74 (m, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.01 (td, <i>J</i> = 56.0 Hz, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.79 (td, <i>J</i> = 12.0 Hz, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H).
126		3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 540, 542 (M+H) ⁺ ¹ H RMN: (DSMO- <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).

Exemplul 127: 3-clor-5-((1-((1-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



5

Etapa 1: 3-clor-5-((1-((3-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de 3-clor-5-((1-((3-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (75 mg, 0.16 mmol) în 1,4-dioxan/DMF (6 ml /0.6 ml) se adaugă carbonat de potasiu (100 mg, 0.72 mmol) și MeI (0.6 ml, 9.2 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se agită la 60°C timp de 4 ore sub o atmosferă de azot. După răcire, amestecul se diluează cu acetat de etil și se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((3-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (50 mg).

¹H RMN (CDCl₃, 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).

SM (ESI) *m/z* 468, 470 (M+H)⁺

15

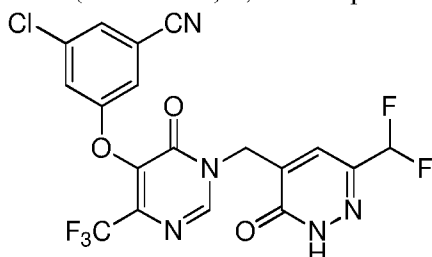
Compusul din titlu se prepară din compusul intermediar de mai sus prin metoda din Etapa 2 pentru Exemplul 17.

¹H RMN (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).

20

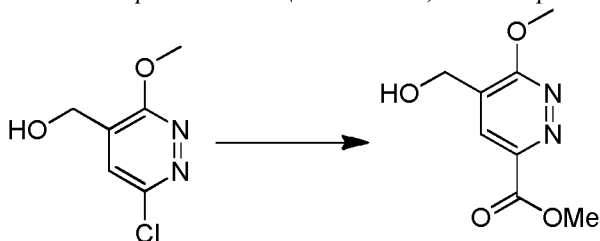
SM (ESI) *m/z* 468, 470 (M+H)⁺

Exemplul 128: 3-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



25

Etapa 1: metil 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat



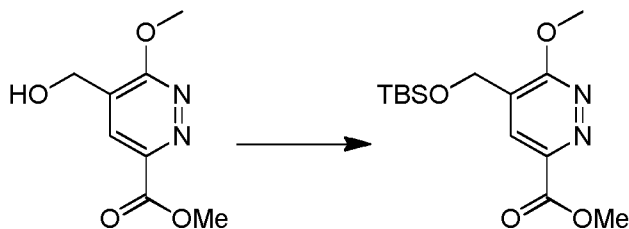
30

O soluție de (6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (4.6 g, 26.4 mmol), trietilamină (7.4 ml) și Pd(dppf)₂Cl₂ (0.5 g, 1mmol) în 30 ml de metanol și acetat de etil (10 ml) se agită sub monoxid de carbon (50 psi) la 70°C peste noapte. Apoi amestecul de reacție se toarnă în apă, se extrage cu acetat de etil (15 ml × 3). Extractele organice se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 2:1) ca eluent), se obține metil 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazină-3-carboxilat (2.1 g).

SM (ESI) *m/z* 199 (M+H)⁺

35

Etapa 2: metil 5-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat

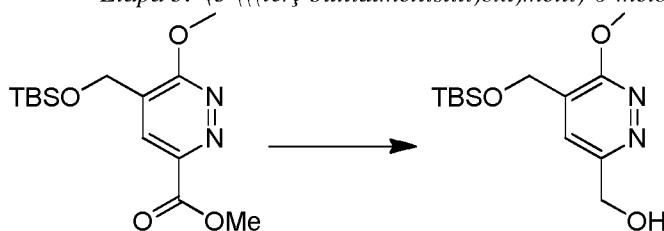


La o soluție de metil 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat (2.1 g, 10.6 mmol) în THF (150 ml) se adaugă TBSCl (4.55 g, 30.2 mmol) și imidazol (2.05 g, 30.2 mmol) la temperatura camerei. Apoi amestecul de reacție format se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție se filtrează și filtratul se spală cu apă. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține metil 5-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat (2.1 g).

SM (ESI) m/z 313 (M+H)⁺

10

Etapă 3: (5-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol

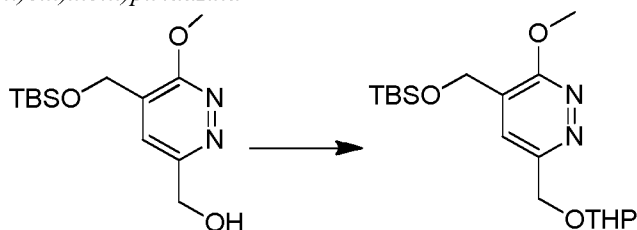


La o soluție de metil 5-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilat (2.1 g, 6.7 mmol) în etanol (15 ml) se adaugă NaBH₄ (0.38 g, 10.0 mmol) și CaCl₂ (0.37 g, 3.4 mmol) la 0°C. Amestecul se agită timp de 1 oră la temperatura camerei, apoi se stinge prin adăugarea apei (20 ml), se acidulează până la pH = 8 utilizând soluție de HCl (2 M) și se extrage cu acetat de etil (15 ml × 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (5-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (1.5 g).

SM (ESI) m/z 285 (M+H)⁺

20

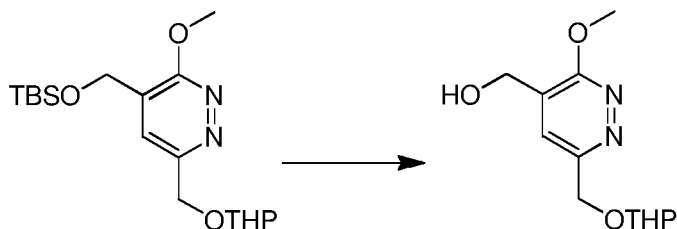
Etapă 4: 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazină



La o soluție de (5-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (1.5 g, 5.3 mmol) în acetonitril (10 ml) se adaugă DHP (0.53 g, 6.3 mmol) și PPTS (126 mg, 0.5 mmol) la temperatura camerei. Amestecul se agită la 80°C timp de 16 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (10:1) ca eluent), se obține 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazină (0.9 g).

SM (ESI) m/z 369 (M+H)⁺

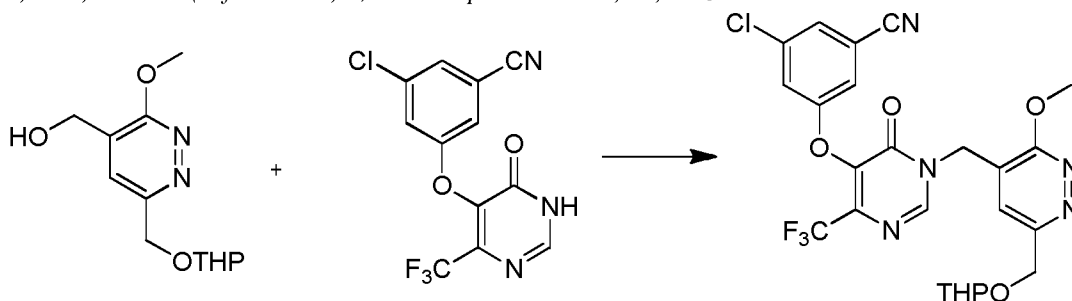
Etapă 5: (3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol



O soluție de 4-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazină (0.9 g, 2.4 mmol) și TBAF (3.2 g, 12.2 mmol) în THF (20.0 ml) se agită timp de 1oră la temperatura camerei. Se adaugă apă și amestecul format se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:2) ca eluent), se obține (3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol (0.6 g).

SM (ESI) m/z 255 (M+H)⁺

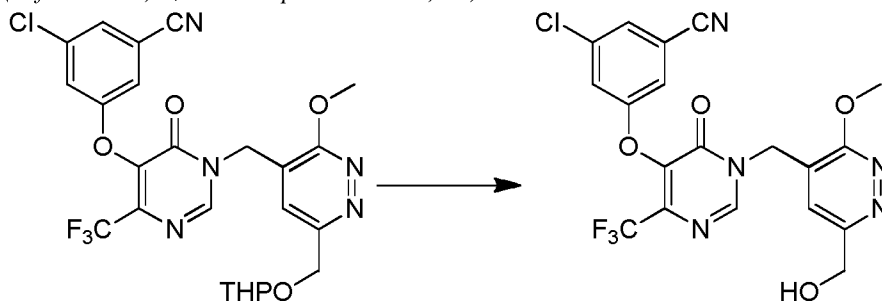
Etapă 6: 3-clor-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de (3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol (0.6 g, 2.4 mmol), 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriși în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (0.76 g, 2.4 mmol) și PPh₃ (1.3 g, 4.8 mmol) în diclormetan (10.0 ml) se adaugă DEAD (0.84 g, 4.8 mmol) la 0°C sub o atmosferă de azot. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, se stinge cu apă (10 ml) și se extrage cu diclormetan (20 ml × 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.2 g).

SM (ESI) m/z 552, 554 (M+H)⁺

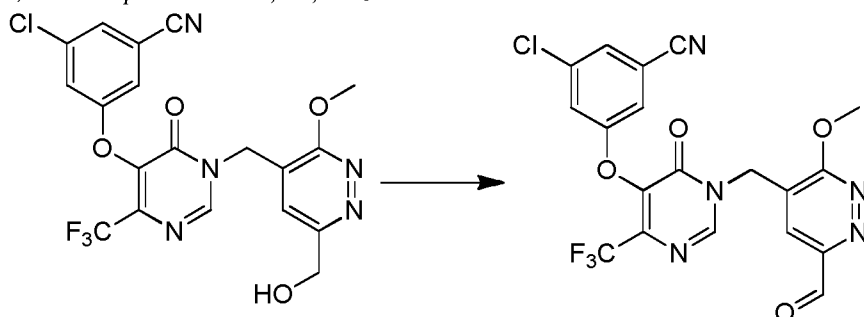
Etapă 7: 3-clor-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de 3-clor-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.2 g, 2.2 mmol) în metanol (10 ml) se adaugă HCl/metanol (1 N, 10 ml) la temperatura camerei. Amestecul format se agită la temperatura camerei timp de 1 oră și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.0 g).

SM (ESI) m/z 468, 470 ($M+H$)⁺

Etapa 8: 3-clor-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

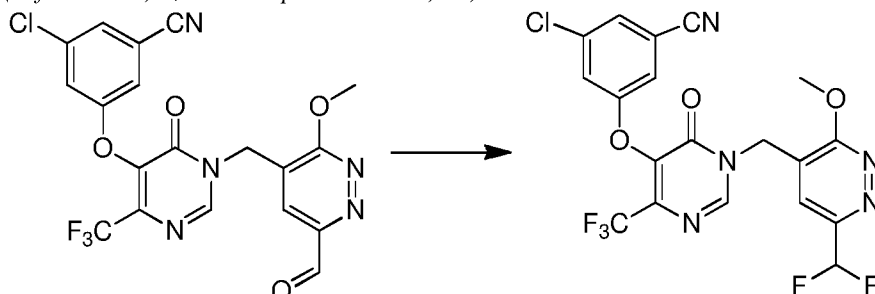


5 La o soluție de 3-clor-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.0 g, 2.1 mmol) în diclormetan (20 ml) se adaugă Dess-Martin periodinan (1.36 g, 3.2 mmol) la 0°C sub o atmosferă de azot. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, se stinge cu apă (10 ml) și se extrage cu diclormetan (20 ml × 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitril (0.6 g).

SM (ESI) m/z 466, 468 ($M+H$)⁺

15

Etapa 9: 3-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



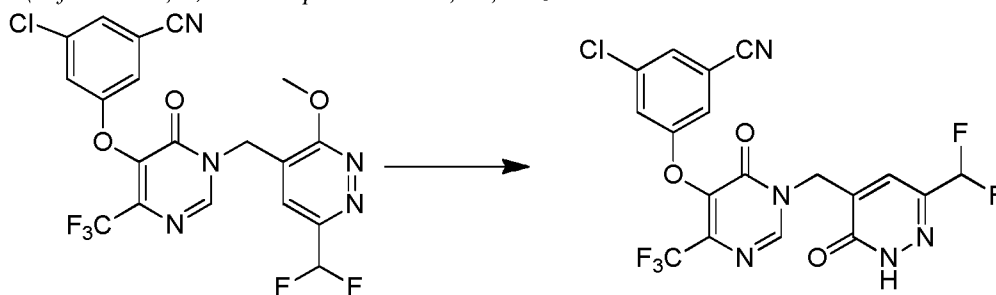
20 La un amestec agitat de 3-clor-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (0.14 g, 0.3 mmol) în diclormetan (5 ml) se adaugă DAST (0.43 g, 1.6 mmol) la temperatura camerei și amestecul se agită sub o atmosferă de azot timp de 16 ore. Amestecul se stinge cu H₂O și se extrage cu diclormetan. Stratul organic se spală cu apă, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (90 mg).

SM (ESI) m/z 488, 490 ($M+H$)⁺

25

Etapa 10: 3-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

30

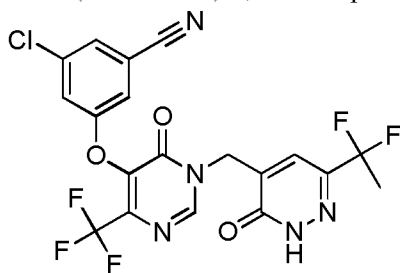


La un amestec de 3-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (90 mg, 0.2 mmol) și KI (100 mg, 0.6 mmol) în acetonitril (3 ml) se adaugă TSMCl (33 mg, 0.3 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră, se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (35 mg).

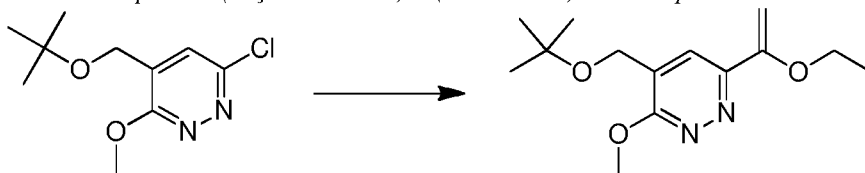
¹H RMN (Metanol-*d*4, 400 MHz) δ 13.62 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.78 (t, *J* = 56.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H).

SM (ESI) *m/z* 474, 476 (M+H)⁺

Exemplul 129: 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



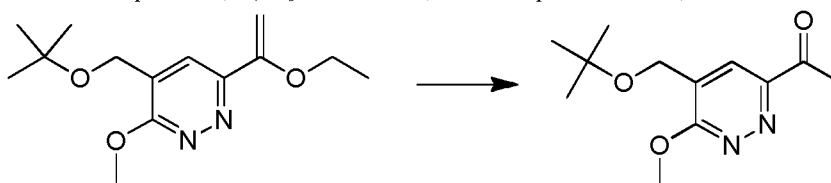
Etapa 1: 4-(terț-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazină



La un amestec de 4-(terț-butoximetil)-6-clor-3-metoxipiridazină (1 g, 5.7 mmol), tributil(1-etoxivinil)stanan (6.2 g, 17.2 mmol) în toluen (10 ml) se adaugă Pd(PPh₃)₄ (0.6 g, 0.57 mmol) sub N₂. Suspensia galbenă formată se agită la 120°C peste noapte sub o atmosferă de azot. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se toarnă în gheață-apă, se extrage cu acetat de etil și extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 2:1) ca eluent), se obține 4-(terț-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazină (400 mg).

SM (ESI): *m/z* 267 (M+H)⁺

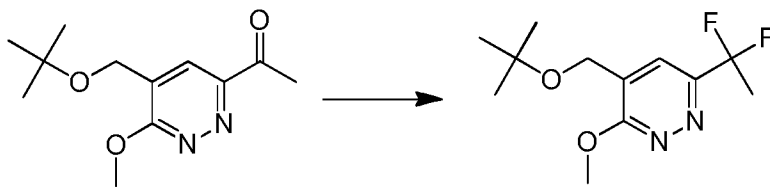
Etapa 2: 1-(5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)etanon



La o soluție de 4-(terț-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazină (400 mg, 1.5 mmol) în 1,4-dioxan (6 ml) se adaugă HCl/1,4-dioxan (3N, 6 ml), soluția se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține 1-(5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)etanon (240 mg).

SM (ESI) *m/z* 239 (M+H)⁺

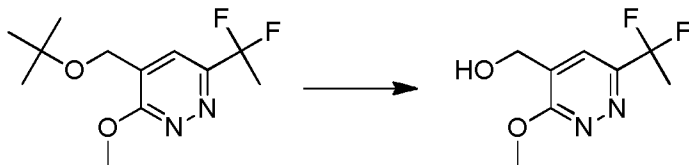
Etapa 3: 4-(terț-butoximetil)-6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazină



La o soluție de 1-(5-(terț-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)etanon (240 mg, 1.0 mmol) în diclormetan (8 ml) se adaugă DAST (0.8 ml, 6.1 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. LCSM indică că reacția este completă. Amestecul se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 4-(terț-butoximetil)-6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazină (150 mg).

SM (ESI) m/z 261 ($M+H$)⁺

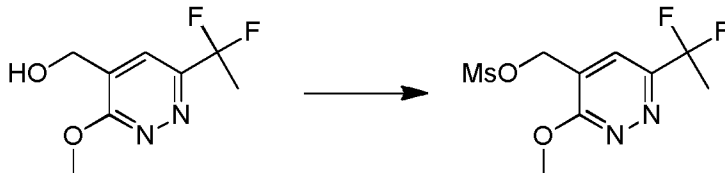
10 *Etapa 4: (6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol*



La o soluție de 4-(terț-butoximetil)-6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazină (150 mg, 0.58 mmol) în diclormetan (8 ml) se adaugă 4N HCl/metanol (3 ml). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore, apoi se stinge cu apă și se extrage cu diclormetan. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1.5) ca eluent), se obține (6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (110 mg).

SM (ESI) m/z 205 ($M+H$)⁺

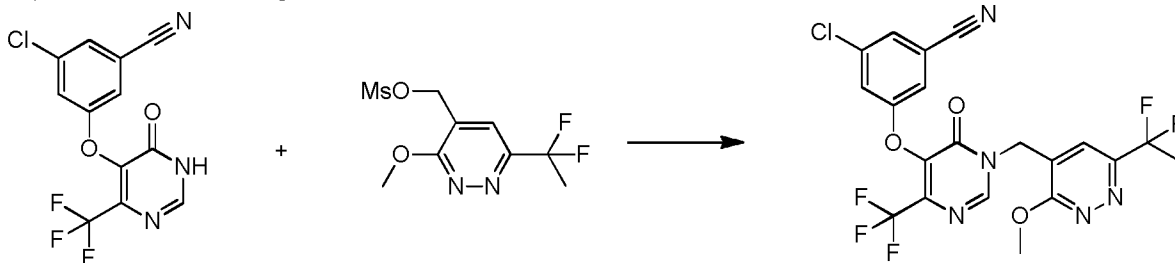
20 *Etapa 5: (6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil metansulfonat*



La o soluție de (6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (110 mg, 0.54 mmol) în diclormetan (6 ml) se adaugă DIPEA (209 mg, 1.6 mmol) și clorură de metansulfonil (75 mg, 0.62 mmol) în picături. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu diclormetan. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil metansulfonat (120 mg).

SM (ESI) m/z 283 ($M+H$)⁺

30 *Etapa 6: 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*

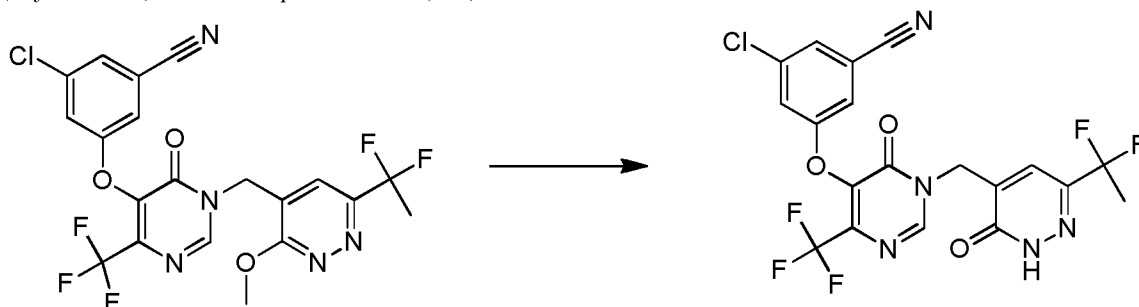


La o soluție de (6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil metansulfonat (120 mg, 0.54 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriș în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (187 mg, 0.59 mmol), TEA (0.23 ml, 1.6 mmol). Amestecul se agită la 30°C timp de 2 ore. După răcire până la temperatura camerei,

amestecul se diluează cu apă, se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (120 mg).

5 SM (ESI) m/z 502, 504 (M+H)⁺

Etapa 7: 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



10

La un amestec de 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (120 mg, 0.24 mmol) și KI (79.5 mg, 0.48 mmol) în acetonitril (4 ml) se adaugă TSMCl (51.7 mg, 0.48 mmol) în picături la temperatura camerei. După adădire amestecul se agită la 30°C timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul se stinge cu MeOH și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se

15

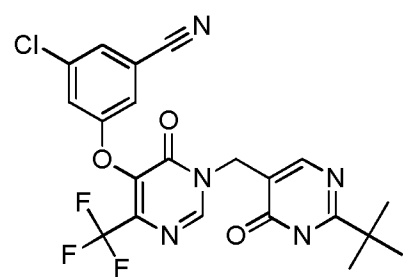
purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (35 mg).

20

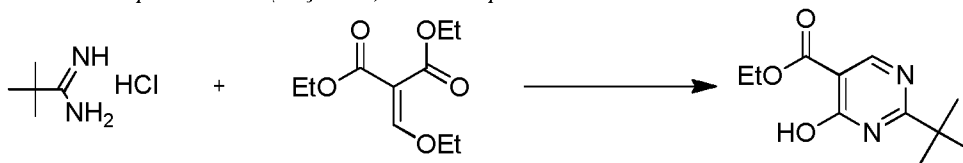
¹H RMN (DSMO-*d*₆, 400MHz): δ 13.53 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 4H), 5.10 (s,

2H), 1.85-1.90 (m, 3H).
SM (ESI): m/z 488, 490 (M+H)⁺

25



Etapa 1: etil 2-(terț-butil)-4-hidroxipirimidin-5-carboxilat



30

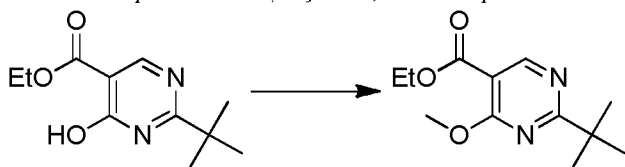
La o soluție de hidrociorură de pivalimidamidă (2.0 g, 14.8 mmol) în etanol (30 ml) se adaugă EtONa preparat recent (1.0 g, 14.8 mmol) la temperatura camerei. După agitare la temperatura camerei timp de 20 min, se adaugă dietil 2-(etoximetilen)malonat (3.2 g, 14.8 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de încă 18 ore. După finalizare amestecul se concentrează sub presiune redusă și reziduu se adaugă 30 ml de apă. Apoi amestecul se acidulează până la pH = 5 cu AcOH. Precipitatul se colectează prin filtrare și se usucă, se obține etil 2-(terț-

35

butil)-4-hidroxipirimidin-5-carboxilat (1.5 g).

SM (ESI): m/z 225 (M+H)⁺

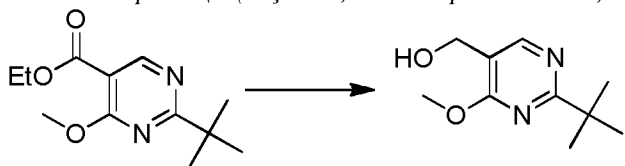
Etapa 2: etil 2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-carboxilat



Un amestec de etil 2-(terț-butil)-4-hidroxipirimidin-5-carboxilat (900 mg, 4 mmol), CH₃I (852 mg, 6.0 mmol) și carbonat de potasiu (1.1 g, 8 mmol) în DMF (10 ml) se agită la temperatura camerei timp de 1.5 ore. După finalizare amestecul se diluează cu apă (20 ml) și se extrage cu acetat de etil (20 ml ? 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul brut. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/ acetat de etil (5:1) ca eluent), se obține etil 2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-carboxilat (800 mg).

SM (ESI): m/z 239 (M+H)⁺

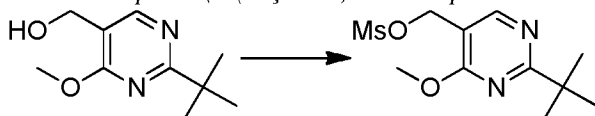
Etapa 3: (2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metanol



La o soluție de etil 2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-carboxilat (800 mg, 3.36 mmol) în THF (10 ml) se adaugă LiAlH₄ (383 mg, 10.08 mmol) la -40°C. Apoi amestecul se agită la această temperatură timp de 15 min. Reacția se stinge cu 0.3 ml apă și amestecul se usucă direct deasupra sulfatului de sodiu. Apoi amestecul se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține (2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metanol (300 mg).

SM (ESI) m/z 197 (M+H)⁺

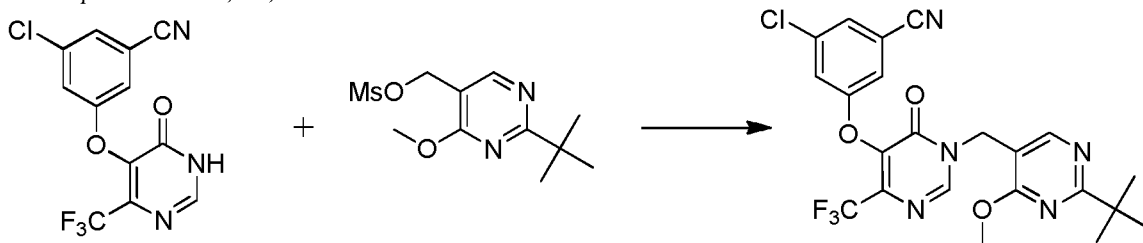
Etapa 4: (2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metil metansulfonat



La o soluție de (2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metanol (130 mg, 0.66 mmol) și DIPEA (128 mg, 0.99 mmol) în diclormetan (5 ml) se adaugă clorură de metansulfonil (150 mg, 1.32 mmol) în picături la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de aditional 1 oră. Amestecul se diluează cu diclormetan (10 ml) și se spală cu apă. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține (2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metil metansulfonat (300 mg), care se utilizează fără purificare ulterioară.

SM (ESI) m/z 275 (M+H)⁺

Etapa 5: 3-((1-((2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril



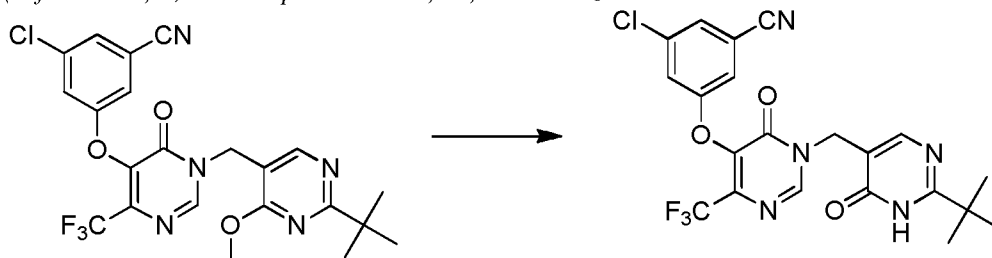
Un amestec de (2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metil metansulfonat (150 mg btut), 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriș in Etapa 5 pentru Exemplul 1) (80 mg, 0.25 mmol), LiBr (44 mg, 0.508 mmol) și carbonat de potasiu (70 mg, 0.508 mmol) în DMF (6 ml) se agită la 70°C timp de 1 oră. După răcire amestecul se diluează cu apă (20 ml) și se extrage cu acetat de etil (20 ml ? 3). Extractele organice combinate se usucă

deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-((1-((2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (100 mg).

SM (ESI) m/z 494, 496 (M+H)⁺

5

Etapă 6: 3-((1-((2-(terț-butil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril



La un amestec de 3-((1-((2-(terț-butil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (100 mg brut) și KI (120 mg, 0.72 mmol) în acetonitril (6 ml), se adaugă TSMCl (78 mg, 0.72 mmol) în picături la temperatura camerei. După aditie amestecul se încălzește până la 60°C timp de 4 ore. Amestecul de reacție se stinge cu metanol și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-((1-((2-(terț-butil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril (65 mg).

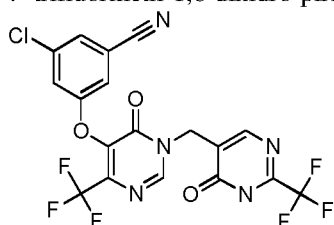
15

¹H RMN (CD₃OD, 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).

SM (ESI): m/z 480, 482 (M+H)⁺

20

Exemplul 131: 3-Clor-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitril



25

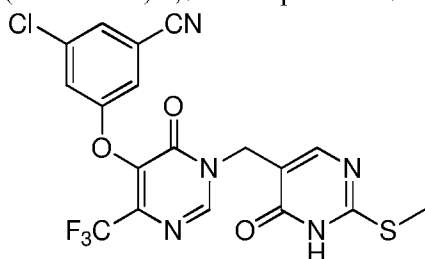
Compusul din titlu se prepară urmând Etapele 3-6 pentru Exemplul 130 și utilizând etil-4-metoxi-2-(trifluormetil)pirimidin-5-carboxilatul respectiv în Etapa 3 în locul (2-(terț-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metanolului.

SM (ESI) m/z 492, 494

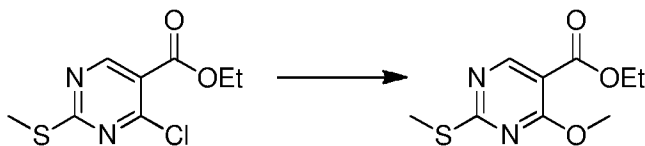
¹H RMN: (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.72 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H).

30

Exemplul 132: 3-clor-5-((1-((2-(metiltio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



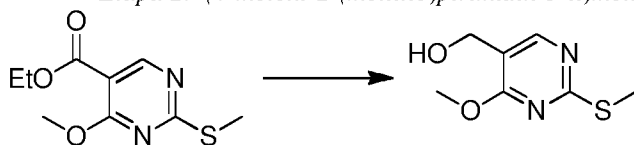
Etapă 1: etil 4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilat



La o soluție de etil 4-clor-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilat (20 g, 86 mmol) în metanol (300 ml) se adaugă MeONa (14 g, 258 mmol) în porții la temperatura camerei timp de 24 ore. După finalizare amestecul se diluează cu apă (500 ml), se extrage cu EtOAc (500 ml x 2), Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (10:1 până la 6:1) ca eluent), se obține etil 4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilat (10 g).

SM (ESI) m/z 229 (M+H)⁺

Etapa 2: (4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol



La o soluție de etil 4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilat (9 g, 39.4 mmol) în THF (200 ml) se adaugă LiAlH₄ (4.5 g, 118 mmol) în porții la -40°C timp de 30 min. Reacția se stinge prin adăugare de apă (150 ml) și se extrage cu acetat de etil (100 ml x 2). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și solventul se evaporă sub presiune redusă, se obține produsul brut, care se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 2:1) ca eluent), se obține (4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (2.5 g).

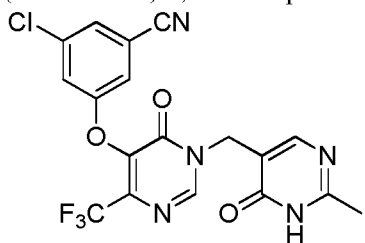
SM (ESI) m/z 187 (M+H)⁺

Compusul din titlu ulterior se prepară din compusul intermediar de mai sus prin metode similare celor din Etapele 2 și 3 pentru Exemplul 4.

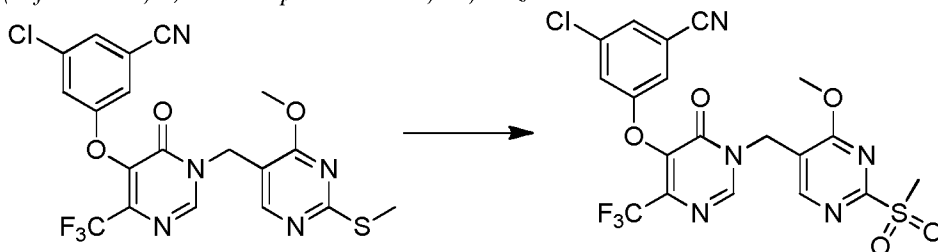
SM (ESI) m/z 470, 472 (M+H)⁺

¹H RMN: (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).

Exemplul 133: 3-clor-5-((1-((2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluor metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapa 1: 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



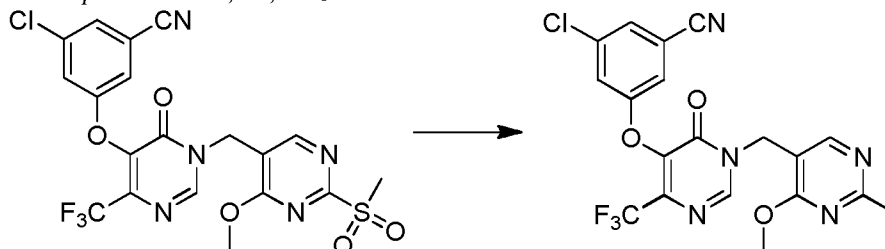
La o soluție de 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (3.0 g, 6.39 mmol) în 50 ml de CH₂Cl₂ se adaugă m-CPBA (3.3 g, 19.1 mmol) și se agită timp de 20 ore la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu DCM, se spală cu NaOH (0.5 N, 50 ml), apă și o soluție salină saturată, se usucă

deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.3 g).

SM (ESI) m/z 516, 518 (M+H)⁺

5

Etapă 2: 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg, 0.38 mmol) în THF (10 ml) se adaugă 3 M MeMgBr în eter dietil (0.2 ml, 0.6 mmol) în picături la temperatura camerei. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Apoi reacția se stinge cu apă, se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1.5) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (64 mg).

15

SM (ESI) m/z 452, 454 (M+H)⁺

Compusul din titlu ulterior se prepară din compusul intermediar de mai sus urmând o metodă similară celei din Etapa 3 pentru Exemplul 7.

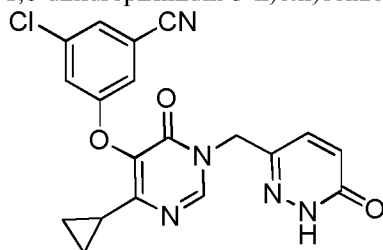
20

¹HRMN (DSMO-*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).

SM (ESI) m/z 438, 440 (M+H)⁺

25

Exemplul 134: 3-clor-5-((4-Ciclopropil-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



30

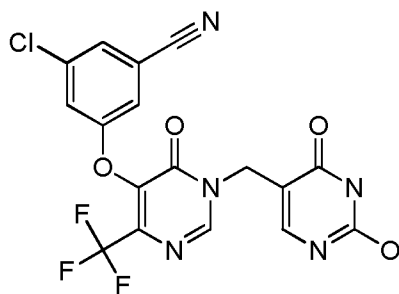
Urmând metode similare celor din Etapele 3 și 4 pentru Exemplul 13 și utilizând o pirimidinonă potrivită, în loc de 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril, se prepară compusul din titlu.

SM (ESI) m/z 395, 396 (M+H)⁺

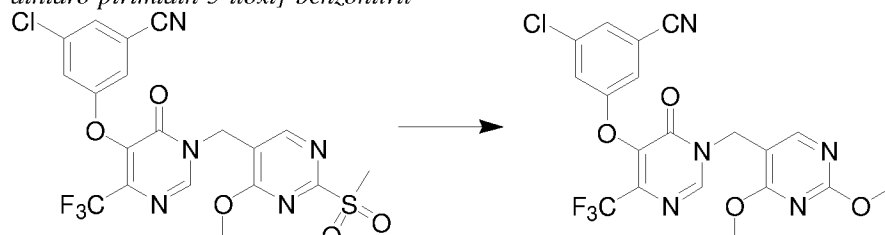
¹H RMN (DSMO-*d*₆, 500 MHz) δ 12.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 6.88 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.06-0.83 (m, 4H).

35

Exemplul 135: 3-clor-5-((1-((2-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapă 1: 3-Clor-5-[1-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilmetil)-6-oxo-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitril



5 La o soluție de 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg, 0.38 mmol) în THF (10 ml) se adaugă NaOMe (150 mg, 2.7 mmol) la temperatura camerei. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1.5 ore. Apoi reacția se stinge cu apă, se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1.5) ca eluent), se obține 3-Clor-5-[1-(2,4-dimetoxi -pirimidin-5-ilmetil)-6-oxo-4-trifluormetil-1,6-

10 dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitril (45 mg).

SM (ESI) m/z 468, 470 ($M+H$)⁺

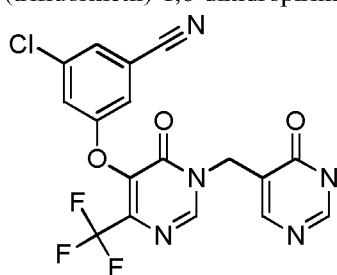
15 Compusul din titlu se prepară ulterior utilizând compusul intermediar de mai sus și urmând o metodă similară celei din Etapa 3 pentru Exemplul 7.

¹H RMN: (DSMO-*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).

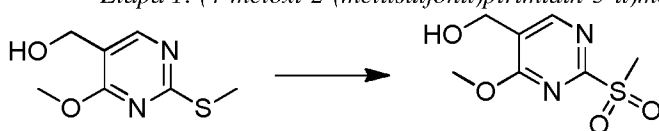
SM (ESI) m/z 440, 442 ($M+H$)⁺

20

Exemplul 136: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapă 1: (4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metanol



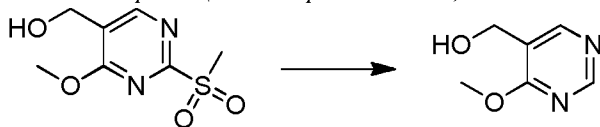
25

La o soluție agitată de (4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (1.0 g, 5.35 mmol) în 30 ml de diclormetan uscat se adaugă m-CPBA (2.8 g, 16.04 mmol). Amestecul se agită timp de 20 ore la temperatura camerei, se diluează cu diclormetan, se spală cu NaOH (0.5 N, 50 ml), apă și Na₂SO₃ apos, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin CSS preparativă (acetat de etil ca eluent), se obține (4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metanol (240 mg).

30

SM (ESI) m/z 219 ($M+H$)⁺

Etapa 2: (4-metoxipirimidin-5-il)metanol



La o soluție de (4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metanol (174 mg, 0.79 mmol) în 10 ml de etanol uscat se adaugă NaBH_4 (61 mg, 1.59 mmol) și amestecul se agită timp de 50 min la temperatura camerei. Amestecul se stinge cu apă, se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (acetat de etil ca eluent), se obține (4-metoxipirimidin-5-il)metanol (60 mg).

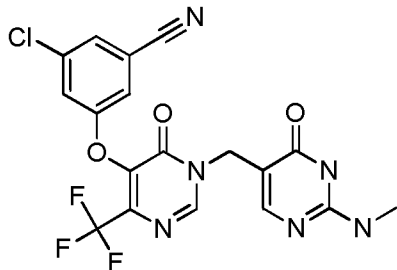
SM (ESI) m/z 141 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Compusul din titlu ulterior se prepară din compusul intermediar de mai sus, (4-metoxipirimidin-5-il)metanol, urmând metode similare celor din Etapele 2 și 3 pentru Exemplul 4.

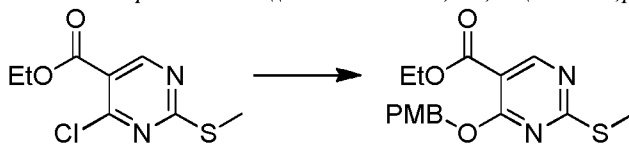
$^1\text{HRMN}$ ($\text{DSMO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.87 (s, 2H).

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

Exemplul 137: 3-clor-5-((1-((2-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



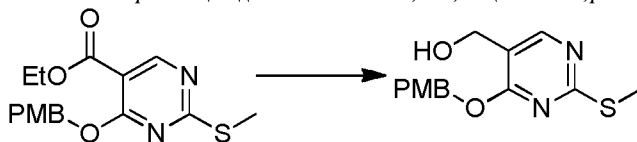
Etapa 1: etil 4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilat



La o soluție de etil 4-clor-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilat (40 g, 172 mmol) în THF (600 ml) se adaugă PMBONa (545 g, 343 mmol) în porții. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Amestecul se stinge cu apă (500 ml) și se extrage cu acetat de etil (500 ml $\times$ 2). Stratul organic se spală cu apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și filtratul se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol: acetat de etil (10:1 până la 5:1) ca eluent), se obține etil 4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilat (20 g).

SM (ESI) m/z 335 ($\text{M}+\text{H}^+$)

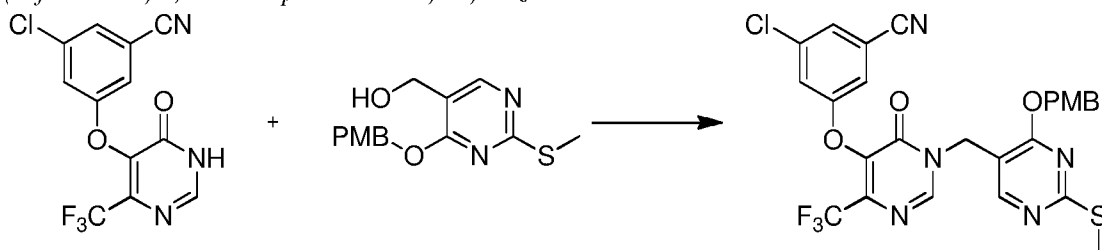
Etapa 2: (4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol



La o soluție de etil 4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilat (21 g, 62.7 mmol) în THF (500 ml) se adaugă LiAlH_4 (7.14 g, 188 mmol) în porții la -40°C . Amestecul format se agită timp de 45 min, se stinge cu apă (10 ml) și se extrage cu acetat de etil (500 ml). Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 2:1) ca eluent), se obține (4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (7.5 g).

SM (ESI) m/z 293 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Etapa 3: 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil) -6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

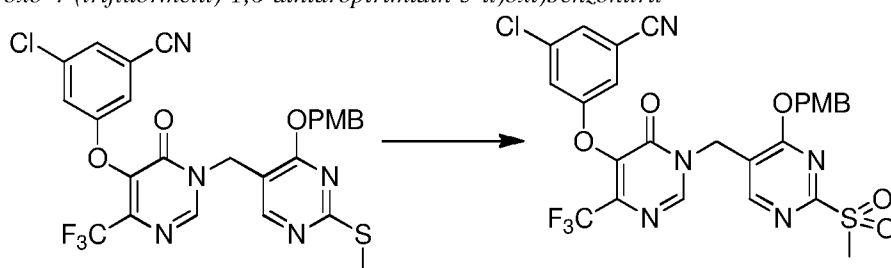


5

La o soluție de 4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin -5-il)metanol (4.0 g, 14.4 mmol), 3-clor-5-(6-oxo-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi)-benzonitril (descriș în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (5.0 g, 15.9 mmol) și trifenilfosfină (7.5 g, 28.8 mmol) în 150 ml de diclormetan anhidru se adaugă DEAD (5.0 g, 28.8 mmol) la -40°C sub o atmosferă de azot. Amestecul format se agită timp de 2 ore la temperatura camerei și apoi se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol: acetat de etil (10:1 până la 5:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (8.8 g), care se utilizează fără purificare ulterioară.

15 SM (ESI) m/z 590, 592 (M+H)⁺

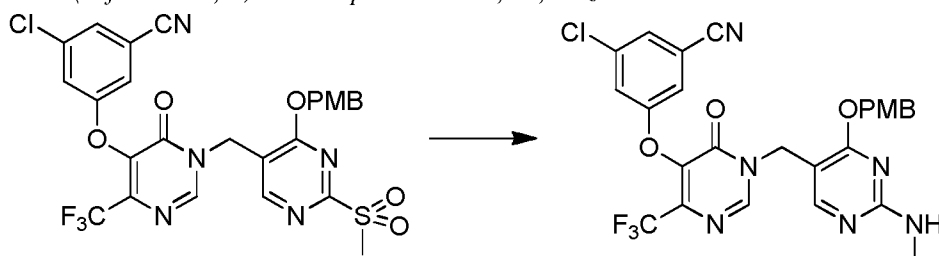
Etapa 4: 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



20 La o soluție de 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il) metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (4.0 g, 6.78 mmol) în 100 ml of diclormetan se adaugă m-CPBA (3.5 g, 20.3 mmol). Amestecul se agită timp de 5 ore la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu diclormetan, se spală cu NaOH (0.5 N, 100 ml), apă, Na₂SO₃ apos și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (3.0 g).

25 SM (ESI) m/z 622, 624 (M+H)⁺

Etapa 5: 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil) -6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

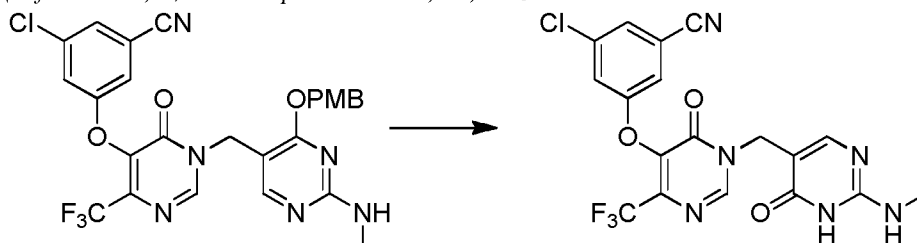


35 La o soluție de 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg, 0.32 mmol) în THF (5 ml) se adaugă 2M MeNH₂ în metanol (0.7 ml, 1.28 mmol) la temperatura camerei și amestecul se agită la temperatura camerei timp de 36 ore. Amestecul se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:1) ca eluent), se obține 3-

clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (70 mg).

SM (ESI) m/z 573, 575 (M+H)⁺

- 5 *Etapă 6: 3-clor-5-((1-((2-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*



- 10 La o soluție de 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (50 mg, 0.08 mmol) într-un amestec de solvent de acetonitril (15 ml) și H₂O (7 ml) se adaugă CAN (143 mg, 0.26 mmol) la temperatura camerei. Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 48 ore. Amestecul se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((2-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-

- 15 ¹H RMN (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).

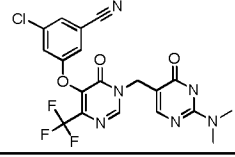
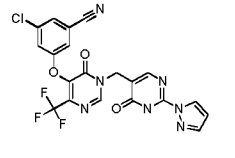
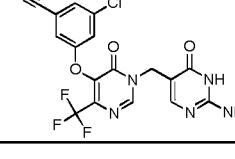
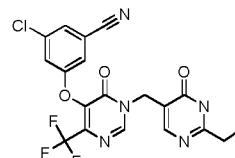
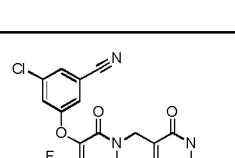
SM (ESI) m/z 453, 455 (M+H)⁺

- 20 Urmand metode similare celor din Etapele 1-5 pentru Exemplul 137 și utilizând metoxid de sodiu în metanol în Etapa 1, în loc de PMBONa în THF, de asemenea, următorul compus se sintetizează și se caracterizează cum se indică în tabelul care urmează.

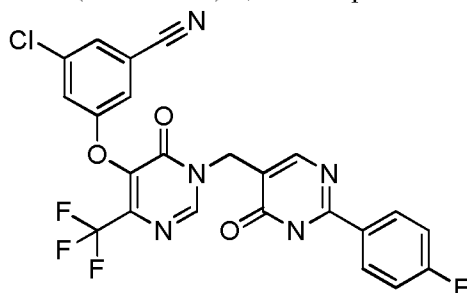
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
138		3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 467, 469 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).

- 25 Pornind de la 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril, se prepară Exemplele 139-145, prezentate în tabelul care urmează, utilizând metode similare celor din Etapele 5 și 6 pentru Exemplul 137.

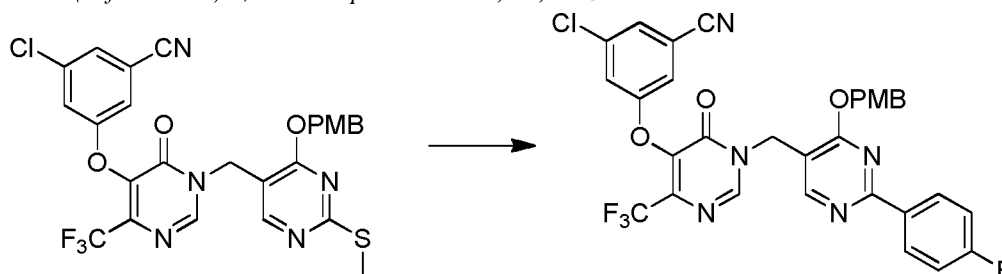
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
139		3-Clor-5-{6-oxo-1-[6-oxo-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil]-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi}-benzonitril	SM (ESI) m/z 522, 524 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ 13.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.02 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.84 (s, 2H).
140		3-Clor-5-{1-[2-(4-fluor-fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil]-6-oxo-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi}-benzonitril	SM (ESI) m/z 536, 538 ¹ H RMN: (DSMO- <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).

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
141		3-Clor-5-[1-(2-dimetilamino-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 467, 469 ¹ H RMN: (DSMO- <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-Clor-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-pirazol-1-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil]-4-(trifluormetil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 490, 492 ¹ H RMN: (DSMO- <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).
143		3-((1-((2-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 439, 441 ¹ H RMN: (DSMO- <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-clor-5-((1-((2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 452, 454 ¹ H RMN: (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-clor-5-((1-((2-Ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 464, 466 ¹ H RMN: (DSMO- <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).

Exemplul 146: 3-clor-5-((1-((2-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



5 Etapa 1: 3-clor-5-((1-((2-(4-fluorfenil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



10 Un amestec de 3-clor-5-((1-((4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg, 0.33 mmol), acid (4-fluorfenil)boric (50 mg, 0.33 mmol), CuTC (129 mg, 0.67 mmol) și Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.03 mmol)

în THF (20 ml) se agită timp de 2 ore la 90°C sub o atmosferă de azot. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă și se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((1-((2-(4-fluorfenil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (120 mg).

SM (ESI) m/z 638, 640 (M+H)⁺

Compusul din titlu ulterior se prepară din compusul intermediar de mai sus urmând o metodă similară celei din Etapa 6 pentru Exemplul 137.

¹HRMN (DSMO-*d*6, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.08-8.11 (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).

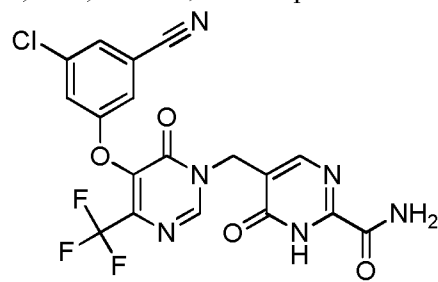
SM (ESI) m/z 518, 520 (M+H)⁺

Prin substituirea acidului boric potrivit in Etapa 1, Exemplele 147 – 153, prezentate in tabelul care urmează se prepară prin metodă similară celei pentru Exemplul 146

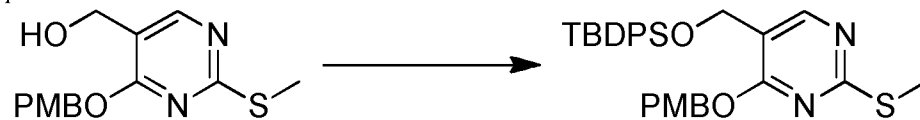
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
147		3-clor-5-((1-((2-(2-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 518, 520 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.29-7.36 (m, 2H), 4.91 (s, 2H).
148		3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-(1H-pirazol-5-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 490, 492 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 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-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 500, 502 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 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, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 3H), 4.92 (s, 2H).
150		3-clor-5-((1-((2-(3-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 518, 520 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0 Hz, 14.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H).
151		3-clor-5-((1-((2-(4-clorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 534, 536 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H).
152		3-clor-5-((1-((2-(6-clorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 535, 537 ¹ H RMN: (DSMO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 3H), 4.94 (s, 2H).

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
			2H).
153		3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 584, 586 ¹ H RMN: (DSMO- <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).

Exemplul 154: 5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxamidă



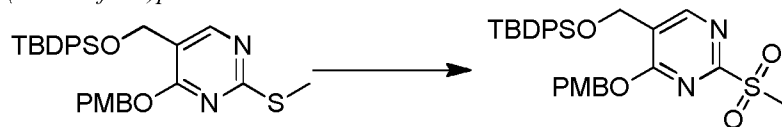
5 Etapa 1: 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidină



10 Un amestec de 4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (4.33 g, 14.8 mol), TBDPSCI (4.47 g, 16.3 mol) și imidazol (2.02 g, 29.7 mol) în THF (450 ml) se agită la 20°C timp de 2 ore. Amestecul de reacție se stinge cu 100 ml of H₂O și se extrage cu acetat de etil (200 ml ?3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidină (8 g), care se utilizează fără purificare ulterioară.

SM (ESI) *m/z* 531 (M+H)⁺.

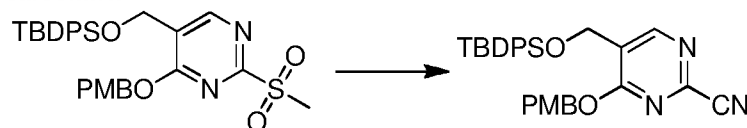
15 Etapa 2: 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidină



20 Un amestec de 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidină (3 g, 5.65 mmol) și m-CPBA (3.90 g, 22.6 mmol) în diclormetan (10 ml) se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. După finalizarea reacției amestecul se stinge cu 100 ml de Na₂SO₃ și se extrage cu diclormetan (20 ml ?3). Extractele organice combinate se spală cu soluție de NaHCO₃, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul dezirabil 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidină (2.95 g).

SM (ESI) *m/z* 563 (M+H)⁺

Etapa 3: 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carbonitril



30 La o soluție de 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidină (2.95 g, 5.24 mmol) în DMSO (50 ml) se adaugă KCN (0.37 g, 5.76

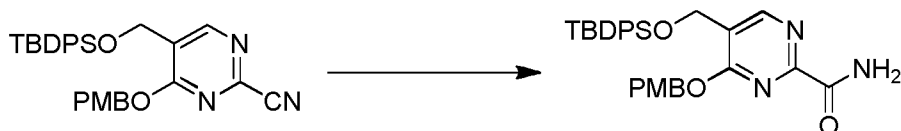
mmol). Apoi amestecul se agită la 60°C timp de 16 ore. După răcire amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Extractele organice combinate se spală cu soluție de NaHCO₃, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (5:1 până la 3:1) ca eluent), se

5 obține 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carbonitril (1.95 g).

¹H RMN (CDCl₃, 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).

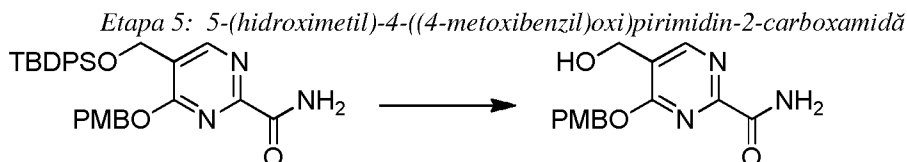
SM (ESI) *m/z* 510 (M+H)⁺

10 Etapa 4: 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carboxamidă



La o soluție de 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carbonitril (0.3 g, 0.59 mmol) în THF/H₂O (3 ml /3 ml) se adaugă H₂O₂ (30 % din greutate în H₂O) (106 mg, 2.94 mmol) și NaOH (71 mg, 1.76 mmol). Apoi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 3 ore. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil (100 ml × 3). Extractele organice combinate se spală cu soluție de Na₂SO₃, se usucă deasupra sulfatului de magneziu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul dezirabil 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carboxamidă (280 mg).

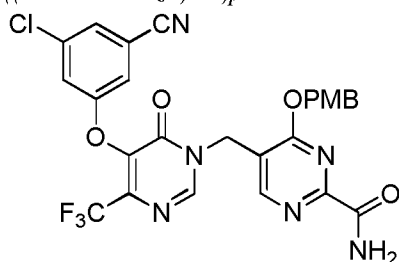
20 SM (ESI) *m/z* 528 (M+H)⁺.



La o soluție de 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carboxamidă (0.28 g, 0.53 mmol) în THF (5 ml) se adaugă TBAF (0.69 g, 2.65 mmol). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. După finalizarea reacției, soluția se diluează cu acetat de etil (50 ml). Stratul organic se spală cu HCl diluat, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 5-(hidroximetil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carboxamidă (96 mg).

30 SM (ESI) *m/z* 290 (M+H)⁺.

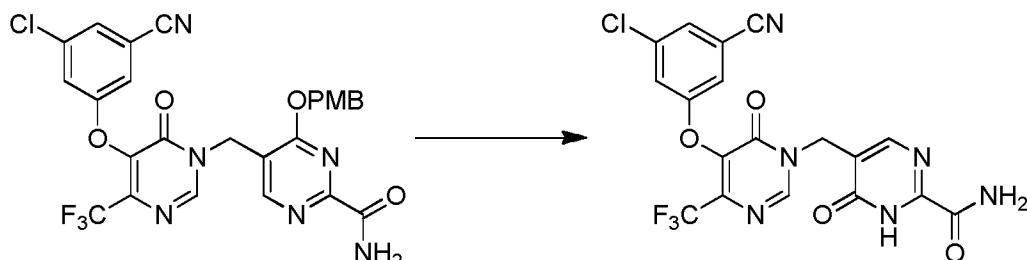
Etapa 6: 5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carboxamidă



35 Compusul intermediar de mai sus se prepară din 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidină urmând o metodă similară celei din Etapa 2 pentru Exemplul 4.

SM (ESI) *m/z* 587, 589 (M+H)⁺

40 Etapa 7: 5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxamidă

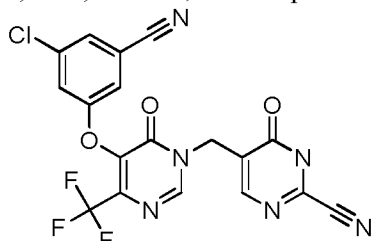


La o soluție de 5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carboxamidă (120 mg, 0.20 mmol) în 1,4-dioxan (2 ml) se adaugă HCl/metanol (2 ml, 4 M). Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. Solventul se elimină sub presiune redusă. Reziduu se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul dezirabil 5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxamidă (37 mg).

¹HRMN (DSMO-*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).

SM (ESI) *m/z* 467, 469 (M+H)⁺

Exemplul 155: 5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carbonitril



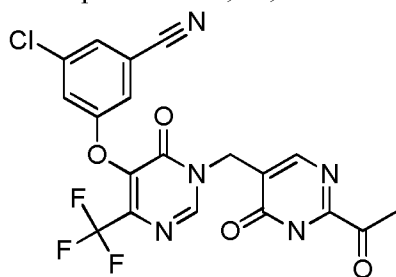
Compusul din titlu se prepară din 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-2-carbonitril (Etapa 3 pentru Exemplul 154) utilizand metode similare celor din Etapele 5-7 pentru Exemplul 154.

SM (ESI) *m/z* 449, 451 (M+H)⁺

¹H RMN: (DSMO-*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).

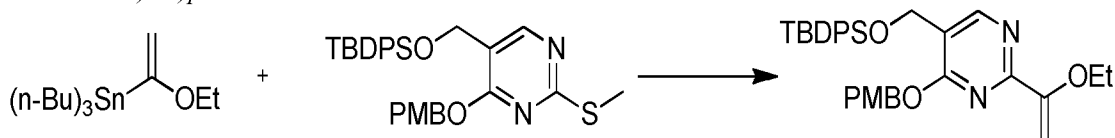
Exemplul 156:

3-((1-((2-acetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril



Etapa 1: metoxibenzil)oxi)pirimidină

5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1-etoxivinil)-4-((4-

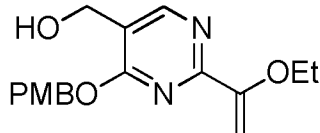


La o soluție de 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)-2-(metiltio)pirimidină (1 g, 1.89 mmol), tributil(1-etoxivinil)stanan (1.5 g, 4.15 mmol) și CuBr.Me₂S (0.87 g, 4.15 mmol) în THF (15 ml) se adaugă Pd(PPh₃)₄ (0.22 g, 0.19 mmol). Amestecul se agită

în reflux timp de 16 ore sub o atmosferă de azot. După răcire, la amestec se adaugă apă (10 ml) și se extrage cu acetat de etil (10 ml × 3). Extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică pe coloană de silica gel (eter de petrol/acetat de etil (10:1) ca eluent), se obține 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidină (0.63 g) sub formă de o substanță solidă galben pală.

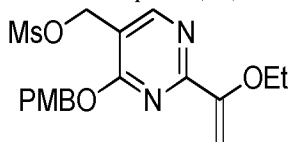
SM (ESI) m/z 528 (M+H)⁺.

Etapă 2: (2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-5-il)metanol



Compusul intermediar de mai sus se prepară din 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidină printr-o metodă similară celei din Etapa 5 pentru Exemplul 154.

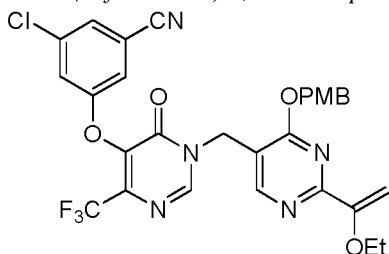
Etapă 3: (2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-5-il)metil metansulfonat



Compusul intermediar de mai sus se prepară din (2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-5-il) metanol printr-o metodă similară celei din Etapa 1 pentru Exemplul 2.

SM (ESI) m/z 275 (M+H)⁺

Etapă 4: 3-clor-5-((1-((2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Compusul intermediar de mai sus se prepară din (2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-5-il)metilmetansulfonat printr-o metodă similară celei din Etapa 2 pentru Exemplul 2.

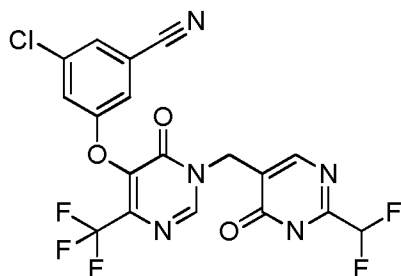
SM (ESI) m/z 614, 616 (M+H)⁺

Compusul din titlu se prepară din 3-clor-5-((1-((2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibenzil)oxi)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril printr-o metodă similară celei din Etapa 7 pentru Exemplul 154.

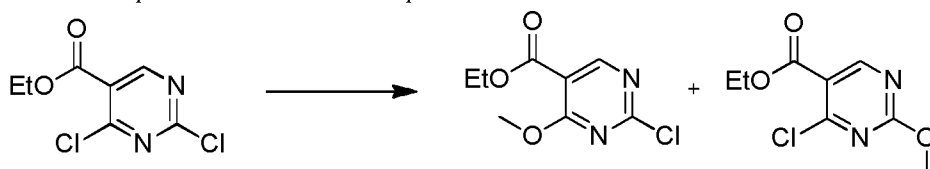
¹HRMN (DSMO-*d*₆, 400MHz) δ 8.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).

SM (ESI): m/z 466, 468 (M+H)⁺

Exemplul 157: 3-clor-5-((1-((2-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



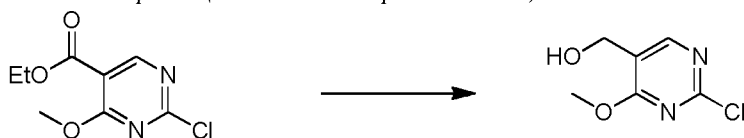
Etapă 1: etil 2-clor-4-metoxipirimidin-5-carboxilat



Un amestec de etil 2,4-diclorpirimidin-5-carboxilat (20 g, 91 mmol) și MeONa (9.8 g, 182 mmol) în metanol (200 ml) se agită la temperatura camerei timp de 2 ore. După finalizare amestecul se concentrează sub presiune redusă și apoi se adaugă 200 ml de apă. Produsul se extrage cu acetat de etil (100 ml ? 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (100:1 până la 20:1) ca eluent), se obține un amestec 1:1 de etil 2-clor-4-metoxipirimidin-5-carboxilat și etil 4-clor-2-metoxipirimidin-5-carboxilat (12 g).

SM (ESI) m/z 217, 219 (M+H)⁺

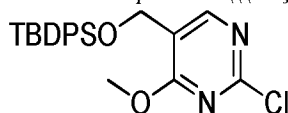
Etapă 2: (2-clor-4-metoxipirimidin-5-il)metanol



La o soluție de etil 2-clor-4-metoxipirimidin-5-carboxilat și etil 4-clor-2-metoxipirimidin-5-carboxilat (6 g, 27.8 mmol) în THF (60 ml) se adaugă DIBAL-H (55 mmol, 55 ml, 1.0 M) în picături la -78°C sub o atmosferă de azot. Amestecul se agită la -78°C timp de 30 min. Temperatura se ridică până la temperatura camerei și agitarea se continue timp de încă 4 ore. Soluția se stinge cu carbonat de potasiu apos (150 ml) și se extrage cu acetat de etil (300 ml ? 3). Extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (10:1 până la 2:1) ca eluent), se obține (2-clor-4-metoxipirimidin-5-il)metanol (1.8 g).

SM (ESI) m/z 175, 177 (M+H)⁺

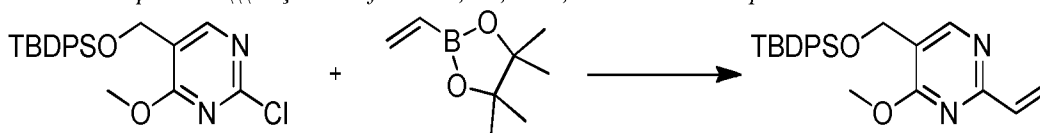
Etapă 3: 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-clor-4-metoxipirimidină



Compusul intermediar de mai sus se prepară din (2-clor-4-metoxipirimidin-5-il)metanol urmând o metodă similară celei din Etapa 1 pentru Exemplul 154.

SM (ESI) m/z 413, 415 (M+H)⁺

Etapă 4: 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxi-2-vinilpirimidină

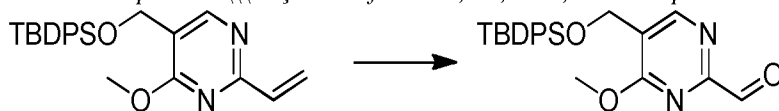


La o soluție de 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-clor-4-metoxipirimidină (1.5 g, 3.64 mmol) în 1,4-dioxan/H₂O (5 ml / 1 ml) se adaugă 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil -1,3,2-dioxaborolan

(0.66 g, 4.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (270 mg, 0.36 mmol) și carbonat de potasiu (1.12 g, 7.28 mmol). Amestecul se agită la 100 °C timp de 4 ore. După răcire amestecul se stinge cu apă (20 ml) și se extrage cu acetat de etil (20 ml × 3). Extractele organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxi-2-vinilpirimidină (1.12 g).

SM (ESI) *m/z* 405 (M+H)⁺

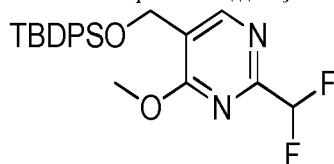
Etapă 5: 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxipirimidin-2-carbaldehidă



O soluție de 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxi-2-vinilpirimidină (2.63 g, 6.51 mmol) în diclormetan/metanol (120 ml /40 ml) se barbotează cu O₃ (gas) la -78 °C. După ce soluția devine albastră, amestecul se agită la această temperatură timp de 10 min. Se barbotează cu N₂ până la degazarea O₃. Amestecul se stinge prin adăugarea Me₂S și amestecul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (100:1 până la 10:1) ca eluent), se obține 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxipirimidin-2-carbaldehidă (1.8 g).

SM (ESI) *m/z* 407 (M+H)⁺

Etapă 6: 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(difluormetil)-4-metoxipirimidină



Compusul intermediar de mai sus se prepară din 5-(((terț-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxipirimidin-2-carbaldehidă urmând o metodă similară celei din Etapa 9 pentru Exemplul 144.

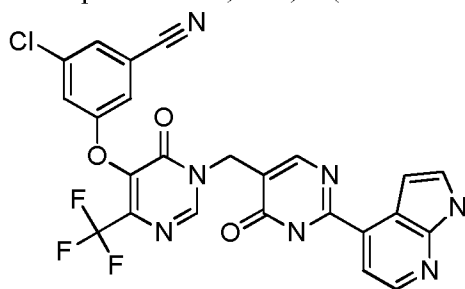
SM (ESI) *m/z* 429 (M+H)⁺

Compusul din titlu ulterior se prepară din compusul intermediar de mai sus utilizând metode similare celor din Etapa 5 pentru Exemplul 154, apoi din Etapele 1-2 pentru Exemplul 2 și Etapa 10 pentru Exemplul 128.

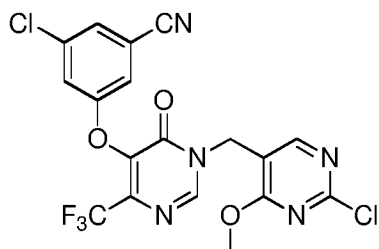
¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.71 (t, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H).

SM (ESI) *m/z* 474, 476 (M+H)⁺

Exemplul 158: 3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



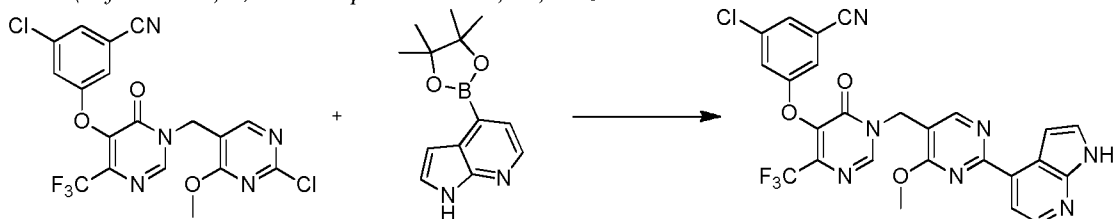
Etapă 1: 3-clor-5-((1-((2-clor-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Compusul intermediar de mai sus se prepară din (2-clor-4-metoxipirimidin-5-il)metanol și 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril, conform metodei din Etapa 2 pentru Exemplul 5.

5 SM (ESI) m/z 472, 473, 474 ($M+H$)⁺

Etapa 2: 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



10

La o soluție de 3-clor-5-((1-((2-clor-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (155 mg, 0.328 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridină (88 mg, 0.361 mmol) și carbonat de potasiu (91 mg, 0.657 mmol) în 1,4-dioxan/H₂O (6.3 ml, V/V = 20:1) se adaugă Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0.033 mmol). Amestecul se agită la 100°C timp de 1 oră sub o atmosferă de azot. După răcire la amestec se adaugă apă (10 ml) și se extrage cu acetat de etil (10 ml × 3). Extractele organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (181 mg).

20

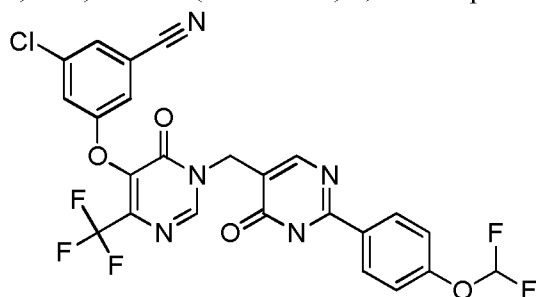
SM (ESI) m/z 554, 556 ($M+H$)⁺

Compusul intermediar de mai sus se utilizează la prepararea Compusului din titlu urmând o metodă similară celei din Etapa 3 pentru Exemplul 7.

25 ¹H RMN (DSMO-*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).

SM (ESI): m/z 540, 542 ($M+H$)⁺

30 Exemplul 159: 3-clor-5-((1-((2-(4-(difluormetoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

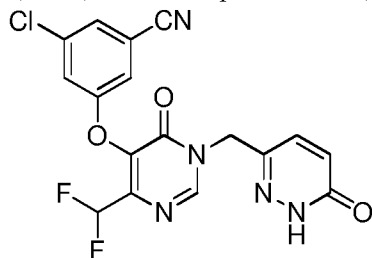


Compusul din titlu se prepară analogic Exemplului 158

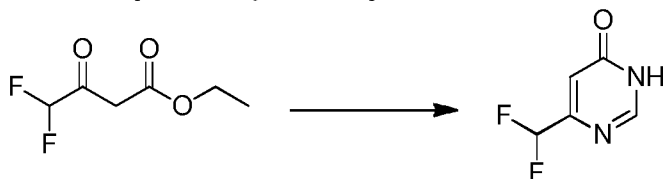
SM (ESI) m/z 566, 568

35 ¹H RMN: (DSMO-*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).

Exemplul 160: 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

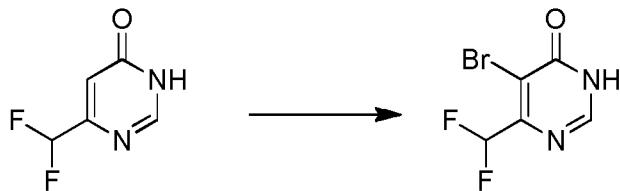


5 *Etapa 1: 6-(difluormetil)pirimidin-4(3H)-onă*



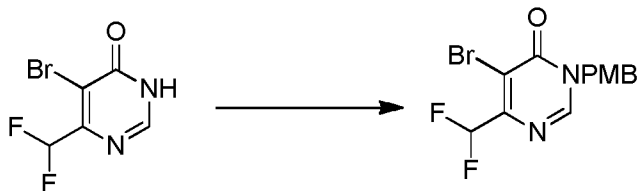
10 Un amestec de sodiu (2.91 g, 126.5 mmol) în metanol (70 ml) se agită la temperatura camerei timp de 30 min, apoi se adaugă acetat de formamidină (6.3 g, 60 mmol) și etil 4,4-difluor-3-oxobutanoat (5.0 g, 30.1 mmol). Amestecul se agită la 80°C timp de 4 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul se acidulează cu HCl până la pH = 6 și se extrage cu acetat de etil (200 ml × 5). Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 6-(difluormetil)pirimidin-4(3H)-onă (4.0 g).
SM (ESI): m/z 147 (M+H)⁺

15 *Etapa 2: 6-(difluormetil)pirimidin-4(3H)-onă*



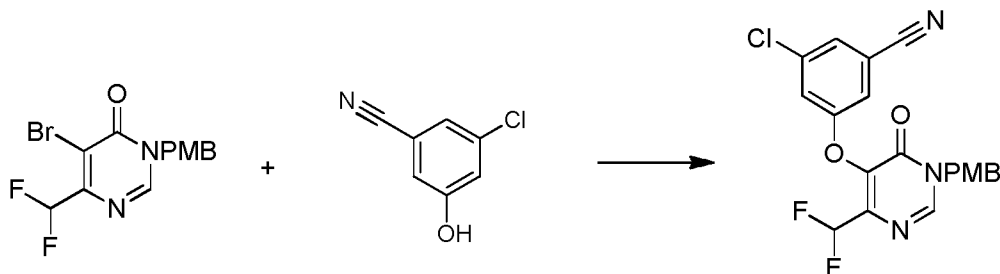
20 La un amestec de compus 6-(difluormetil)pirimidin-4(3H)-onă (2.0 g, 13.7 mmol) și AcOK (4.0 g, 41.4 mmol) în acid acetic (20 ml), se adaugă Br₂ (3.3 g, 20.5 mmol) sub atmosferă de azot. Amestecul format se agită la 80°C timp de 4 ore. Apoi amestecul se toarnă în apă cu gheață și precipitatul se colectează prin filtrare, se obține 5-brom-6-(difluormetil)pirimidin-4(3H)-onă (1.1 g).
SM (ESI): m/z 225, 227 (M+H)⁺

Etapa 3: 5-brom-6-(difluormetil)-3-(4-metoxibenzil)pirimidin-4(3H)-onă



25 Un amestec de 5-brom-6-(difluormetil)pirimidin-4(3H)-onă (1.01 g, 4.49 mmol), PMBCl (735 mg, 4.71 mmol), carbonat de potasiu (1.24 g, 8.98 mmol) în DMF (10 ml) se agită la temperatura camerei timp de 4 ore sub o atmosferă de azot. Se adaugă 15 ml de apă și precipitatul se colectează prin filtrare, se obține 5-brom-6-(difluormetil)-3-(4-metoxibenzil) pirimidin-4(3H)-onă (700 mg).
SM (ESI): m/z 345, 347 (M+H)⁺

Etapa 4: 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Un amestec de 3-clor-5-hidroxibenzonitril (1.57 g, 11.6 mmol), 5-brom-6-(difluormetil)-3-(4-metoxibenzil)pirimidin-4(3H)-onă (2.0 g, 5.81 mmol) și t-BuOK (1.43 g, 12.8 mmol) în NMP (10 ml) se agită la 120°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu 20 ml de apă și se extrage cu acetat de etil (100 ml ?3). Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Apoi se adaugă metanol (10 ml) și precipitatul se colectează prin filtrare, se obține 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.0 g).

SM (ESI): m/z 418, 420 (M+H)⁺

Etapă 5: 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



O soluție de compus 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (400 mg, 0.96 mmol) în TFA (5 ml) se agită sub iradiere cu microunde la 100°C timp de 10 min. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă. Apoi se adaugă metanol (10 ml) și precipitatul se colectează prin filtrare până la formarea 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilului (270 mg).

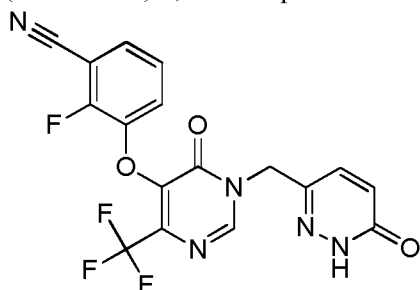
SM (ESI): m/z 298, 300 (M+H)⁺

Compusul din titlu se prepară din compusul intermediar de mai sus, urmând metode similare celor din Etapele 2 și 3 pentru Exemplul 7.

¹H RMN (DSMO-*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).

SM (ESI) m/z 406, 408 (M+H)⁺

Exemplul 161: 2-fluor-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

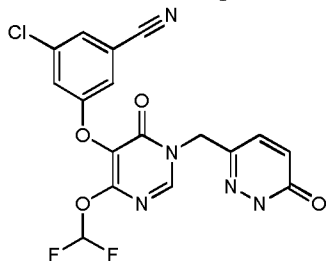


Compusul din titlu se prepară printr-o metodă similară celei pentru Exemplul 161 prin înlocuirea 3-clor-5-hidroxibenzonitrilului cu 2-fluor-3-hidroxibenzonitril în Etapa 4.

¹H RMN: (DSMO-*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).

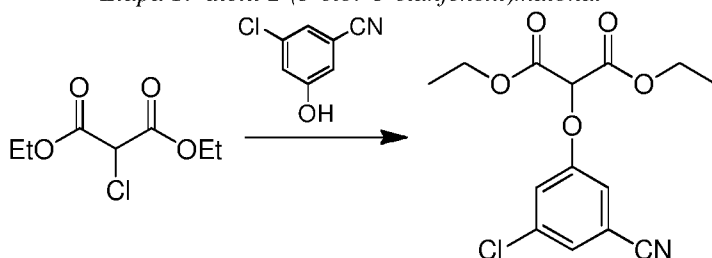
SM (ESI) m/z 408 (M+H)⁺

Exemplul 162: 3-clor-5-(4-(difluormetoxi)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril



5

Etapa 1: dietil 2-(3-clor-5-cianfenoxi)malonat

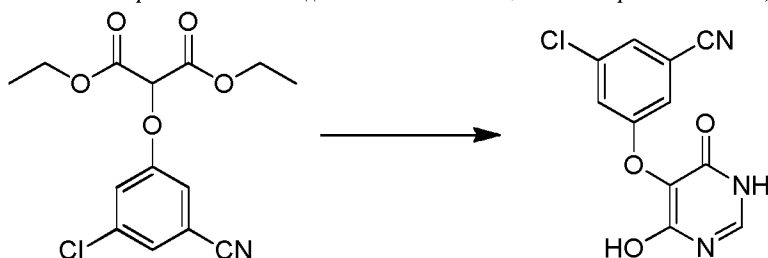


10

La o soluție de 3-clor-5-hidroxibenzonitril (14 g, 72 mmol) în acetona (150 ml) se adaugă carbonat de potasiu (18 g, 130 mmol) și dietil 2-clormalonat (10 g, 65 mmol). Amestecul se încălzește la 80°C timp de 2 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă până la eliminarea majorității acetonei, se diluează cu apă, se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține dietil 2-(3-clor-5-cianfenoxi)malonat (20 g), care se utilizează fără purificare ulterioară.

15

Etapa 2: 3-clor-5-((4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



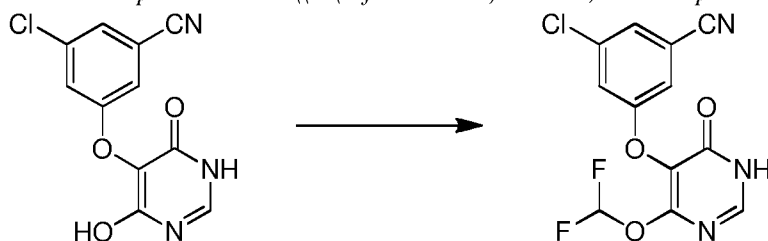
20

La o soluție de acetat de formamidină (13.4 g, 128 mmol) în metanol (300 ml) se adaugă MeONa (13.9 g, 256 mmol). Peste 5 min se adaugă dietil 2-(3-clor-5-cianfenoxi)malonat (20 g, 64 mmol). Amestecul format se încălzește la 80°C timp de 1 oră. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul dizolvat în apă se acidulează până la pH = 5 și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (2.4 g).

25

SM (ESI) m/z 264, 266 (M+H)⁺

Etapa 3: 3-clor-5-((4-(difluormetoxi)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de 3-clor-5-((4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.4 g, 5.31 mmol) în DMF (20 ml) se adaugă carbonat de potasiu (18.4 g, 132 mmol), apoi se adaugă 2-clor-2, 2-difluoracetat de sodiu (1.62 g, 10.6 mmol). Amestecul se agită la 80°C timp de 2 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă, apoi se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (1:2) ca eluent), se obține 3-clor-5-((4-(difluormetoxi)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (500 mg).

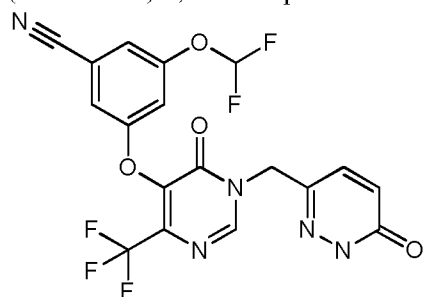
SM (ESI) m/z 314, 316 (M+H)⁺

Urmand metode similare celor din Etapele 2 și 3 pentru Exemplul 7 și folosind 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril în locul 2,5-diclor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilului, se obține Compusul din titlu.

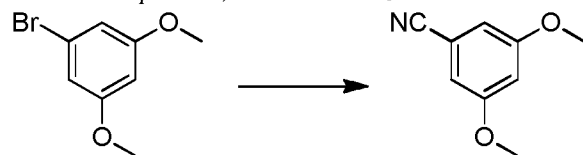
¹H RMN: (DSMO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.96 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.08 (s, 2H).

SM (ESI) m/z 422 (M+H)⁺

Exemplul 163: 3-(difluormetoxi)-5-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril



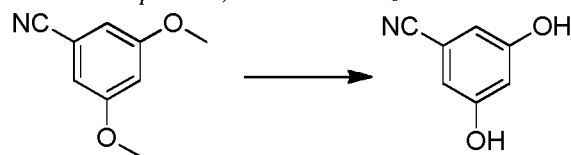
Etapa 1: 3,5-dimetoxibenzonitril



Un amestec de 1-brom-3,5-dimetoxibenzen (5 g, 23 mmol) și CuCN (6 g, 67 mmol) în DMF (60 ml) se încălzește condus în reflux (160 ~170°C) timp de 10 ore sub N₂. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu acetat de etil, se toarnă în 10% NH₄OH apos, se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (15:1) ca eluent), se obține 3,5-dimetoxibenzonitril (2.3 g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H).

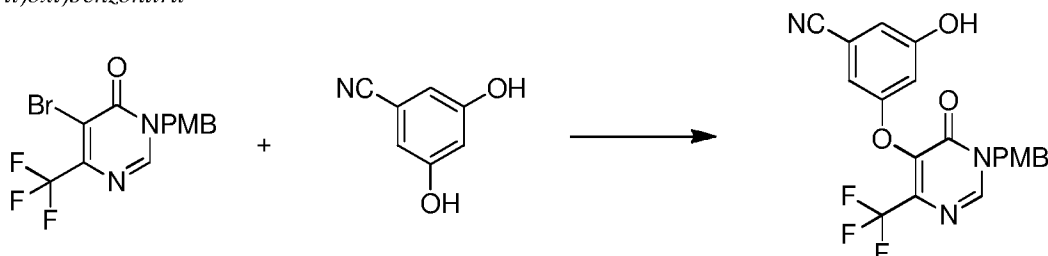
Etapa 2: 3,5-dihidroxibenzonitril



La o soluție de 3,5-dimetoxibenzonitril (2 g, 12.2 mmol) în diclormetan (20 ml) se adaugă lent BBr₃ (15 ml, 1 M, 15 mmol) la -50°C sub N₂. După aditie amestecul se agită la -50°C timp de 2 ore și se agită la temperatura camerei timp de 20 ore. Amestecul se toarnă lent în gheață-apă cu agitare și se extrage cu diclormetan. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține 3,5-dihidroxibenzonitril (1.43 g).

^1H RMN (DSMO- 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).

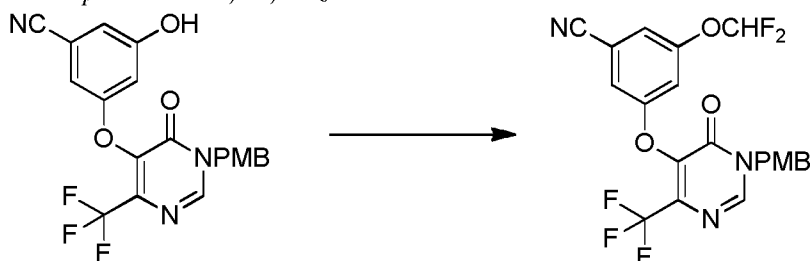
5 *Etapă 3: 3-hidroxi-5-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*



10 O suspensie din 3,5-dihidroxibenzonitril (1.2 g, 8.9 mmol), 5-brom-3-(4-metoxibenzil)-6-(trifluormetil)pirimidin-4(3H)-onă (3 g, 8.2 mmol) și carbonat de potasiu (6 g, 67 mmol) în NMP (40 ml) se agită la 125°C timp de 20 ore sub N_2 . După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (3:1) ca eluent), se obține 3-hidroxi-5-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluor metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.9 g).

15 SM (ESI): m/z 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

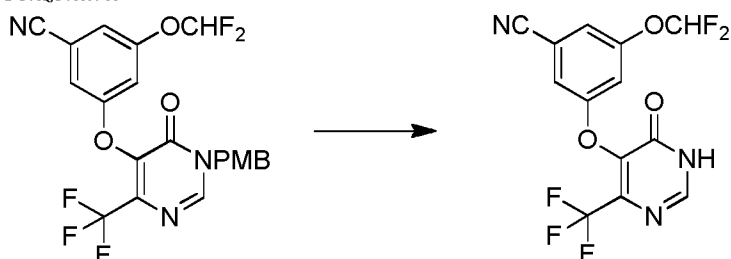
Etapă 4: 3-(difluormetoxi)-5-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



20 O suspensie din 3-hidroxi-5-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.8 g, 4.3 mmol), clordifluoracetat de sodiu (13 g, 85.5 mmol) și carbonat de potasiu (12.5 g, 90.5 mmol) în DMF (90 ml) se agită la 85°C timp de 16 ore sub N_2 . După răcire până la temperatura camerei, amestecul se toarnă în gheață-apă și se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (3:1) ca eluent), se obține 3-(difluormetoxi)-5-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.4 g,).

25 SM (ESI): m/z 468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

30 *Etapă 5: 3-(difluormetoxi)-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*



35 Un amestec de 3-(difluormetoxi)-5-((1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.4 g, 3 mmol) și CAN (8.2 g, 15 mmol) în acetonitril (15 ml)/apă (5 ml) se agită la temperatura camerei timp de 5 ore. Amestecul se diluează cu acetat de etil și se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se

filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană on silica gel (eter de petrol/acetat de etil (2:1), se obține 3-(difluormetoxi)-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (0.67 g.).

SM (ESI): m/z 348 (M+H)⁺

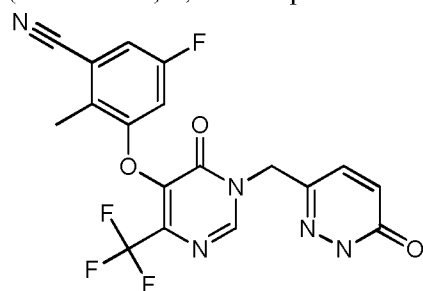
5

Urmând metode similare celor din Etapele 2 și 3 pentru Exemplul 7 și utilizând 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril, în locul 2,5-diclor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilului, se obține compusul din titlu.

¹H RMN (DSMO-*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).

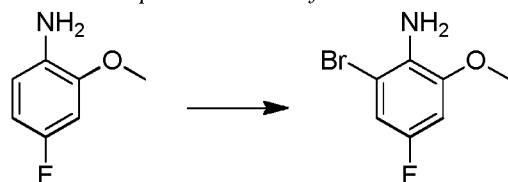
SM (ESI) m/z 456 (M+H)⁺

Exemplul 164: 5-fluor-2-metil-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluor metil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril



15

Etapa 1: 2-brom-4-fluor-6-metoxianilină

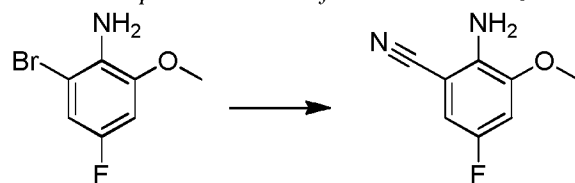


20

La o soluție de 4-fluor-2-metoxianilină (14.4 g, 0.1 mol) în 300 ml de DMF uscată se adaugă NBS (17.8 g, 0.1 mol) în porții mici la 0~5°C sub azot, apoi amestecul format se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se diluează cu apă, se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu apă, o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 2-brom-4-fluor-6-metoxianilină (28 g crude).

25

Etapa 2: 2-amino-5-fluor-3-metoxibenzonitril

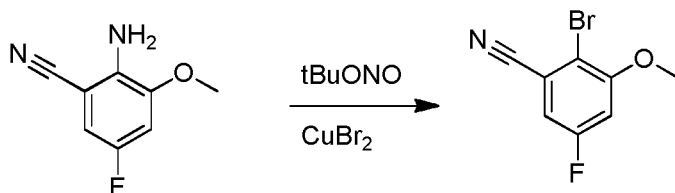


30

Un amestec de 2-brom-4-fluor-6-metoxianilină (28 g, brută, 0.1 mol) și CuCN (17.8 g, 0.2 mol) în 200 ml de DMF se agită la 110°C timp de 2 zile. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se toarnă în apă și se filtrează prin celite. Filtratul se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu apă, o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 2-amino-5-fluor-3-metoxibenzonitril (6.9 g) sub formă de o substanță solidă galbenă.

35

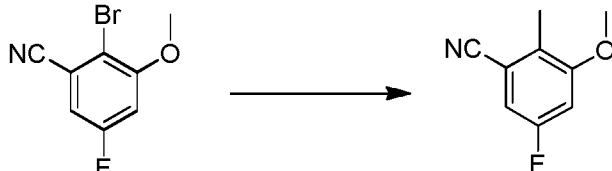
Etapa 3: 2-brom-5-fluor-3-metoxibenzonitril



La o suspensie de 2-amino-5-fluor-3-metoxibenzonitril (6.3 g, 0.038 mol) și CuBr₂ (16.9 g, 0.076 mol) în 150 ml de acetonitril se adaugă tBuONO (7.82 g, 0.076 mol) la temperatura camerei cu azot. După aditie amestecul format se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se stinge cu 200 ml de apă și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol: acetat de etil (20:1) ca eluent), se obține 2-brom-5-fluor-3-metoxibenzonitril (5.8 g).

¹H RMN: (DSMO, 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).

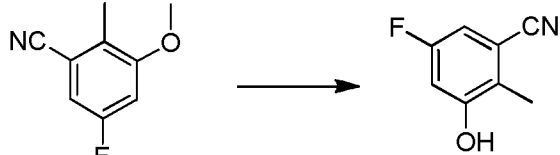
Etapa 4: 5-fluor-3-metoxi-2-metilbenzonitril



Un amestec de 2-brom-5-fluor-3-metoxibenzonitril (2.3 g, 0.01 mmol), MeB(OH)₂ (10.9 g, 0.015 mmol), K₃PO₄ (4.2 g, 0.02 mol), Pd(dppf)Cl₂ (230 mg) în 1,4-dioxan/apă (3:1) se încălzește în reflux peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul de reacție se filtrează și filtratul se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol: acetat de etil (20:1) ca eluent), se obține 5-fluor-3-metoxi-2-metilbenzonitril sub forma unei substanțe solide (1.23 g).

SM (ESI): *m/z* 166 (M+H)⁺

Etapa 5: 5-fluor-3-hidroxi-2-metilbenzonitril



La o soluție de 5-fluor-3-metoxi-2-metilbenzonitril (330 mg, 2 mmol) în 15 ml de diclormetan uscat se adaugă BBr₃ (2 ml, 21 mmol) în picături la -50°C, apoi soluția neagră se încălzește lent până la temperatura camerei și se agită timp de 12 ore. Amestecul se răcește până la 0°C și se stinge cu Na₂CO₃ saturat, se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se spală cu apă, o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie, se obține 5-fluor-3-hidroxi-2-metilbenzonitril (250 mg) sub formă de o substanță solidă.

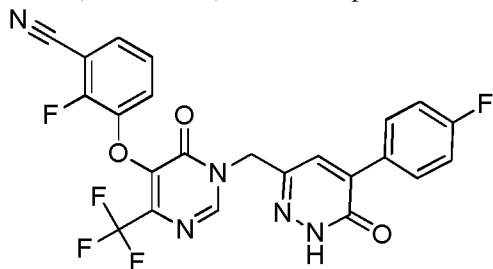
¹H RMN (DSMO-*d*₆, 400 MHz): δ 10.67 (s, 1H), 7.12-6.86 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

Urmând metode similare celor din Etapele 2 și 3 pentru Exemplul 7 și înlocuind 5-fluor-3-hidroxi-2-metilbenzonitril cu 2,5-diclor-3-hidroxibenzonitril, se obține compusul din titlu.

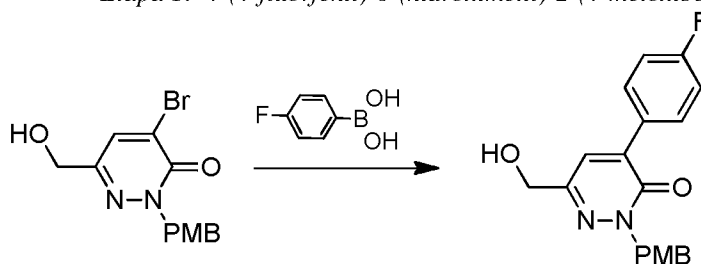
¹H RMN: (DSMO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.99 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.56~7.49 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

SM (ESI) *m/z* 422 (M+H)⁺

Exemplul 165: 2-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



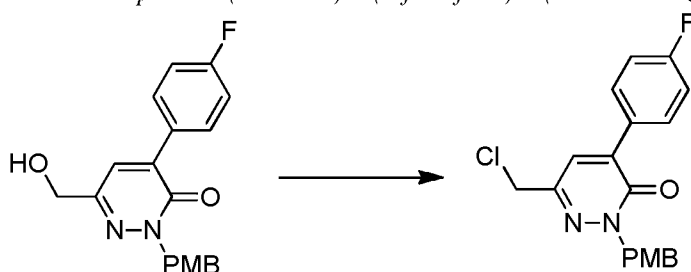
5 *Eta pa 1: 4-(4-fluorfenil)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă*



La o soluție de compus 4-brom-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (4 g, 12.3 mmol) în 1, 4-dioxan (100 ml) și apă (10 ml) se adaugă acid (4-fluorfenil)boric (3.44 g, 24.6 mmol), carbonat de potasiu (3.4 g, 24.6 mmol) și Pd(dppf)Cl₂ (1.8 g, 2.46 mmol). Amestecul format se agită la 100°C timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă, se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține produsul 4-(4-fluorfenil)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (3 g).

15 SM (ESI) m/z 341 (M+H)⁺

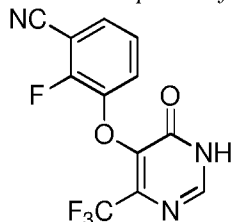
Eta pa 2: 6-(clorometil)-4-(4-fluorfenil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă



La o soluție de compus 4-(4-fluorfenil)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (2.5 g, 7.35 mmol) în diclorometan (40 ml) se adaugă DIPEA (5.70 g, 44.1 mmol) și clorură de metansulfonil (3.37 g, 29.4 mmol). Amestecul se agită la temperatura camerei peste noapte. Amestecul se spală cu apă, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin flash cromatografie (eter de petrol/acetat de etil (10:1) ca eluent), se obține 6-(clorometil)-4-(4-fluorfenil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (2.5 g).

25 SM (ESI) m/z 359, 361 (M+H)⁺

Eta pa 3: 2-fluor-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

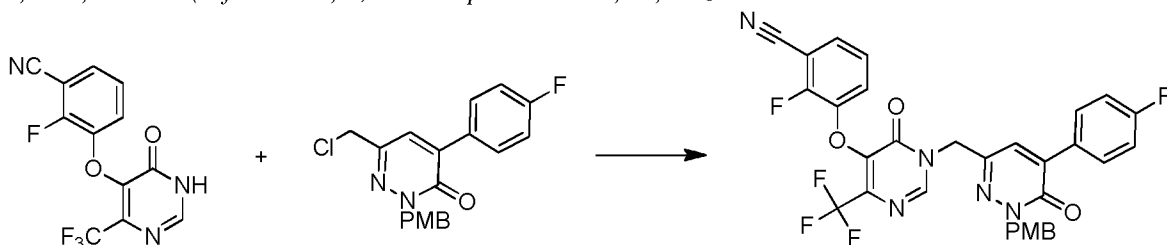


Compusul intermediar de mai sus se prepară din 2-fluor-3-cianfenol și 5-brom-6-(trifluormetil)-4(3H)-pirimidionă într-o manieră similară cu 3-clor-5-(6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilul, cum se descrie în Etapele 5-8 pentru Exemplul 1.

SM (ESI) m/z 420 (M+H)⁺

5

Etapa 4: 2-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

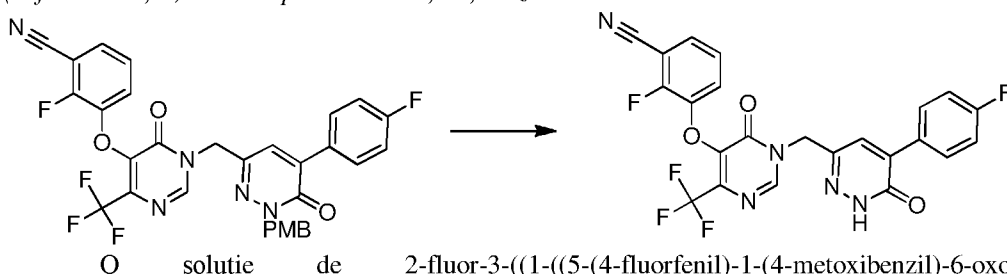


Un amestec de 2-fluor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (100 mg, 0.33 mmol), 6-(clormetil)-4-(4-fluorfenil)-2-(4-metoxibenzil)piridazin-3(2H)-onă (131 mg, 0.37), LiBr (58 mg, 0.66 mmol) și carbonat de potasiu (91 mg, 0.66 mmol) în DMF (8 ml) se agită la 70°C timp de 1 oră. După răcire amestecul se diluează cu apă (15 ml) și se extrage cu acetat de etil (20 ml ?2). Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 2-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (105 mg).

SM (ESI) m/z 622 (M+H)⁺

20

Etapa 5: 2-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



O soluție de 2-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (105 mg, 0.17 mmol) în 2 ml de TFA și 1 ml de TFAA se agită la 120°C timp de 10 min sub iradiere cu microunde. După răcire amestecul se concentrează sub presiune redusă. Rezidulul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 2-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (49 mg).

¹H RMN: (DSMO-*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).

30

SM (ESI) m/z 502 (M+H)⁺

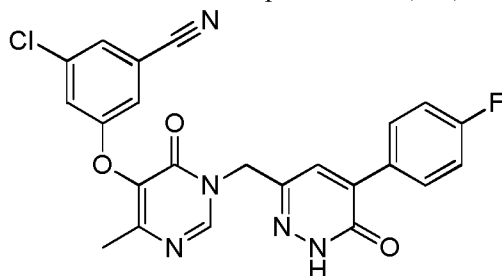
Urmând metode similare celor din Etapele 4 și 5 pentru Exemplul 165 și utilizând pirimidinona potrivită din Exemplele 162, 163 și 164 în locul 2-fluor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilului, se prepară Exemplele 166 – 168 prezentate în tabelul care urmează.

35

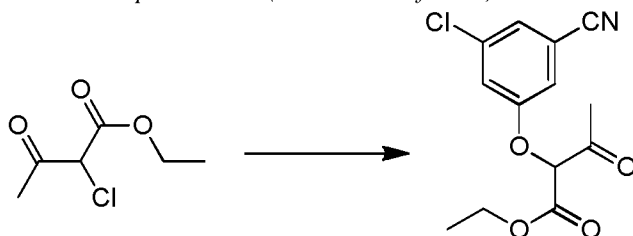
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	SM (M+H) ⁺ / RMN
166		3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-	SM (ESI) m/z 516, 518 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 13.15 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.13 (s, 2H).

		il)oxi)benzonitril	
167		3-(difluoromethoxy)-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) m/z 550 1H RMN (DSMO-d6, 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-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-metilbenzonitril	SM (ESI) m/z 516 1H RMN: (DSMO-d6, 400 MHz) δ 13.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.94~7.90 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (dd, J1=8.2 Hz, J2=2.4 Hz, 1H), 7.36~7.28 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

Exemplul 169: 3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

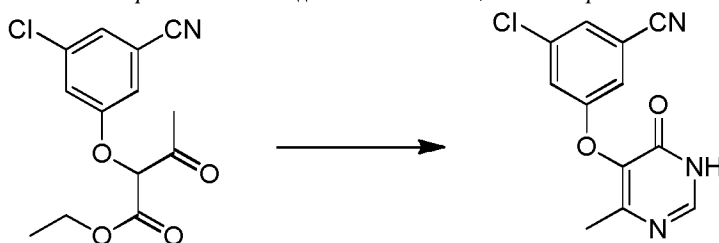


5 Etapa 1: etil 2-(3-clor-5-cianfenoxi)-3-oxobutanoat



10 La o soluție de 3-clor-5-hidroxibenzonitril (15 g, 98 mmol) în DMF (300 ml) se adaugă carbonat de potasiu (27 g, 195 mmol) și etil 2-clor-3-oxobutanoat (17.7 g, 108 mmol). Amestecul se încălzește la 80°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă, se extrage cu acetat de etil. Stratul organic se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține etil 2-(3-clor-5-cianfenoxi)-3-oxobutanoat (20 g), care se utilizează fără purificare ulterioară.

Etapa 2: 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



15 La o soluție de acetat de formamidină (16.3 g, 156 mmol) în metanol (300 ml) se adaugă MeONa (17 g, 312 mmol). Peste 5 min se adaugă etil 2-(3-clor-5-cianfenoxi)-3-oxobutanoat (22 g, 78 mmol). Amestecul se încălzește la 90°C peste noapte. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se dizolvă în apă, se acidulează până la

pH = 5, se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană (eter de petrol/acetat de etil (1:3) ca eluent), se obține 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (5.8 g).

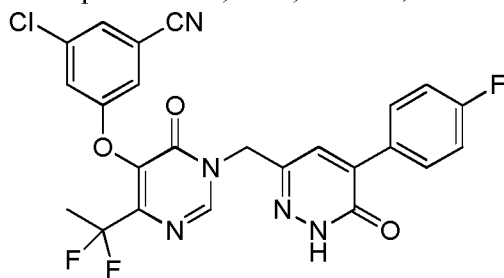
5 SM (ESI) m/z 262, 264 (M+H)⁺

Urmând o metodă similară celei din Etapa 3-4 pentru Exemplul 165 și utilizând 3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril în loc de 2-fluor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitril, se obține compusul din titlu.

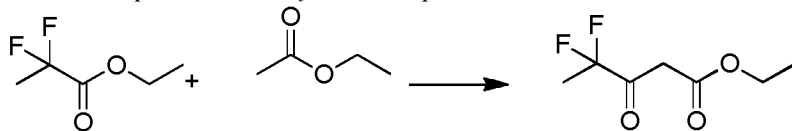
10 ¹H RMN (DSMO-*d*₆, 400 MHz): δ 13.11 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)

SM (ESI) m/z 464, 466 (M+H)⁺

15 Exemplul 170: 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

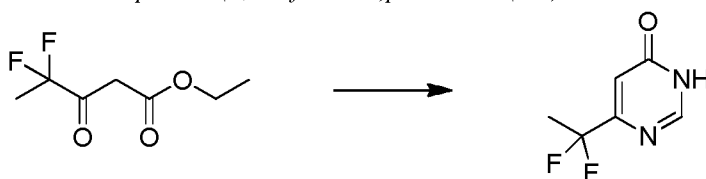


Etapa 1: etil 4,4-difluor-3-oxopentanoat



20 La o soluție de compus etil 2,2-difluorpropanoat (10.6 g, 76.8 mmol) și acetat de etil (8.11 g, 92.1 mmol, uscat deasupra MgSO₄) în THF (100 ml) se adaugă LiHMDS (92 ml, 92.1 mmol) la -78°C sub protecție cu N₂. Amestecul se agită la -78°C timp de 1 oră. Apoi amestecul se agită la 20°C timp de încă 1.5 ore. Amestecul de reacție se stinge lent cu soluție de HCl (1 N). Amestecul se extrage cu EtOAc (100 ml x 3), se spală cu o soluție salină saturată (200 ml), se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul dezirabil sub forma unui ulei negru (14 g, brut). Reziduul se utilizează direct fără purificare ulterioară.

Etapa 2: 6-(1,1-difluoretil)pirimidin-4(3H)-onă

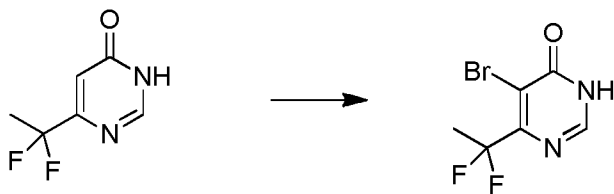


30 O soluție de acetat de formimidamidă (16.0 g, 153.6 mmol) și metoxid de sodiu (16.6 g, 307 mmol) în metanol (140 ml) se agită la temperatura camerei timp de 20 min, apoi se adaugă etil 4,4-difluor-3-oxopentanoat (14 g, brut, 76.8 mmol). Amestecul format se agită la 70°C timp de 14 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul se diluează cu apă (200 ml), se extrage cu EtOAc (200 ml x 3). Straturile organice combinate se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul dezirabil (9.5 g).

¹HRMN: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 1.90 (t, *J* = 18.8 Hz, 3H).

SM (ESI) m/z 161.21 (M+H)⁺

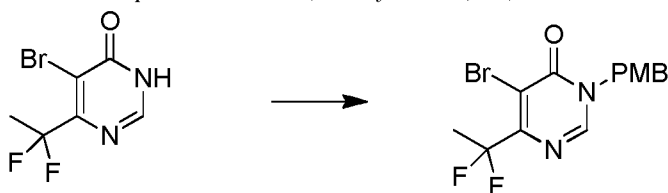
40 *Etapa 3: 5-brom-6-(1,1-difluoretil)pirimidin-4(3H)-onă*



O soluție de compus 6-(1,1-difluoretil)pirimidin-4(3H)-onă (9.5 g, 59 mmol) și acetat de potasiu (11.6 g, 119 mmol) în acid acetic (100 ml) se agită la temperatura camerei timp de 30 min, apoi se adaugă în picături la temperatura camerei Br₂ (11.2 g, 71 mmol). Amestecul format se agită în reflux timp de 2 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se stinge cu Na₂SO₃ (sat.) până culoarea se modifică în galben pal și se extrage cu EA (200 ml x 3). Straturile organice combinate se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul dezirabil (15 g, brut).

SM (ESI) m/z 238.8, 240.8 (M+H)⁺

Etapa 4: 5-brom-6-(1,1-difluoretil)-3-(4-metoxibenzil)pirimidin-4(3H)-onă

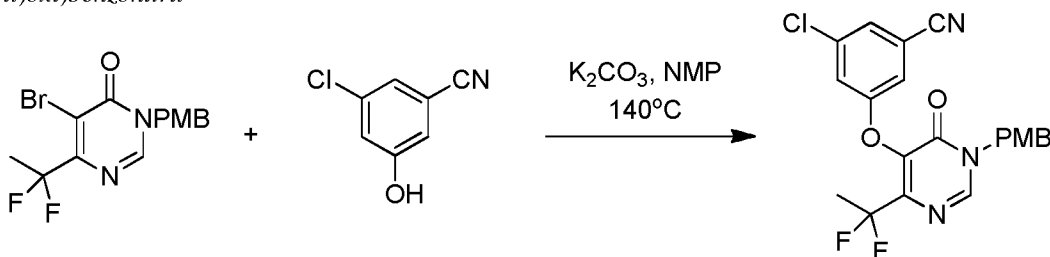


La o soluție de compus 5-brom-6-(1,1-difluoretil)pirimidin-4(3H)-onă (15.0 g, 59 mmol) în DMF (150 ml) se adaugă K₂CO₃ (17.4 g, 126 mmol) și PMBCl (108. g, 69 mmol). Amestecul de reacție se agită la 80°C timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu H₂O (100 ml) și se extrage cu EtOAc (200 ml x 3). Straturile organice combinate se usucă deasupra MgSO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduuul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (PE/EA=10/1 până la 5/1), se obține produsul dezirabil (19 g).

¹HRMN: (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).

SM (ESI) m/z 359.1, 361.1 (M+H)⁺

Etapa 5: 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de compus 5-brom-6-(1,1-difluoretil)-3-(4-metoxibenzil)pirimidin-4(3H)-onă (3.0 g, 8.56 mmol) în NMP (50 ml) se adaugă carbonat de potasiu (2.31 g, 16.70 mmol) și 3-clor-5-hidroxibenzonitril (3.86 g, 25.07 mmol). Amestecul se încălzește până la 140°C timp de 6 ore și apoi se răcește până la 130°C, amestecul se agită la 130°C peste noapte. După răcire, amestecul se diluează cu apă (200 ml) și se extrage cu acetat de etil (100 ml x 3). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduuul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol: acetat de etil (20:1 până la 8:1) ca eluent), se obține 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (1.3 g).

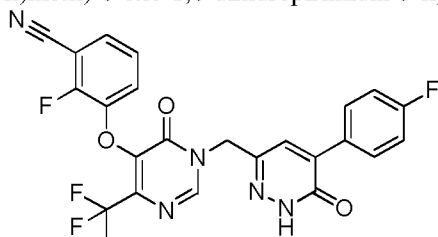
SM (ESI) m/z 432, 434 (M+H)⁺

Utilizând compusul intermediar de mai sus, compusul din titlu se prepară urmand metode similare celor din Etapa 5 pentru Exemplul 163 și Etapele 3-4 pentru Exemplul 165.

^1H RMN (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).

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

- 5 Exemplul 171: 3-((4-(1,1-difluoretil)-1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril

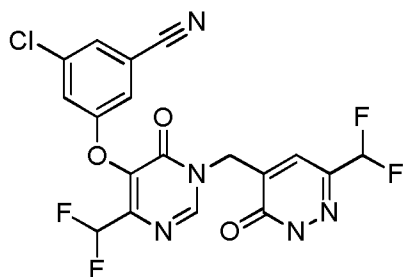


Compusul din titlu se prepară în mod similar Exemplului 170, înlocuind 3-clor-5-hidroxibenzonitril cu 2-fluor-3-hidroxibenzonitril în Etapa 1.

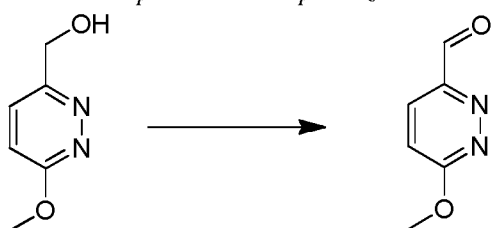
- 10 SM (ESI) m/z 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

^1H RMN ($\text{DSMO}-d_6$, 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).

- 15 Exemplul 173: 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapa 1: 6-metoxipiridazin-3-carbaldehidă



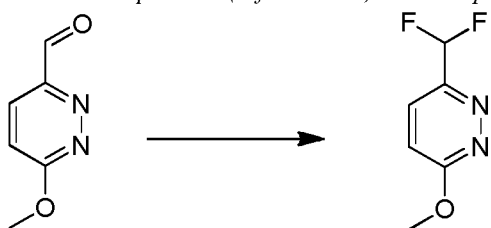
20

La o soluție agitată de (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (13 g, 93 mmol) în 500 ml de diclormetan anhidru se adaugă Dess-Martin periodinan (59 g, 139 mmol). Amestecul se agită timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu diclormetan, se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie on silica gel (eter de petrol: acetat de etil (15: 1 până la 10: 1) ca eluent), se obține 6-metoxipiridazin-3-carbaldehidă (6.0 g).

25

SM (ESI) m/z 139 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Etapa 2: 3-(difluormetil)-6-metoxipiridazină

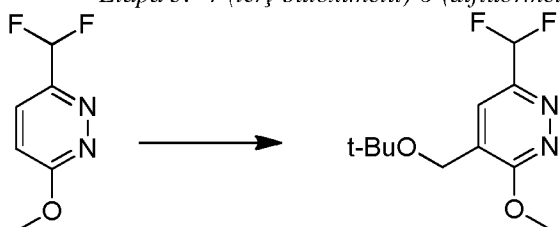


30

La o soluție agitată de 6-metoxipiridazin-3-carbaldehidă (6.0 g, 43.4 mmol) în 100 ml de diclormetan anhidru se adaugă DAST (22.7 g, 141.3 mmol). Amestecul se agită timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu diclormetan, se spală cu NaHCO₃ (0.5 N, 100 ml), apă și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Produsul brut se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (15:1 până la 10: 1) ca eluent), se obține 3-(difluormetil)-6-metoxipiridazină (3.0 g).

SM (ESI) m/z 161 (M+H)⁺

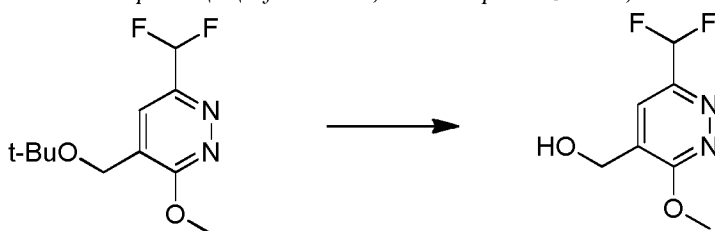
10 *Etape 3: 4-(terț-butoximetil)-6-(difluormetil)-3-metoxipiridazină*



La o soluție de acid terț-butoxi-acetic (0.92 g, 6.88 mmol) în THF/apă (20% mol., 7.76 ml) se adaugă 3-(difluormetil)-6-metoxipiridazină (0.7 g, 4.3 mmol) și AgNO₃ (74 mg, 0.43 mmol). Amestecul se degazează de N₂ cu agitare la temperatura camerei. Apoi amestecul se încălzește până la 70°C și apoi se adaugă în picături (NH₄)₂S₂O₈ (1.7 g, 7.31 mmol) în apă (10 ml). După adăugare amestecul se agită la 70-80°C timp de 40 min. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se extrage cu acetat de etil (10 ml × 3). Straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografie pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (15:1 până la 10:1) ca eluent), se obține 4-(terț-butoximetil)-6-(difluormetil) -3-metoxipiridazină (340 mg)

SM (ESI) m/z 247 (M+H)⁺

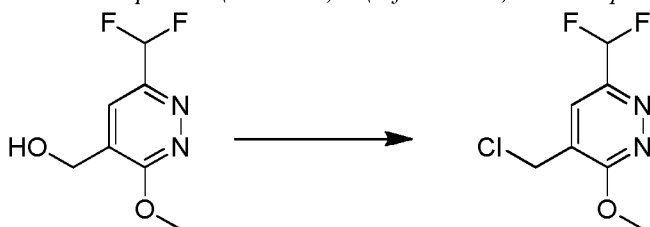
Etape 4: (6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol



O soluție de 4-(terț-butoximetil)-6-(difluormetil)-3-metoxipiridazină (480 mg, 1.95 mmol) în THF/DCE (1.3 ml /4.5 ml) se agită la 60°C timp de 1 oră. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține (6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (240 mg)

SM (ESI) m/z 191 (M+H)⁺

Etape 5: 4-(clormetil)-6-(difluormetil)-3-metoxipiridazină

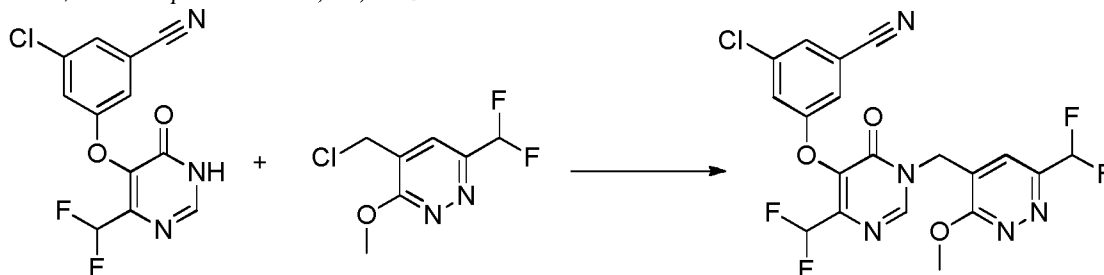


La o soluție de compus (6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (600 mg, 3.1 mmol) în diclormetan anhidru (20 ml) se adaugă în picături clorură de metansulfonil (1.08 g, 9.4 mmol) și DIPEA (1.22 g, 9.4 mmol), respectiv la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 4 ore. Apoi amestecul se stinge cu apă și se extrage cu diclormetan. Straturile organice

combinat se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține 4-(clormetil)-6-(difluormetil)-3-metoxipiridazină (710 mg).

SM (ESI) m/z 209, 211 (M+H)⁺

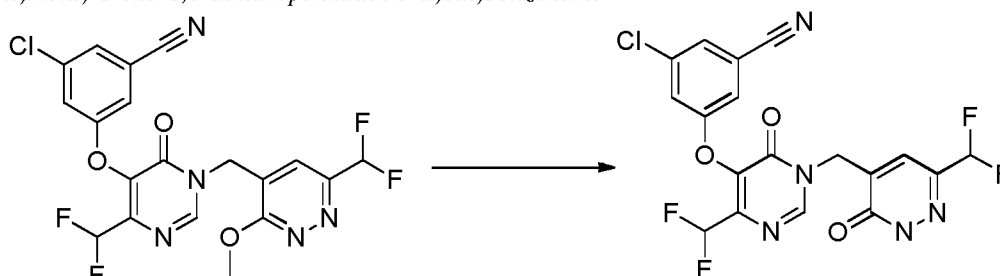
- 5 *Etapă 6: 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-((6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*



- 10 La o soluție de 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriș în Etapele 1- 5 pentru Exemplul 160) (150 mg, 0.5 mmol) în DMF (15 ml) se adaugă K₂CO₃ (139 mg, 1.0 mmol), LiBr (88 mg, 1.0 mmol) și 4-(clormetil)-6-(difluormetil)-3-metoxipiridazină (105 mg, 0.5 mmol). Amestecul format se agită la temperatura camerei peste noapte, se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă, se obține 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-((6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg) fără purificare ulterioară.

SM (ESI) m/z 470, 472 (M+H)⁺

- 20 *Etapă 7: 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretıl)-1-((6-(difluoretıl)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril*



- 25 La un amestec de compus 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-((6-(difluormetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (200 mg, 0.42 mmol) și KI (142 mg, 0.84 mmol) în acetonitril (3 ml) se adaugă TSMCl (93 mg, 0.84 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se agită la 70 °C timp de 1.5 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul se diluează cu EtOAc și se spală cu Na₂S₂O₃ apos și o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține produsul dezirabil 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (96 mg).

- 30 ¹H RMN: (Metanol-*d*₄, 400 MHz) δ13.60 (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).

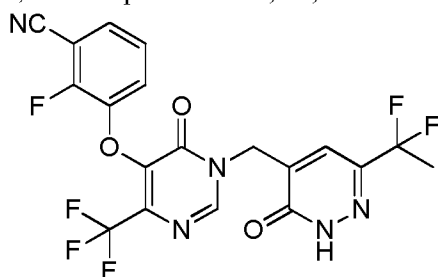
SM (ESI) m/z 456, 458 (M+H)⁺

- 35 Urmând metode similare celor din Etapele 6 și 7 pentru Exemplul 173 și utilizând pirimidinonă potrivită în locul 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilului, se prepară Exemplele 174 – 177, prezentate în tabelul care urmează.

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	LCSM (M+H) ⁺ / ¹ HRMN
174		3-((1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 458 ¹ HRMN (DSMO- <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-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 470, 472 ¹ HRMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 420, 422 ¹ HRMN (DSMO- <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).
177		3-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 454 ¹ H RMN (DSMO- <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).

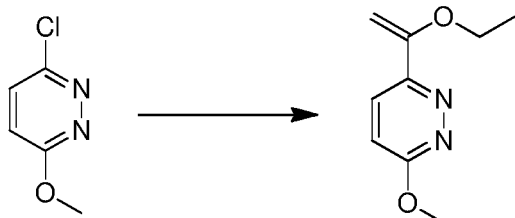
Exemplul 178:

3-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril



5

Etapa 1: 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazină



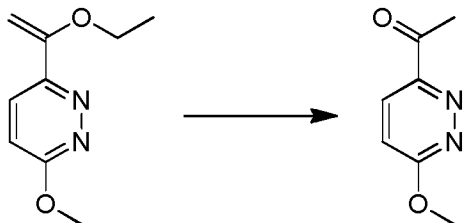
10

La un amestec de 3-clor-6-metoxipiridazină (15 g, 103.8 mmol), tributil(1-etoxivinil)stanan (82.44 g, 228.3 mmol) în toluen (200 ml) se adaugă Pd(PPh₃)₄ (6 g, 5.19 mmol) sub atmosferă de azot. Suspensia formată se purjează de trei ori cu azot și apoi se agită la 110°C timp de 36 ore. După răcire până la temperatura camerei amestecul se toarnă în gheață-apă, se filtrează printr-un filtru Celite®. Filtratul se extrage cu acetat de etil și straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și

se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (15:1 până la 10:1) ca eluent), se obține produsul dezirabil 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazină (14 g).
SM (ESI) m/z 181 ($M+H$)⁺

5

Etapa 2: 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanon



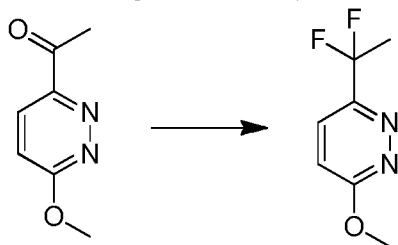
10

La o soluție de 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazină (12 g, 66.59 mmol) în 1,4-dioxan (120 ml) se adaugă HCl/1,4-dioxan (24 ml, 4 M) în picături la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (10:1 până la 8:1) ca eluent), se obține 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanon (4.2 g).

SM (ESI) m/z 153 ($M+H$)⁺

15

Etapa 3: 3-(1,1-difluoretil)-6-metoxipiridazină



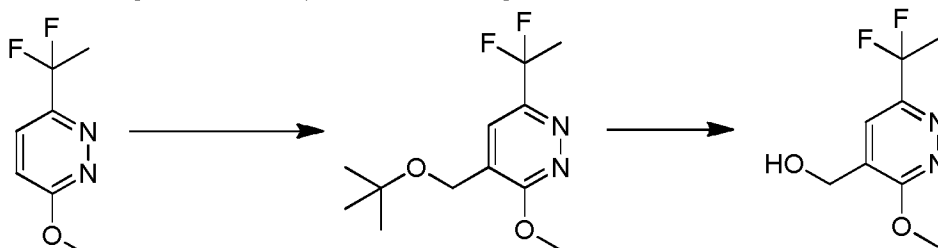
20

La o soluție de 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanon (4.2 g, 27.6 mmol) în diclormetan (45 ml) se adaugă DAST (13.35 mg, 82.81 mmol) în picături la 0°C. Amestecul se agită la 40°C timp de 24 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (15:1 până la 10:1) ca eluent), se obține 3-(1,1-difluoretil)-6-metoxipiridazină (3.3 g).

25

SM (ESI) m/z 175 ($M+H$)⁺

Etapa 4: (6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol



30

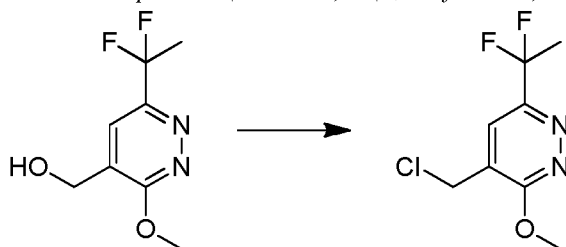
La un amestec de acid terț-butoxi-acetic (4.23 g, 32.04 mmol) în TFA/apă (20 % mol., 30 ml) se adaugă 3-(1,1-difluoretil)-6-metoxipiridazină (3.1 g, 17.8 mmol) și AgNO₃ (303 mg, 1.78 mmol). Amestecul se purjează cu azot cu agitare la temperatura camerei, apoi amestecul se încălzește până la 70°C și se adaugă în picături (NH₄)₂S₂O₈ (8.12 g, 35.6 mmol) în apă (40 ml). După adăugare amestecul se agită la 75°C timp de 40 min. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se extrage cu acetat de etil (20 ml × 3), straturile organice combinate se spală cu o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul brut (4.63 g, crude). O soluție de 4-(terț-butoximetil)-6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazină (4.63 g, crude) în TFA/DCE (10 ml /40 ml) se agită la 60°C timp de 1 oră. După răcire până la temperatura camerei amestecul se concentrează sub presiune redusă.

35

Reziduul se dizolvă în acetat de etil (20 ml), se spală cu carbonat de potasiu apos, o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin cromatografia pe coloană pe silica gel (eter de petrol/acetat de etil (8:1 până la 5:1) ca eluent), se obține 6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (2.1 g).

5 SM (ESI) m/z 205 (M+H)⁺

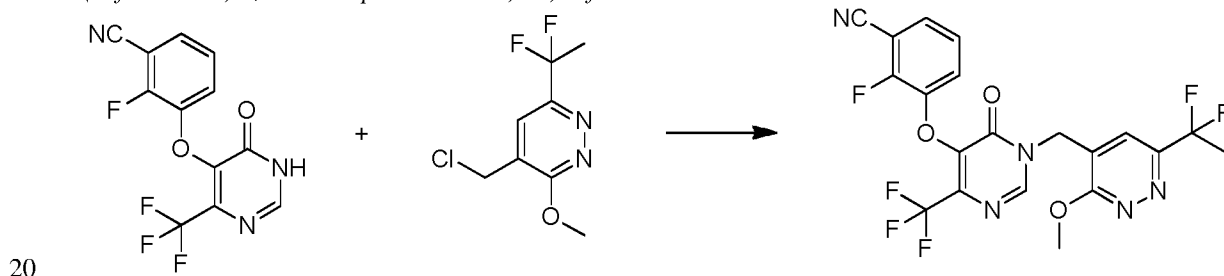
Etapa 5: 4-(clormetil)-6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazină



10 La o soluție de 6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (180 mg, 0.88 mmol) în diclormetan (3 ml) se adaugă Et₃N (268 mg, 2.64 mmol) și clorură de metansulfonil (303 mg, 2.64 mmol) la 0°C. Amestecul se agită la temperatura camerei timp de 24 ore, se stinge cu apă și se extrage cu diclormetan. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent), se obține 4-(clormetil)-6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazină (120 mg).

15 SM (ESI) m/z 223 (M+H)⁺

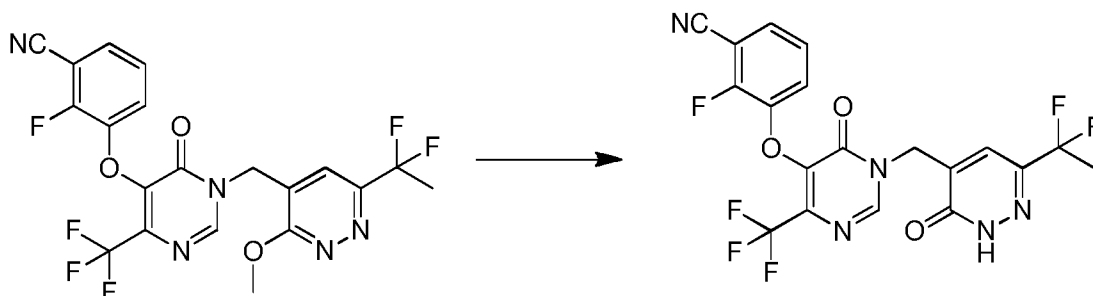
Etapa 6: 3-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril



20 La o soluție de 4-(clormetil)-6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazină (55 mg, 0.25 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă carbonat de potasiu (69 mg, 0.5 mmol), LiBr (43 mg, 0.5 mmol) și 2-fluor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (82 mg, 0.27 mmol). Apoi amestecul se agită la temperatura camerei timp de 1 oră. Amestecul se stinge cu apă și se extrage cu acetat de etil. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/acetat de etil (2:1) ca eluent, se obține 3-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril (70 mg).

30 SM (ESI) m/z 486 (M+H)⁺

Etapa 7: 3-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril



La un amestec de compus 3-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxi-2,3-dihidro piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril (70 mg, 0.144 mmol) și KI (48 mg, 0.288 mmol) în 2 ml de acetonitril se adaugă TSMCl (32 mg, 0.288 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se agită timp de 1 oră la 70°C. După răcire până la temperatura camerei amestecul se diluează cu acetat de etil și se spală cu Na₂S₂O₃ apos și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidro piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril (40 mg).

¹H RMN (DSMO-*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).

SM (ESI) *m/z* 472 (M+H)⁺

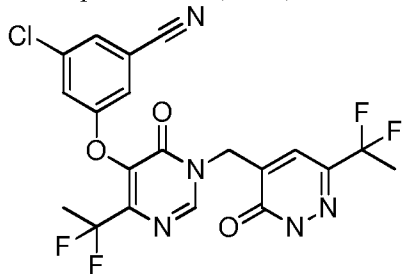
15

Urmând metode similare celor din Etapele 6 și 7 pentru Exemplul 178 și utilizând pirimidinonă potrivită în locul 2-fluor-3-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril, se prepară Exemplele 179, 181 și 182 prezentate în tabelul care urmează.

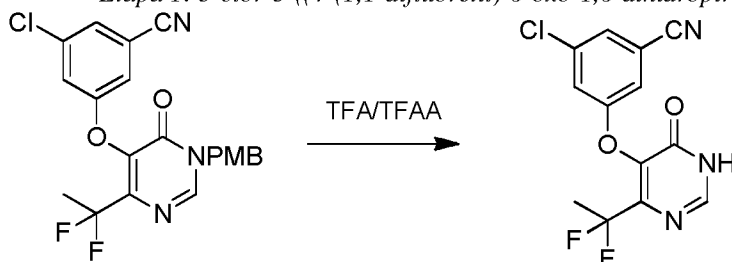
20

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	LCMS (M+H) ⁺ / ¹ HRMN
179		3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidro piridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 470, 472 ¹ HRMN (DSMO- <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-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidro piridazin-4-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 434, 436 ¹ HRMN (DSMO- <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-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidro piridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 468 ¹ H RMN (DSMO- <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).

Exemplul 180: 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



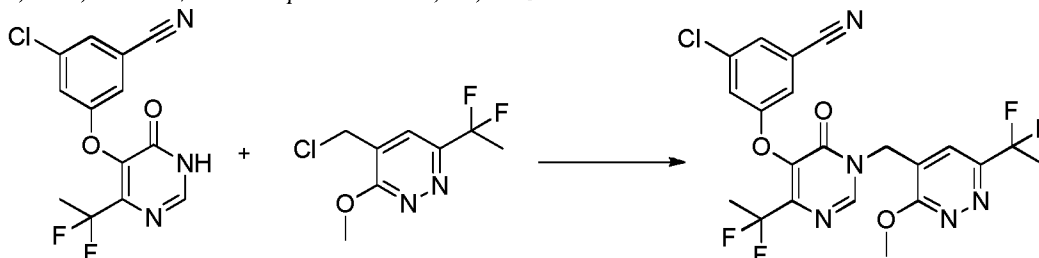
5 Etapa 1: 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



O soluție de 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-(4-metoxibenzil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descrișă în Etapele 1-5 pentru Exemplul 170) (10 g, 23.2 mmol) în amestec de solvenți (TFA/TFAA = 48 ml/24 ml) se agită la 100°C timp de 4 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul brut 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (7.0 g), care se utilizează fără purificare ulterioară.

SM (ESI) m/z 312, 314 (M+H)⁺

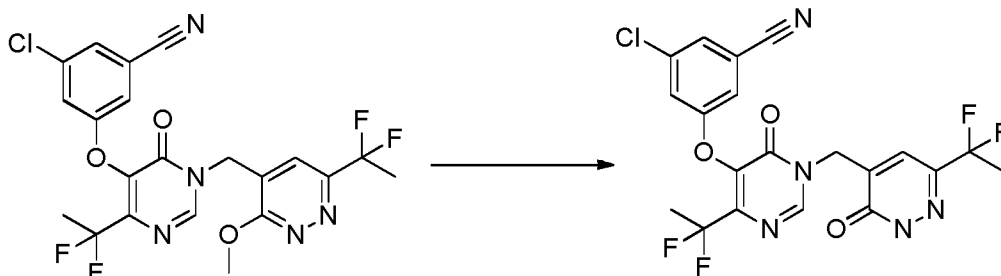
15 Etapa 2: 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (500 mg, 1.60 mmol) în DMF (2 ml) se adaugă carbonat de potasiu (443 mg, 3.21 mmol) și 4-(clormetil)-6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazină (descrișă în Etapele 1-5 pentru Exemplul 178) (82 mg, 0.27 mmol). Amestecul format se agită la 80°C timp de 3 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/EtOAc = 1:1), se obține produsul dezirabil 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (250 mg).

SM (ESI) m/z 498, 500 (M+H)⁺

30 Etapa 3: 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

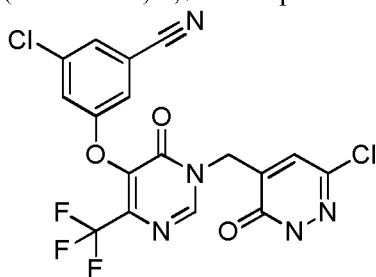


La un amestec de compus 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (250 mg, 0.50 mmol) și KI (166 mg, 1.0 mmol) în acetonitril (3 ml) se adaugă TSMCl (109 mg, 1 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se încălzește și se agită la 70°C timp de 1 oră. După răcire până la temperatura camerei amestecul se diluează cu EtOAc și se spală cu Na₂S₂O₃ apos și o soluție salină saturată, se usucă deasupra sulfatului de sodiu anhidru și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (150 mg).

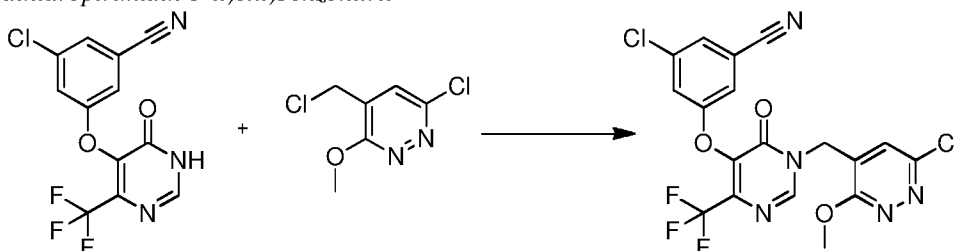
¹H RMN (Metanol-*d*₄, 400 MHz) : δ 8.60 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.92 (m, 6H).

SM (ESI) *m/z* 484, 486 (M+H)⁺

Exemplul 183: 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



Etapă 1: 3-clor-5-((1-((6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

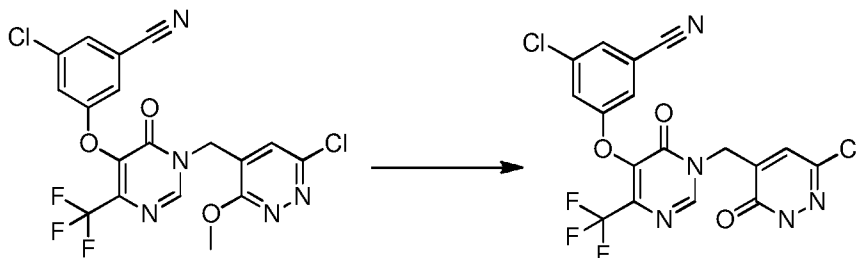


La o soluție de 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descrișă în Etapa 5 pentru Exemplul 1) (100 mg, 0.32 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă 6-clor-4-(clormetil)-3-metoxipiridazină (55 mg, 0.29 mmol) și K₂CO₃ (80 mg, 0.58 mmol). Amestecul format se agită la 80°C timp de 2 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul dezirabil 3-clor-5-((1-((6-clor-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (110 mg), care se utilizează în Etapa următoare fără purificare ulterioară.

SM (ESI) *m/z* 472, 474, 476 (M+H)⁺

30

Etapă 2: 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

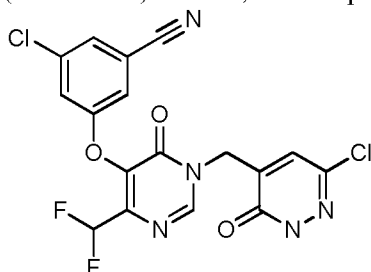


La un amestec de compus 3-clor-5-((1-((6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (110 mg, 0.23 mmol) și KI (77 mg, 0.46 mmol) în acetonitril (10 ml) se adaugă TSMCl (50 mg, 0.46 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se agită timp de 1 oră la 70°C. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu EtOAc și se spală cu Na₂S₂O₃ apos și o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru și se concentrează în vacuum. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (52 mg).

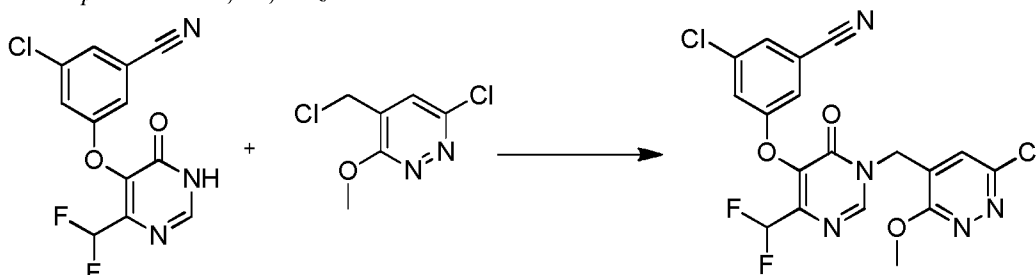
¹H RMN (Metanol-*d*₄, 400 MHz) : δ 8.60 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.92 (t, *J*=18.4 Hz, 6H).

SM (ESI) *m/z* 458, 460, 462 (M+H)⁺

Exemplul 184: 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



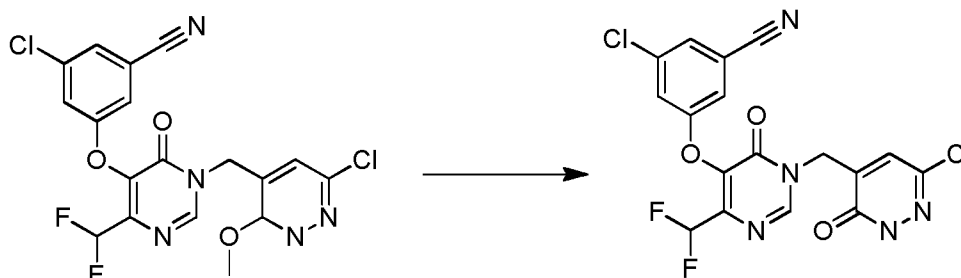
Etapa 1: 3-clor-5-((1-((6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



La o soluție de 6-clor-4-(clormetil)-3-metoxipiridazină (47 mg, 0.24 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (descriș în Etapele 1-5 pentru Exemplul 160) (80 mg, 0.27 mmol) și K₂CO₃ (67.5 mg, 0.54 mmol). Amestecul format se agită la 80°C timp de 2 ore. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra Na₂SO₄, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă (eter de petrol/EtOAc =2:1), se obține 3-clor-5-((1-((6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (100 mg).

SM (ESI) *m/z* 454, 456, 458 (M+H)⁺

Etapa 2: 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril



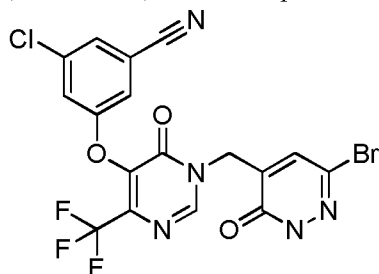
- La un amestec de compus 3-clor-5-((1-((6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (100 mg, 0.22 mmol) și KI (72 mg, 0.44 mmol) în acetonitril (10 ml) se adaugă TSMCl (47 mg, 0.44 mmol) la temperatura camerei.
- 5 Amestecul format se agită timp de 1 oră la 70°C. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu EtOAc, se spală cu Na₂S₂O₃ apos și o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CLÎP preparativă, se obține 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (50 mg).
- 10 ¹H RMN (DSMO-*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).
SM (ESI) *m/z* 440, 442, 444 (M+H)⁺

- Urmand metode similare celor din Etapele 1 și 2 pentru Exemplul 3 și utilizând pirimidinonă potrivită în locul 3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilului, se prepară Exemplele 4 – 13 prezentate în tabelul care urmează.
- 15

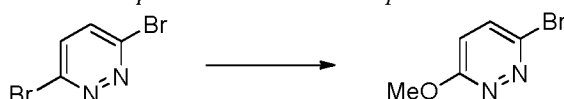
Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	LCSM (M+H) ⁺ / ¹ HRMN
185		3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 454, 456, 458, ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13.33 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (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-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluormetil)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 474, 476 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluormetil)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 470, 472 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 424, 426 ¹ H RMN (DSMO- <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).

Exemplul	Structura	Denumirea IUPAC	LCSM (M+H) ⁺ / ¹ HRMN
189		5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)izophtalonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 445, 447 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 8.58 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.93 (t, <i>J</i> = 19.2 Hz, 3H).
190		3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-fluorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 438, 440 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-fluorbenzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 442, 444 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 420, 422 ¹ H RMN (DSMO- <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-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)izoftalonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 449, 451 ¹ H RMN (DSMO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): δ 13.40 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.99 (s, 2H).
194		3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluormetil)benzonitril	SM (ESI) <i>m/z</i> 456, 458 ¹ H RMN (DSMO- <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).

Exemplul 195: 3-((1-(((6-brom-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril

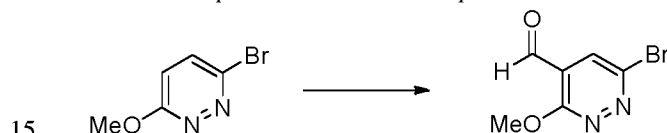


5 *Etapa 1: 3-brom-6-metoxipiridazină*



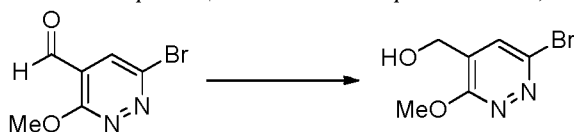
La o soluție de 3,6-dibrompiridazină (1 g, 4.20 mmol) în THF (10 ml) și MeOH (10 ml) se adaugă metoxid de sodiu (250mg, 4.62 mmol) la 0°C. Amestecul format se agită timp de 2 ore după care se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul dezirabil 3-brom-6-metoxipiridazină (795 mg), care se utilizează în Etapa următoare fără purificare ulterioară.

Etapa 2: 6-brom-3-metoxipiridazin-4-carbaldehidă



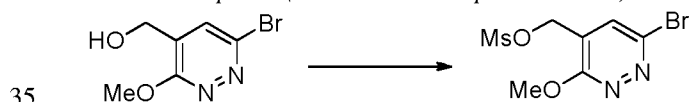
La o soluție de diizopropilamină (0.74 ml, 5.19 mmol) în THF (15 ml) se adaugă butil litu (3.2 ml, 5.12 mmol) la 0°C. Amestecul format se agită timp de 15 min și soluția de LDA formată se răcește până la -78°C. La soluția de LDA se adaugă în picături o soluție de 3-brom-6-metoxipiridazină (800mg, 4.23 mmol) în THF (5 ml). Peste 5 min se adaugă DMF (0.4 ml, 5.17 mmol) și amestecul se agită timp de 1oră la -15°C. Amestecul de reacție se stinge cu soluție de clorură de amoniu apoasă saturată (50 ml) și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă. Se purifică prin flash cromatografia pe coloană, se obține produsul dezirabil 6-brom-3-metoxipiridazin-4-carbaldehidă 760 mg).

Etapa 3: (6-brom-3-metoxipiridazin-4-il)metanol



La o soluție de 6-brom-3-metoxipiridazin-4-carbaldehidă (8 ml) se adaugă borohidruă de sodiu (196mg, 5.18 mmol) la 0°C și reacția continue timp de 3 ore. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă. Se purifică prin flash cromatografia pe coloană, se obține produsul dezirabil (6-brom-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (410 mg).

Etapa 4: (6-brom-3-metoxipiridazin-4-il)metil metansulfonat

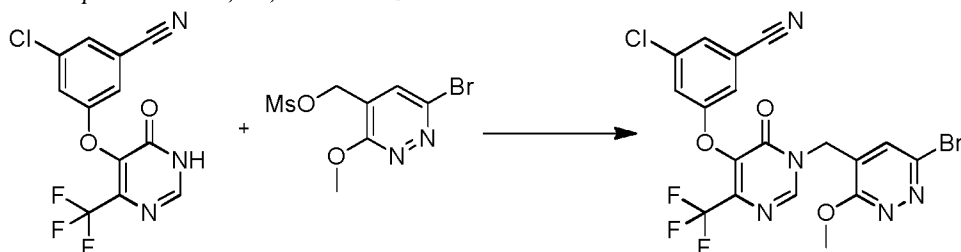


La o soluție de (6-brom-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (400 mg, 1.82 mmol) în diclormetan (10 ml) se adaugă trietilamină (0.4ml, 2.74 mmol) și clorură de metan sulfonil (0.17ml, 2.20 mmol). Amestecul format se agită la 0°C timp de 15 min. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de

sodiu, se filtrează, se concentrează sub presiune redusă. Se purifică prin flash cromatografia pe coloană, se obține produsul dezirabil (6-brom-3-metoxipiridazin-4-il)metil metansulfonat.

SM (ESI) m/z 297, 299 (M+H)⁺

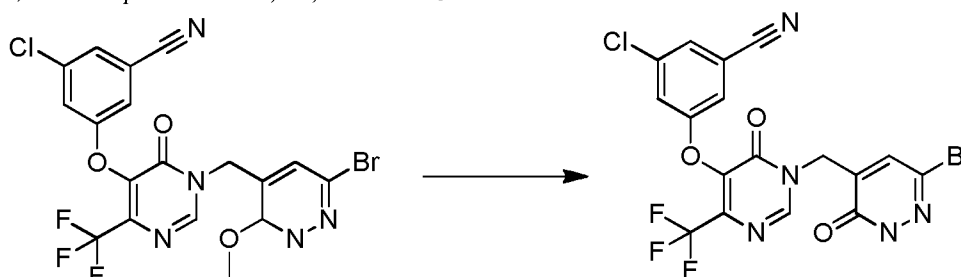
- 5 *Etapă 5:* 3-((1-((6-brom-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril



- 10 La o soluție de 3-clor-5-((6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (600 mg, 1.90 mmol) în DMF (5 ml) se adaugă (6-brom-3-metoxipiridazin-4-il)metil metansulfonat (530 mg, 1.78 mmol) și K₂CO₃ (400 mg, 2.89 mmol). Amestecul format se agită peste noapte la temperatura camerei. Amestecul se diluează cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă deasupra sulfatului de sodiu, se filtrează și se concentrează sub presiune redusă, se obține produsul dezirabil 3-clor-5-((1-((6-clor-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (110 mg), care se utilizează în Etapa următoare fără purificare ulterioară.

SM (ESI) m/z 516, 518 (M+H)⁺

Etapă 6: 3-((1-((6-brom-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril



- 20 La o soluție de 3-brom-5-((1-((6-clor-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (50 mg, 0.1 mmol) și KI (72 mg, 0.44 mmol) în diclormetan (4 ml) se adaugă BBr₃ (0.14 ml, 1.45 mmol) la temperatura camerei. Amestecul format se agită timp de 1 oră la 80°C. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se diluează cu EtOAc, se spală cu Na₂S₂O₃ apos și o soluție salină saturată, se usucă deasupra Na₂SO₄ anhidru și se concentrează sub presiune redusă. Reziduul se purifică prin CSS preparativă, se obține 3-brom-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril (18 mg).

- 25 ¹H RMN (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).

- 30 SM (ESI) m/z 504 (M+H)⁺.

Exemplul 196

Determinarea parametrilor PK

- 35 Câini masculi de rasă de vânătoare (greutatea 9-13 kg) au fost lipsiți de hrană peste noapte și adăpostiți individual. Apa a fost furnizată *ad lib* pe tot parcursul studiului. Hrana s-a dat peste aproximativ 4 ore după administrarea dozei. Compușii de testare au fost dizolvați în 50% DMSO în PEG 400 cu un volum de dozare finală de 0,1 ml/kg. Formulările s-au administrat intravenos prin injectare în bolus în vena cefalică. Vena folosită pentru administrare nu va fi utilizată pentru colectarea probei de sânge în primele 4 ore după administrarea dozei. Probele de sange au fost colectate din vasul periferic de la animale imobilizate, nesedate la 0,03, 0,13, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 și 72 ore. EDTA s-a utilizat ca anticoagulant și alicote de aproximativ 0,5

ml de probe de sânge au fost recoltate la fiecare moment de timp. Probele de plasmă au fost obținute prin centrifugare la 4° C cu 3000 g timp de 10 min.

Concentrația de compus de testare în plasma de câine a fost determinată utilizând o metodă CL/SM/SM. De obicei sistemul CL/SM/SM constă dintr-un sistem ACQUITY UPLC cu un sistem automat de prelevare cu refrigerare la 4° C în timpul analizei și un spectrometru de masă API 4000. Separarea cromatografică a probelor analizate se realiza de obicei pe o coloană Phenomenex Kinetex C18, 2,6 μm, coloană de 50 x 2,1 mm, la temperatura camerei cu un volum de injecție de 10 μl. Faza mobilă constând din solventul A (0,1% acid formic în apă/acetonitril (95/5)) și solventul B (0,1% acid formic în acetonitril/apă (95/5)), erau furnizate la un debit de 600 μl/min. Compoziția inițială de solvent (15% solvent B) era majorată până la 85% peste 1,2 minute și apoi ridicată ulterior până la 95% la 1,4 min. În continuare fracția de solvent B descreștea până la 15% la 1,41 min și apoi coloana se reechilibra, folosind condițiile inițiale pentru 0,09 minute înainte de injectarea următoare (timpul total de tiraj: 1,50 min). Detectarea prin spectrometrie de masă a probelor analizate este realizată folosind fie o interfață ESI sau APCI operată în modul pozitiv sau negativ de ionizare. Răspunsul probei analizate s-a măsurat prin monitorizarea multiplă a reacției (MRM) de tranziții unice pentru fiecare compus.

Parametrii farmacocinetici ai compusului testat au fost obținuți printr-o analiză noncomportamentală folosind Watson® (Versiunea 7.3, Thermo Electron Corporation). Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (AUC) a fost calculată prin metoda trapezoidală lineară; clearance-ul (CL) s-a calculat ca $CL = \text{Doză}/AU_{C0-inf}$, volumul de distribuție în starea de echilibru (Vss) s-a calculat ca $Vss = CL \cdot MRT_{0-inf}$, perioada de înjumătățire terminală ($t_{1/2}$) s-a calculat ca $0,693/k$ și k fiind panta liniei de regresie terminale, în cazul în care AUC_{0-inf} este aria de sub curba de la momentul zero până la infinit și AUC_{0-t} este aria de sub curba de la momentul zero până la ultimul punct de prelevare a probelor.

Perioadele de înjumătățire terminale ale anumitor compuși ai prezentei invenții sunt prezentate în tabelul ce urmează.

Exemplul nr.	Caine $t_{1/2}$ (ore)
Exemplul 6	72
Exemplul 7	28
Exemplul 68	25
Exemplul 77	79
Exemplul 104	24
Exemplul 110	20
Exemplul 117	30
Exemplul 128	81
Exemplul 129	126
Exemplul 130	24
Exemplul 173	50
Exemplul 180	37
Exemplul 183	46
Exemplul 184	34

Profilul farmacocinetic favorabil al anumitor compuși ai prezentei invenții este un rezultat surprinzător și face acești compuși potriviți pentru o dozare mai puțin frecventă. Astfel, acești compuși ai prezentei invenții pot fi administrați ca o doză unică o dată pe zi sau mai rar.

Exemplul 197

Determinarea activității inhibitoare a transcriptazei inverse a HIV-1

Substratul de acid nucleic heterodimeric utilizat în reacțiile polimerazei TI a HIV-1 a fost generat prin alipirea primerului ADN biotinitat pD500 (Sigma Aldrich, USA, 5'-biotin-ttg aaa tga ctg cgg tac ggc-3'), SECV. ID Nr. 1 la nucleotida ARN șablonului t500 (derivat din secvența virusul hepatitei C [HCV], IBA, Germania, 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
 5 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'), SECV. ID
 Nr. 2). Enzima TI a HIV-1 de tip sălbatic (concentrație finală de 83 pM) a fost combinată cu un
 inhibitor sau cu dimetilsulfoxid (DMSO, 10% în amestecul de reacție final) într-un tampon de
 analiză (62,5 mM Tris-HCl [pH 7,8], 1,25 mM ditiotritol, 7,5 mM MgCl₂, 100 mM KCl, 0,03%
 10 CHAPS și 125 μM EGTA). Amestecul a fost apoi preincubat pe un agitator orbital timp de 30 min
 la temperatura camerei în plăci de microtitrare (Costar 3365, Corning, USA). Reacția de
 polimerizare s-a inițiat prin adăugarea de ARN șablon/primer hibrid de ADN pD500 (16,6 nM finală de
 hibrid de ARN/ ADN) și dNTP (2 μM dATP, dGTP, dCTP și 66,6 nM Ru-dUTP (Scale Discovery
 Meso, USA)). Placa a fost etanșată și incubată timp de 5-10 minute la temperatura camerei pe
 15 un agitator orbital. Placa a fost apoi incubată timp de 90 minute la 37 °C și reacția a fost stopată cu
 60 μl tampon de stingere (50 mM EDTA, 0,7% BSA, 0,7% Tween-20, 0,017% azidă de sodiu în
 PBS). Soluția formată a fost incubată la temperatura camerei timp de încă 5 minute și apoi 50 μl
 au fost transferate pe plăci Avidin preblocate (L15AA, Scale Meso Discovery). Fiecare godeu al
 plăcii Adivin fost blocat timp de 1 oră la temperatura camerei cu 100 μl de 5% BSA în PBS.
 20 Soluția de blocare s-a îndepărtat prin apăsare puternică pe hârtia de filtru pentru a îndepărta tot
 excesul de lichid. Reacția pe placa Avidin preblocată evoluează timp de 60 de minute la
 temperatura camerei și apoi conținutul se îndepărtează apăsând puternic pe hârtia de filtru pentru a
 îndepărta tot excesul de lichid. După spălarea plăcii de 3 ori cu 150 μl PBS 1X și blotting uscat
 25 între cicluri, s-au adăugat 150 μl 1X tampon de citire T (4X Read Buffer T, Scale Meso
 Discovery) și s-a incubat timp de 5 minute la temperatura camerei înainte de numărarea pe un
 Sector Imager S6000 (Meso Scale Discovery). Curbele de titrare și valorile IC₅₀ au fost calculate
 utilizând patru parametri logistici potriviți, conform procedurilor standard. Succint, % de inhibare
 = 100 x ((valoarea inițială a probei) - (valoarea medie a controlului inferior sau 0%
 30 inhibare))/((valoarea medie din godeuri, prezentând 100% inhibare) - (valoarea medie a 0%
 inhibare)). În acest test godeurile de control inferior conțineau DMSO (0% inhibare) și godeurile
 cu 100% inhibare conțineau 1 μM efavirenz.

Rezultatele testării compușilor prezentei invenții sunt prezentate în tabelul care urmează.

Exemplul nr.	IC ₅₀ (nM)	Exemplul nr.	IC ₅₀ (nM)	Exemplul nr.	IC ₅₀ (nM)
Exemplul 1	191	Exemplul 31	5	Exemplul 61	11
Exemplul 2	118	Exemplul 32	13	Exemplul 62	10
Exemplul 3	33	Exemplul 33	7	Exemplul 63	10
Exemplul 4	124	Exemplul 34	7	Exemplul 64	3
Exemplul 5	6	Exemplul 35	8	Exemplul 65	5
Exemplul 6	8	Exemplul 36	4	Exemplul 66	7
Exemplul 7	8	Exemplul 37	5	Exemplul 67	12
Exemplul 8	9	Exemplul 38	110	Exemplul 68	7
Exemplul 9	109	Exemplul 39	10	Exemplul 69	10
Exemplul 10	7	Exemplul 40	70	Exemplul 70	15
Exemplul 11	124	Exemplul 41	59	Exemplul 71	5
Exemplul 12	32	Exemplul 42	7	Exemplul 72	7
Exemplul 13	29	Exemplul 43	9	Exemplul 73	11
Ex. 14	109	Ex. 44	4	Ex. 74	17
Ex. 15	13	Ex. 45	6	Ex. 75	20
Ex. 16	12	Ex. 46	5	Ex. 76	99
Ex. 17	179	Ex. 47	11	Ex. 77	4
Ex. 18	5	Ex. 48	9	Ex. 78	6
Ex. 19	31	Ex. 49	15	Ex. 79	6
Ex. 20	24	Ex. 50	165	Ex. 80	14
Ex. 21	29	Ex. 51	358	Ex. 81	9
Ex. 22	3	Ex. 52	4	Ex. 82	7
Ex. 23	38	Ex. 53	70	Ex. 83	14

Exemplul nr.	IC ₅₀ (nM)	Exemplul nr.	IC ₅₀ (nM)	Exemplul nr.	IC ₅₀ (nM)
Ex. 24	24	Ex. 54	8	Ex. 84	27
Ex. 25	9	Ex. 55	11	Ex. 85	14
Ex. 26	5	Ex. 56	76	Ex. 86	6
Ex. 27	14	Ex. 57	11	Ex. 87	18
Ex. 28	5	Ex. 58	4	Ex. 88	17
Ex. 29	3	Ex. 59	125	Ex. 89	18
Ex. 30	4	Ex. 60	7	Ex. 90	6
Ex. 91	6	Ex. 125	8	Ex. 159	17
Ex. 92	6	Ex. 126	4	Ex. 160	26
Ex. 93	11	Ex. 127	434	Ex. 161	24
Ex. 94	48	Ex. 128	4	Ex. 162	79
Ex. 95	8	Ex. 129	6	Ex. 163	22
Ex. 96	336	Ex. 130	12	Ex. 164	7
Ex. 97	247	Ex. 131	435	Ex. 165	3
Ex. 98	9	Ex. 132	12	Ex. 166	3
Ex. 99	7	Ex. 133	8	Ex. 167	6
Ex. 100	23	Ex. 134	17	Ex. 168	5
Ex. 101	153	Ex. 135	8	Ex. 169	4
Ex. 102	20	Ex. 136	6	Ex. 170	5
Ex. 103	74	Ex. 137	9	Ex. 171	3
Ex. 104	15	Ex. 138	11	Ex. 173	6
Ex. 105	19	Ex. 139	45	Ex. 174	5
Ex. 106	12	Ex. 140	36	Ex. 175	3
Ex. 107	223	Ex. 141	13	Ex. 176	6
Ex. 108	316	Ex. 142	35	Ex. 177	17
Ex. 109	7	Ex. 143	7	Ex. 178	9
Ex. 110	3	Ex. 144	9	Ex. 179	8
Ex. 111	10	Ex. 145	9	Ex. 180	5
Ex. 112	5	Ex. 146	19	Ex. 181	12
Ex. 113	6	Ex. 147	17	Ex. 182	9
Ex. 114	7	Ex. 148	9	Ex. 183	3
Ex. 115	7	Ex. 149	14	Ex. 184	3
Ex. 116	21	Ex. 150	9	Ex. 185	2
Ex. 117	6	Ex. 151	28	Ex. 186	4
Ex. 118	7	Ex. 152	32	Ex. 187	2
Ex. 119	12	Ex. 153	33	Ex. 188	4
Ex. 120	3	Ex. 154	42	Ex. 189	10
Ex. 121	5	Ex. 155	94	Ex. 190	6
Ex. 122	6	Ex. 156	24	Ex. 191	3
Ex. 123	6	Ex. 157	32	Ex. 192	5
Ex. 124	6	Ex. 158	11	Ex. 193	5
				Ex. 194	3
				Ex. 195	3

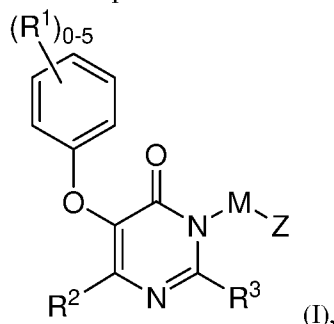
- Exemplele descrise aici servesc doar pentru a ilustra invenția și realizarea ei practica. Aceste exemple nu pot considerate ca limitări ale volumului sau spiritului invenției. Deși descrierea anterioară dezvăluie principiile prezentei invenții, cu exemple oferite în scopul ilustrării, realizarea invenției cuprinde toate variantele, adaptările și/sau modificările utile, care se include în volumul revendicărilor prezentate în continuare. Toate publicațiile, brevetele și cererile de brevet, citate aici, sunt încorporate în prezenta descriere integral prin referințe.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Clemo et al., J. Chem. Soc. 1954, pp. 2693-2702
2. Sweeney et al., Bioorganic & Medicinal Chem. Letters 2008, vol. 18, pp. 4348-4351
3. WO 0134578 A1 2001.05.17
4. WO 2004085406 A1 2004.10.07
5. WO2005102989 A1 2005.11.03
6. WO 2006067587 A2 2006.06.29
7. WO 2007045572 A1 2007.04.26
8. WO 2007045573 A1 2007.04.26
9. WO 2008076225 A2 2008.06.26
10. WO 2009067166 A2 2009.05.28
11. US 20040192704 A1 2004.09.30
12. US 20070021442 A1 2007.01.25
13. WO 2007015812 A2 2007.02.08
14. WO 2011120133 A1 2011.10.06

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula I:



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:

M reprezintă CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ sau $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)$; Z este selectat din grupa constând din: piridazină, piridazinonă, pirimidină, pirimidinonă, pirazină, pirazinonă, triazină și triazinonă, fiecare opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre R^4 și R^5 ;

fiecare R^1 este independent selectat din grupa constând din: halogen, CN, NO_2 , C_{1-4} alchil, C_{1-4} haloalchil, C_{2-4} alchenil, OH, $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alchil, $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ haloalchil, $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, CO_2R^A , SR^A , $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$, SO_2R^A , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^A)\text{C}(\text{O})\text{R}^B$ sau C_{2-4} alchenil substituit cu CN;

R^2 este selectat din grupa constând din:

- (1) H,
- (2) C_{1-6} alchil,
- (3) C_{1-6} haloalchil,
- (4) C_{1-6} alchil substituit cu 1 până la 3 substituenți, fiecare din care independent reprezintă OH, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alchil, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, CO_2R^A , SR^A , $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{C}(\text{O})\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{CO}_2\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{N}(\text{R}^A)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ sau $\text{N}(\text{R}^A)\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$,
- (5) $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alchil, în care alchil este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți independent selectați dintre OH, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alchil, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ haloalchil, CN, $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, CO_2R^A , SR^A , $\text{S}(\text{O})\text{R}^A$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$ sau $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$,
- (6) $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ haloalchil,
- (7) halogen,

- (8) CN,
- (9) NO₂,
- (10) N(R^A)R^B,
- (11) C(O)N(R^A)R^B,
- (12) C(O)R^A,
- (13) C(O)-C₁₋₆ haloalchil,
- (14) C(O)OR^A,
- (15) OC(O)R^A,
- (16) OC(O)N(R^A)R^B,
- (17) SR^A,
- (18) S(O)R^A,
- (19) S(O)₂R^A,
- (20) S(O)₂N(R^A)R^B,
- (21) N(R^A)S(O)₂R^B,
- (22) N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B,
- (23) N(R^A)C(O)R^B,
- (24) N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
- (25) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B,
- (26) N(R^A)CO₂R^B,
- (27) N(R^C)R^D,
- (28) C(O)N(R^C)R^D,
- (29) OC(O)N(R^C)R^D,
- (30) S(O)₂N(R^C)R^D,
- (31) N(R^A)S(O)₂N(R^C)R^D,
- (32) N(R^A)C(O)N(R^C)R^D,
- (33) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D,
- (34) CycA,
- (35) -O-CycA,
- (36) ArilA sau
- (37) HetA;

R³ reprezintă H, C₁₋₆ alchil, halogen, CN, C₁₋₆ fluoralchil, OH, O-C₁₋₆ alchil și O-C₁₋₆ haloalchil;

R⁴ și R⁵ fiecare independent este selectat dintre:

- (1) H,
- (2) C₁₋₆ alchil, C₂₋₆ alchenil sau C₂₋₆ alchinil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre: OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(R^A)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, CycB, ArilB și HetB,
- (3) C₁₋₆ haloalchil opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre: OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(R^A)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, CycB, ArilB și HetB
- (4) O-C₁₋₆ alchil, în care porțiunea alchil este opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(R^A)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B, CycB, ArilB și HetB,

(5) $O-C_{1-6}$ haloalchil, opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, CycB, ArilB și HetB,

- (6) halogen,
- (7) CN,
- (8) NO_2 ,
- (9) $N(R^A)R^B$,
- (10) $C(O)N(R^A)R^B$,
- (11) $C(O)R^A$,
- (12) $C(O)-C_{1-6}$ haloalchil,
- (13) $C(O)OR^A$,
- (14) $OC(O)R^A$,
- (15) $OC(O)N(R^A)R^B$,
- (16) SR^A ,
- (17) $S(O)R^A$,
- (18) $S(O)_2R^A$,
- (19) $S(O)_2N(R^A)R^B$,
- (20) $N(R^A)S(O)_2R^B$,
- (21) $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$,
- (22) $N(R^A)C(O)R^B$,
- (23) $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$,
- (24) $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$,
- (25) $N(R^A)CO_2R^B$,
- (26) $N(R^C)R^D$,
- (27) $C(O)N(R^C)R^D$,
- (28) $OC(O)N(R^C)R^D$,
- (29) $S(O)_2N(R^C)R^D$,
- (30) $N(R^A)S(O)_2N(R^C)R^D$,
- (31) $N(R^A)C(O)N(R^C)R^D$,
- (32) $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D$,
- (33) OH,
- (34) CycB,
- (35) ArilB,
- (36) HetB,
- (37) -J-CycB,
- (38) -J-ArilB și
- (39) -J-HetB,

sau R^4 și R^5 pe atomi adiacenți pot fi uniți împreună cu atomii de care sunt atașați pentru a forma un inel fuzionat CycC, ArilC sau HetC;

CycA, CycB și CycC reprezintă independent un carbociclil, care reprezintă C_{3-8} cicloalchil, C_{5-8} cicloalchenil sau un sistem ciclic nearomatic, saturat sau nesaturat C_{7-12} biciclic, în care un inel este fuzionat sau are o punte cu un alt inel; în care carbociclil este opțional substituit cu un total de 1 până la 6 substituenți, în care:

- (i) substituenții de la zero până la 6 reprezintă fiecare independent:
 - (1) halogen,
 - (2) CN,
 - (3) C_{1-6} alchil,
 - (4) OH,
 - (5) $O-C_{1-6}$ alchil,

- (6) C₁₋₆ haloalchil,
 - (7) O-C₁₋₆ haloalchil,
 - (8) C₁₋₆ alchenil sau
 - (9) C₁₋₆ alchenil substituit cu CN și
 - (ii) substituenții de la zero până la 2 reprezintă fiecare independent:
 - (1) CycQ,
 - (2) AryQ,
 - (3) HetQ,
 - (4) HetR,
 - (5) J-CycQ,
 - (6) J-AryQ,
 - (7) J-HetQ,
 - (8) J-HetR,
 - (9) C₁₋₆ alchil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR,
 - (10) C₂₋₆ alchenil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR
- sau
- (11) C₂₋₆ alchinil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR; ArilA, ArilB și ArilC reprezintă independent aril, care este opțional substituit cu un total de la 1 până la 8 substituenți, în care:
 - (i) substituenții de la zero până la 8 reprezintă fiecare independent:
 - (1) C₁₋₆ alchil,
 - (2) C₁₋₆ haloalchil, care este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți adiționali, fiecare din care este independent selectat dintre OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(R^A)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B sau N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (3) C₁₋₆ alchil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent este selectat dintre: OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(R^A)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B sau N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (4) C₂₋₆ alchenil,
 - (5) C₂₋₆ alchenil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent reprezintă OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(R^A)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B sau N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (6) C₂₋₆ alchinil,
 - (7) C₂₋₆ alchinil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent reprezintă OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, CN, NO₂, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, S(O)₂R^A, S(O)₂N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)R^B, N(R^A)CO₂R^B, N(R^A)S(O)₂R^B, N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B, OC(O)N(R^A)R^B, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B sau N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B,
 - (8) O-C₁₋₆ alchil,
 - (9) O-C₁₋₆ haloalchil,
 - (10) OH,
 - (11) halogen,
 - (12) CN,
 - (13) NO₂,
 - (14) N(R^A)R^B,
 - (15) C(O)N(R^A)R^B,
 - (16) C(O)R^A,
 - (17) C(O)-C₁₋₆ haloalchil,
 - (18) C(O)OR^A,

- (19) $\text{OC(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 (20) SR^{A} ,
 (21) S(O)R^{A} ,
 (22) $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{A}}$,
 (23) $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 (24) $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{R}^{\text{B}}$,
 (25) $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 (26) $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)R}^{\text{B}}$,
 (27) $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 (28) $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)-C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$ sau
 (29) $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)CO}_2\text{R}^{\text{B}}$ și
 (ii) substituenții de la zero până la 2 fiecare independent reprezintă:
 (1) CycQ,
 (2) AryQ,
 (3) HetQ,
 (4) HetR,
 (5) J-CycQ,
 (6) J-AryQ,
 (7) J-HetQ,
 (8) J-HetR,
 (9) C_{1-6} alchil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR,
 (10) C_{2-6} alchenil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR
 sau
 (11) C_{2-6} alchinil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR;
 HetA, HetB și HetC independent reprezintă heterociclul sau heteroarilul, opțional substituit cu un
 total de la 1 până la 8 substituenți, în care:
 (i) substituenții de la zero până la 8 fiecare independent reprezintă:
 (1) C_{1-6} alchil,
 (2) C_{1-6} haloalchil, care este opțional substituit cu 1 până la 3 substituenți adiționali, fiecare
 din care este independent selectat dintre: OH, O-C_{1-6} alchil, O-C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 $\text{C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, C(O)R^{A} , $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$, SR^{A} , S(O)R^{A} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{A}}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)R}^{\text{B}}$,
 $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{OC(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$ sau
 $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 (3) C_{1-6} alchil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent este selectat
 dintre: OH, O-C_{1-6} alchil, O-C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, C(O)R^{A} , $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$,
 SR^{A} , S(O)R^{A} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{A}}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{R}^{\text{B}}$,
 $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{OC(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$ sau $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 (4) C_{2-6} alchenil,
 (5) C_{2-6} alchenil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent reprezintă
 OH, O-C_{1-6} alchil, O-C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, C(O)R^{A} , $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$, SR^{A} ,
 S(O)R^{A} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{A}}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{R}^{\text{B}}$,
 $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{OC(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$ sau $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 (6) C_{2-6} alchinil,
 (7) C_{2-6} alchinil substituit cu 1 până la 3 substituenți fiecare din care independent reprezintă
 OH, O-C_{1-6} alchil, O-C_{1-6} haloalchil, CN, NO_2 , $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, C(O)R^{A} , $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$, SR^{A} ,
 S(O)R^{A} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{A}}$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{R}^{\text{B}}$,
 $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{OC(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$, $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$ sau $\text{N(R}^{\text{A}}\text{)C(O)C(O)N(R}^{\text{A}}\text{)R}^{\text{B}}$,
 (8) O-C_{1-6} alchil,
 (9) O-C_{1-6} haloalchil,
 (10) OH,

- (11) oxo,
- (12) halogen,
- (13) CN,
- (14) NO₂,
- (15) N(R^A)R^B,
- (16) C(O)N(R^A)R^B,
- (17) C(O)R^A,
- (18) C(O)-C₁₋₆ haloalchil,
- (19) C(O)OR^A,
- (20) OC(O)N(R^A)R^B,
- (21) SR^A,
- (22) S(O)R^A,
- (23) S(O)₂R^A,
- (24) S(O)₂N(R^A)R^B,
- (25) N(R^A)S(O)₂R^B,
- (26) N(R^A)S(O)₂N(R^A)R^B,
- (27) N(R^A)C(O)R^B,
- (28) N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,
- (29) N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B sau
- (30) N(R^A)CO₂R^B și

(ii) substituenții de la zero până la 2 fiecare independent reprezintă:

- (1) CycQ,
- (2) AryQ,
- (3) HetQ,
- (4) HetR,
- (5) J-CycQ,
- (6) J-AryQ,
- (7) J-HetQ,
- (8) J-HetR,
- (9) C₁₋₆ alchil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR,
- (10) C₂₋₆ alchenil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR

sau

(11) C₂₋₆ alchinil substituit cu CycQ, AryQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-AryQ, J-HetQ sau J-HetR;

fiecare CycQ independent reprezintă C₃₋₈ cicloalchil sau C₅₋₈ cicloalchenil, în care cicloalchil sau cicloalchenil este opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți, fiecare din care independent reprezintă halogen, C₁₋₆ alchil, OH, O-C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ haloalchil sau O-C₁₋₆ haloalchil;

fiecare AryQ independent reprezintă fenil sau naftil, în care fenil sau naftil este opțional substituit cu 1 până la 5 substituenți, fiecare din care independent reprezintă halogen, CN, NO₂, C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ haloalchil, OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SR^A, S(O)R^A, SO₂R^A, SO₂N(R^A)R^B sau SO₂N(R^A)C(O)R^B;

fiecare HetQ independent reprezintă heteroaril, care este opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți fiecare din care independent reprezintă halogen, C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ haloalchil, OH, O-C₁₋₆ alchil, O-C₁₋₆ haloalchil, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, SO₂R^A, N(R^A)C(O)N(R^A)R^B sau N(R^A)CO₂R^B;

fiecare HetR independent reprezintă un inel heterociclic nearomatic saturat sau nesaturat cu 4 până la 7 membri cu conținut de cel puțin un atom de carbon și de la 1 până la 4 heteroatomi independent selectați dintre N, O și S, în care fiecare S este opțional oxidat până la S(O) sau S(O)₂ și în care inelul heterociclic saturat sau nesaturat este opțional substituit cu 1 până la 4 substituenți fiecare din care independent reprezintă halogen, CN, C₁₋₆ alchil, OH, oxo, O-C₁₋₆ alchil, C₁₋₆ haloalchil, O-C₁₋₆ haloalchil, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A sau SO₂R^A;

fiecare J reprezintă independent:

- (i) O,

- (ii) S,
- (iii) S(O),
- (iv) S(O)₂,
- (v) O-C₁₋₆ alchilen,
- (vi) S-C₁₋₆ alchilen,
- (vii) S(O)-C₁₋₆ alchilen,
- (viii) S(O)₂-C₁₋₆ alchilen,
- (ix) N(R^A) sau
- (x) N(R^A)-C₁₋₆ alchilen;

fiecare R^A, R^B, R^C și R^D este independent selectat dintre H, C₁₋₆ alchil și C₃₋₆ cicloalchil, în care C₁₋₆ alchil și C₃₋₆ cicloalchil menționați sunt opțional substituiți cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat din grupa constând din: halogen, OH, CN, C₁₋₄ alcoxi, C₃₋₆ cicloalchil și fenil;

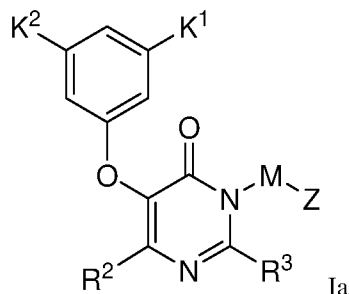
sau alternativ fiecare pereche de R^C și R^D împreună cu azotul la care aceștia sunt ambii atașați formează un inel saturat sau mononesaturat, care opțional conține un heteroatom adițional la N la care R^C și R^D sunt atașați, în care heteroatomul adițional este selectat dintre N, O și S; în care inelul este opțional substituit cu 1 sau 2 substituenți fiecare din care independent reprezintă C₁₋₆ alchil, C(O)R^A, C(O)OR^A, C(O)N(R^A)R^B sau S(O)₂R^A și în care opțional S în inel este opțional în formă de S(O) sau S(O)₂;

fiecare Aril independent reprezintă (i) fenil, (ii) un sistem de inel carbociclic fuzionat biciclic cu 9 sau 10 membri în care cel puțin un inel este aromatic sau (iii) un sistem de inel carbociclic fuzionat triciclic cu 11 până la 14 membri în care cel puțin un inel este aromatic;

fiecare heterociclic independent reprezintă (i) un inel monociclic saturat sau nesaturat cu 4 până la 8 membri, (ii) un sistem biciclic cu 7 până la 12 membri sau (iii) un sistem triciclic cu 10 până la 18 membri, în care fiecare inel în (ii) sau în (iii) este independent, fuzionat sau având punți cu un alt inel sau inele și fiecare inel este saturat sau nesaturat; în care inelul monociclic conține de la 1 până la 4 heteroatomi și un echilibru al atomilor de carbon; un sistem biciclic sau un sistem triciclic cu conținut de 1 până la 8 heteroatomi și un echilibru al atomilor de carbon, în care unul sau mai multe inele conțin unul sau mulți heteroatomi; în care heteroatomii sunt selectați dintre N, O și S și în care oricare unul sau mai mulți heteroatomi de azot sau sulf sunt opțional oxidați și oricare unul sau mai mulți heteroatomi de azot sunt opțional cuaternizați;

fiecare heteroaril independent reprezintă (i) un inel heteroaromatic cu 5 sau 6 membri cu conținut de 1 până la 4 heteroatomi independent selectați dintre N, O și S, în care fiecare N este opțional în formă de un oxid sau (ii) un sistem ciclic fuzionat, heterobiciclic cu 9 sau 10 membri cu conținut de 1 până la 4 heteroatomi independent selectați dintre N, O și S, în care fie unul sau ambele inele conțin unul sau mai mulți heteroatomi, cel puțin un inel este aromatic, fiecare N este opțional în formă de un oxid și fiecare S într-un inel care este nearomatic este opțional S(O) sau S(O)₂.

2. Compus, conform revendicării 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia cu formula Ia:



în care K¹ și K² fiecare independent reprezintă F, Br, Cl, OCHF₂, CF₃ sau CN.

3. Compus cu formula Ia, conform revendicării 2, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:

K^2 reprezintă clor și K^1 reprezintă cian sau
 K^2 reprezintă brom și K^1 clor, sau
 K^2 reprezintă cian și K^1 reprezintă cian, sau
 K^2 reprezintă cian și K^1 reprezintă difluormetoxi, sau
 K^2 reprezintă clor și K^1 reprezintă clor, sau
 K^2 reprezintă cian și K^1 reprezintă fluor.

4. Compus cu formula I, conform revendicării 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:

R^2 independent reprezintă:

- (1) H,
- (2) C_{1-3} alchil,
- (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) $CH_2N(H)CH_3$,
- (12) $CH_2N(CH_3)_2$,
- (13) $CH_2C(O)NH_2$,
- (14) $CH_2C(O)N(H)CH_3$,
- (15) $CH_2C(O)N(CH_3)_2$,
- (16) $CH_2C(O)CH_3$,
- (17) $CH_2CO_2CH_3$,
- (18) $CH_2S(O)_2CH_3$,
- (19) O- C_{1-3} alchil,
- (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) $N(CH_3)_2$,
- (30) $C(O)NH_2$,
- (31) $C(O)N(H)CH_3$,
- (32) $C(O)N(CH_3)_2$,
- (33) $C(O)CH_3$,
- (34) $C(O)CF_3$,
- (35) CO_2CH_3 ,
- (36) $S(O)_2CH_3$ sau
- (37) ciclopropil.

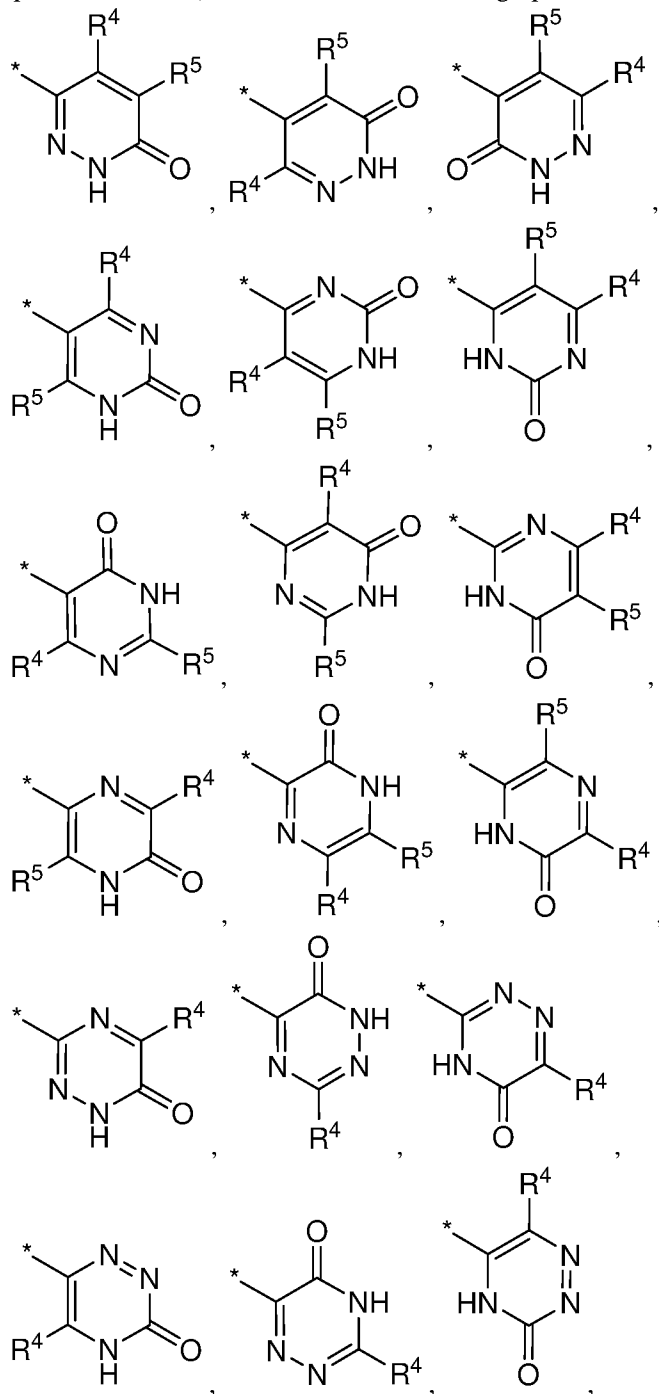
5. Compus cu formula I, conform revendicării 4, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN.

6. Compus cu formula I, conform revendicării 5, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: R^2 reprezintă CF_3 .

7. Compus, conform oricărei din revendicările 1 până la 6, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: M reprezintă CH_2 sau $CH(CH_3)$.

8. Compus, conform revendicării 7, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: M reprezintă CH_2 .

9. Compus, conform oricărei din revendicările 1 până la 8, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: Z este selectat din grupa constând din:



în care * reprezintă punctul de atașare la M.

10. Compus cu formula I, conform revendicării 3, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:

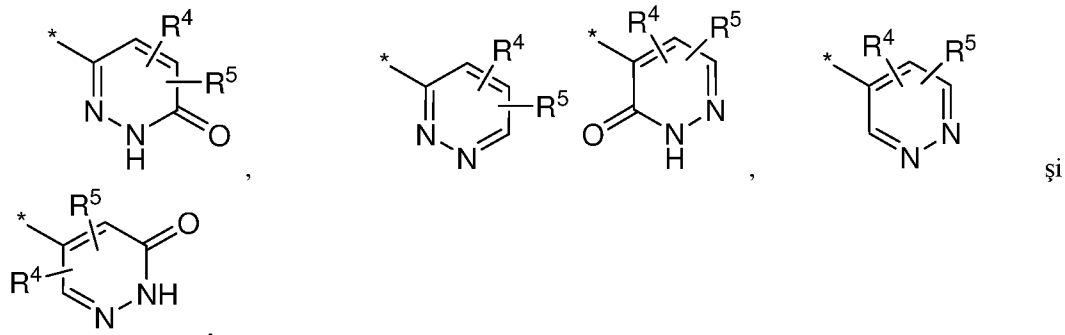
R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN;

R^3 reprezintă H și

M reprezintă CH_2 sau $CH(CH_3)$.

11. Compus cu formula I, conform revendicării 10, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:

Z este selectat din grupa constând din:



în care* reprezintă punctul de atașare la M.

12. Compus, conform oricărei din revendicările 1 până la 11, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care:

R^4 și R^5 fiecare independent este selectat dintre:

(1) H,

(2) C_{1-6} alchil, C_{2-6} alchenil sau C_{2-6} alchinil, fiecare opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,

(3) C_{1-6} haloalchil opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,

(4) $O-C_{1-6}$ alchil în care porțiunea alchil este opțional substituită cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,

(5) $O-C_{1-6}$ haloalchil, opțional adițional substituit cu unul sau mai mulți substituenți până la numărul maxim permis de valență selectat dintre OH, $O-C_{1-6}$ alchil, $O-C_{1-6}$ haloalchil, CN, NO_2 , $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$, CO_2R^A , SR^A , $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, $S(O)_2N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)R^B$, $N(R^A)CO_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2R^B$, $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$, $OC(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$, $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$, C_{3-8} cicloalchil, fenil și HetB,

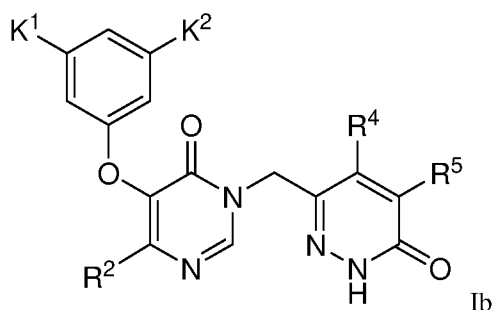
(6) halogen,

(7) OH,

(8) CN

- (9) $C(O)R^A$,
- (10) $N(R^A)R^B$,
- (11) $C(O)N(R^A)R^B$,
- (12) $C(O)OR^A$,
- (13) SR^A ,
- (14) $S(O)_2R^A$,
- (15) $S(O)_2N(R^A)R^B$,
- (16) C_{3-8} Cicloalchil,
- (17) ArilB,
- (18) HetB,
- (19) -J- C_{3-8} cicloalchil,
- (20) -J-ArilB și
- (21) -J-HetB;

13. Compus, conform revendicării 1, cu formula Ib



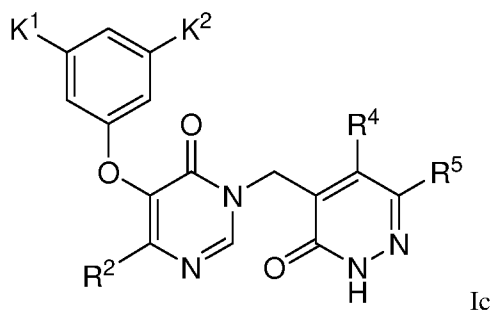
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

în care K^1 și K^2 fiecare independent reprezintă F, Br, Cl, $OCHF_2$, CF_3 sau CN; și

R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN.

14. Compus cu formula Ib, conform revendicării 13, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: R^2 reprezintă CF_3 și R^4 reprezintă H.

15. Compus, conform revendicării 1, cu formula Ic



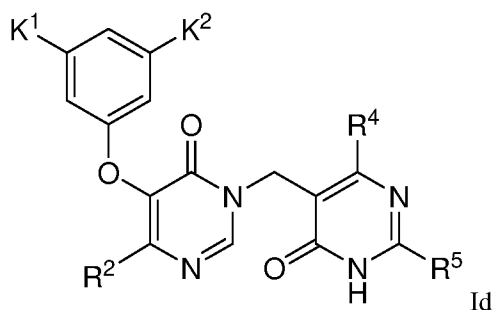
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

în care K^1 și K^2 fiecare independent reprezintă F, Br, Cl, $OCHF_2$, CF_3 sau CN; și

R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN.

16. Compus cu formula Ic, conform revendicării 15, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: R^2 reprezintă CF_3 și R^4 reprezintă H.

17. Compus, conform revendicării 1, cu formula Id



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia,

în care K^1 și K^2 fiecare independent reprezintă F, Br, Cl, $OCHF_2$, CF_3 sau CN; și

R^2 este selectat dintre H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_2CH_3 , CF_2H , CF_3 , OCH_3 , OCF_2H , OCF_3 , ciclopropil, Cl, Br, F sau CN.

18. Compus cu formula Id, conform revendicării 17, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: R^2 reprezintă CF_3 și R^4 reprezintă H.

19. Compus cu formula I, conform revendicării 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care: compusul se selectează din grupa constând din:

3-clor-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-hidroxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluormetil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)(2H₂)metil]-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3,3-difluorciclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-izopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-hidroxipropan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(1-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(1-fluoretal)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(fluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

2,5-diclor-3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-fluor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(trifluormetil)benzonitril;

6-((5-(3-clor-5-(trifluormetil)fenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-piridazin-3(2H)-onă;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-((1-((5-brom-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(4-(trifluormetoxi)fenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-clor-5-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-clorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3,4-difluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-(difluormetoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(p-tolil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-fluor-4-izopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3,5-difluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-clor-4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2,4-difluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-clorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-5-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-clor-4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-clor-3-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-clor-2-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-3-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-clor-3-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(5-clor-2-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2,5-difluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-izopropilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(5-fluor-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-6-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-fluor-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-((1-((5-(4-(tert-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-cianfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(3,4,5-trifluorfenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-fluor-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-fluor-4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(5-fluor-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-fluor-5-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-fluor-5-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,3,4-trifluorfenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluor-5-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-5-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(Ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

4-(6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2-fluorbenzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-(2,2-difluor-1-hidroxi)etil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(piridin-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-cianfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(6-fluorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-metoxipiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(piridin-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(5-fluorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

5-(6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)nicotinnitril;

3-clor-5-((1-((5-(5-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(6-clorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(2-fluorpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(quinolin-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-((1-((5-(4-(1-amino-2,2,2-trifluoretil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril;

3-((1-((5-brom-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril;

3-clor-5-((1-((5-clor-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(dimetilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitril;

3-clor-5-((1-((5-(metilsulfonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(etilsulfonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(5-fluorpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(5-clorpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

metil 6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilat;

6-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamidă;

3-clor-5-((1-((5-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,2,2-trifluor-1-hidroxietyl)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-((1-((5-acetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril;

3-clor-5-((1-((5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(difluormetoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(4-fluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(3-fluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(4-(difluormetoxi)fenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(4-(trifluormetoxi)fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-Ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(4-(trifluormetil)fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(2,3-difluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(3,4-difluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

4-(5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-fluorbenzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(4-clor-3-fluorfenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(4-(2,2-difluor-1-hidroxi)fenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pirol[2,3-b]piridin-4-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((1-metil-3,6-dioxi-1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-((1-((2-(terț-butil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril;

3-Clor-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitril;

3-clor-5-((1-((2-(metiltio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((4-Ciclopropil-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((2-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((2-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((4-metoxi-2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-Clor-5-{6-oxo-1-[6-oxo-2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil]-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi}-benzonitril;

3-Clor-5-{1-[2-(4-fluor-fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil]-6-oxo-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi}-benzonitril;

3-Clor-5-[1-(2-dimetilamino-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-6-oxo-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitril;

3-Clor-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-pirazol-1-il-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-4-trifluormetil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitril;

3-((1-((2-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril;

3-clor-5-((1-((2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((2-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((2-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxamidă;

5-((5-(3-clor-5-cianfenoxi)-6-oxo-4-(trifluormetil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carbonitril;

3-((1-((2-acetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorbenzonitril;

3-clor-5-((1-((2-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((2-(4-(difluormetoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((4-(difluormetil)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

2-fluor-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril;

3-clor-5-(4-(difluormetoxi)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril;

3-(difluormetoxi)-5-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril;

5-fluor-2-metil-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitril;

2-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-(difluormetoxi)-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

5-fluor-3-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-metilbenzonitril;

3-clor-5-((1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;

3-((4-(1,1-difluoretil)-1-((5-(4-fluorfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril;
 3-clor-5-((4-(difluormetil)-1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 3-((1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril;
 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 3-clor-5-((1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 3-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(difluormetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril;
 3-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril;
 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 3-clor-5-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 3-clor-5-((1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril și
 3-((4-(1,1-difluoretil)-1-((6-(1,1-difluoretil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorbenzonitril;
 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 3-clor-5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluormetil)benzonitril;
 3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluormetil)benzonitril;
 3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)izoftalonitril;
 3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-fluorbenzonitril;
 3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-fluorbenzonitril;
 3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoretil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 5-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)izoftalonitril;
 3-((1-((6-clor-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluormetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluormetil)benzonitril;
 3-((1-((6-brom-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluormetil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitril;
 sau o sare farmaceutic acceptabilă a oricărui din compușii menționați.

20. Compoziție farmaceutică cu conținut de o cantitate eficientă de compus, conform oricărei din revendicările 1 până la 19, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător farmaceutic acceptabil.

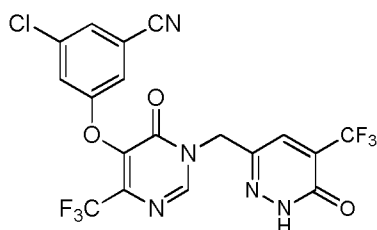
21. Metodă de profilaxie sau tratament al infecției cu HIV sau de profilaxie, tratament sau intarziere a debutului sau progresării SIDA la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus, conform oricărei din revendicările 1 până la 19, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

22. Metodă, conform revendicării 21, care prevede adițional administrarea la subiect a unui sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

23. Compus, conform oricărei din revendicările 1 până la 19, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestora, pentru utilizare în profilaxia sau tratamentul infecției cu HIV sau pentru profilaxia, tratamentul sau întârzierea debutului sau progresării SIDA la un subiect care necesită aceasta.

24. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 20, care cuprinde adițional unul sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

25. Compus cu formula



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

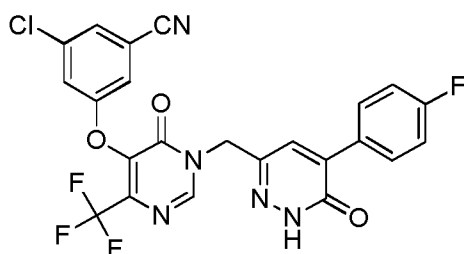
26. Compoziție farmaceutică cu conținut de o cantitate eficientă de compus, conform revendicării 25, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător farmaceutic acceptabil.

27. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 26, care cuprinde adițional unul sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

28. Metodă de profilaxie sau de tratament al infecției cu HIV sau de profilaxie, tratament sau întârziere a debutului SIDA la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus, conform revendicării 25, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

29. Metodă, conform revendicării 28, care prevede adițional administrarea la un subiect a unui sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

30. Compus cu formula



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

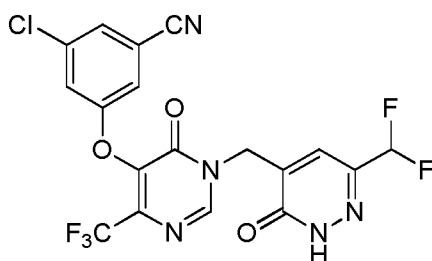
31. Compoziție farmaceutică cu conținut de o cantitate eficientă de compus, conform revendicării 30, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător farmaceutic acceptabil.

32. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 31, care cuprinde adițional unul sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

33. Metodă de profilaxie sau de tratament al infecției cu HIV sau de profilaxie, tratament sau întârziere a debutului sau progresării SIDA la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus, conform revendicării 30, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

34. Metodă, conform revendicării 33, care prevede adițional administrarea la un subiect a unui sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

35. Compus cu formula



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

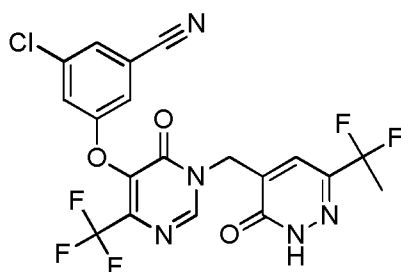
36. Compoziție farmaceutică cu conținut de o cantitate eficientă de compus, conform revendicării 35, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător farmaceutic acceptabil.

37. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 36, care cuprinde adițional unul sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

38. Metodă de profilaxie sau de tratament al infecției cu HIV sau de profilaxie, tratament sau intarziere a debutului sau progresării SIDA la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus, conform revendicării 35, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

39. Metodă, conform revendicării 38, care prevede adițional administrarea la un subiect a unui sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

40. Compus cu formula



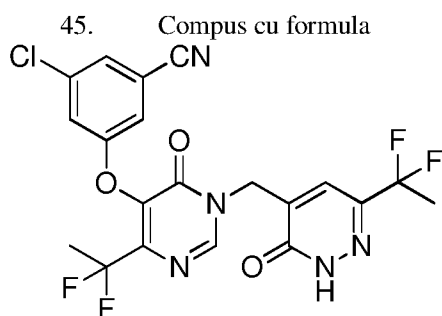
sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

41. Compoziție farmaceutică cu conținut de o cantitate eficientă de compus, conform revendicării 40, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător farmaceutic acceptabil.

42. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 41, care cuprinde adițional unul sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

43. Metodă de profilaxie sau de tratament al infecției cu HIV sau de profilaxie, tratament sau întârziere a debutului sau progresării SIDA la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus, conform revendicării 40, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

44. Metodă, conform revendicării 43, care prevede adițional administrarea la un subiect a unui sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.



sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

46. Compoziție farmaceutică cu conținut de o cantitate eficientă de compus, conform revendicării 45, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia și un purtător farmaceutic acceptabil.

47. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 46, care cuprinde adițional unul sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

48. Metodă de profilaxie sau de tratament al infecției cu HIV sau de profilaxie, tratament sau întârziere a debutului sau progresării SIDA la un subiect care necesită aceasta, care prevede administrarea la subiect a unei cantități eficiente de compus, conform revendicării 45, sau de o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

49. Metodă, conform revendicării 48, care prevede adițional administrarea la un subiect a unui sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați din grupa constând din inhibitori de

protează HIV, inhibitori de integrază HIV, inhibitori de transcriptază inversă nucleozidică HIV, inhibitori de transcriptază inversă nenucleozidică HIV, inhibitori de fuziune HIV și inhibitori de intrare HIV.

50. Compoziție farmaceutică, conform oricărei din revendicările 24, 27, 32, 37, 42 sau 47, în care unul sau mai mulți agenți anti-HIV reprezintă unul sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați dintre:

abacavir, sulfat de abacavir,
abacavir + lamivudină,
abacavir + lamivudină + zidovudină,
amprenavir,
atazanavir, sulfat de atazanavir,
zidovudină,
capravirină
darunavir,
zalcitabină,
didanosină,
didanosină cu înveliș enteric
delavirdină,
efavirenz,
efavirenz + emtricitabină + tenofovir disoproxil fumarat,
EFdA (4'-etinil-2'-fluor-2'-deoxiadenozină)
emtricitabină,
emtricitabină + tenofovir disoproxil fumarat,
emivirină,
enfuvirtid,
etravirină,
fosamprenavir calciu,
indinavir, sulfat de indinavir,
lamivudină,
lamivudină + zidovudină,
lopinavir,
lopinavir + ritonavir,
maraviroc,
nelfinavir, nelfinavir mesilat,
nevirapin,
PPL-100,
raltegravir,
ritonavir,
sacuinavir, sacuinavir mesilat,
stavudină,
tenofovir disoproxil fumarat,
tenofovir hexadeciloxipropil,
tipranavir.

51. Metodă, conform oricărei din revendicările 22, 29, 34, 39, 44 sau 49, în care unul sau mai mulți agenți anti-HIV reprezintă unul sau mai mulți agenți antivirali HIV selectați dintre:

abacavir, sulfat de abacavir,
abacavir + lamivudină,
abacavir + lamivudină + zidovudină,
amprenavir,
atazanavir, sulfat de atazanavir,
zidovudină,

capravirină
darunavir,
zalcitabină,
didanosină,
didanosină cu înveliș enteric
delavirdină,
efavirenz,
efavirenz + emtricitabină + tenofovir disoproxil fumarat,
EFdA (4'-etinil-2-fluor-2'-deoxiadenozină)
emtricitabină,
emtricitabină + tenofovir disoproxil fumarat,
emivirină,
enfuvirtid,
etravirină,
fosamprenavir calciu,
indinavir, sulfat de indinavir,
lamivudină,
lamivudină + zidovudină,
lopinavir,
lopinavir + ritonavir,
maraviroc,
nelfinavir, nelfinavir mesilat,
nevirapin,
PPL-100,
raltegravir,
ritonavir,
sacuinavir, sacuinavir mesilat,
stavudină,
tenofovir disoproxil fumarat,
tenofovir hexadeciloxipropil,
tipranavir.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0047 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.10.08
 (22) Data depozit: 2013.10.07 Raport de documentare internațională: da
 (71) Solicitant: **MERCK SHARP & DOHME CORP, US**
 (54) **Titlul: Derivați de 5-fenoxi-3H-pirimidin-4-onă și utilizarea acestora ca inhibitori ai transcriptazei inverse a HIV**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *C07D 401/14* (2006.01) *C07D 239/54* (2006.01)
C07D 239/56 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
C07D 239/52 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): *C07D**, *A61K**, *A61P**,

"Worldwide" (Espacenet): *C07D**, *A61K**, *A61P**,

EA, CIS (Eapatis): *C07D**, *A61K**, *A61P**,

SU (nonpublic): *C07D**, *A61K**, *A61P**,

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

www.google.com

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A,D	Clemo et al., J. Chem. Soc. 1954, pp. 2693-2702	1-51
A,D	Sweeney et al., Bioorganic & Medicinal Chem. Letters 2008, vol. 18, pp. 4348-4351	1-51
A,D	WO 0134578 A1 2001.05.17	1-51
A,D	WO 2004085406 A1 2004.10.07	1-51
A,D	WO2005102989 A1 2005.11.03	1-51
A,D	WO 2006067587 A2 2006.06.29	1-51
A,D	WO 2007045572 A1 2007.04.26	1-51
A,D	WO 2007045573 A1 2007.04.26	1-51

A,D	WO 2008076225 A2 2008.06.26	1-51
A,D	WO 2009067166 A2 2009.05.28	1-51
A,D	US 20040192704 A1 2004.09.30	1-51
A,D	US 20070021442 A1 2007.01.25	1-51
A,D	WO 2007015812 A2 2007.02.08	1-51
A,D,C	WO 2011120133 A1 2011.10.06	1-51
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării		2019.02.12
Examinator GROSU Viorel		