



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0043953
(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61P 35/00; C07D (13) B
471/20; A61K 31/5025; C07D 471/04

(21) 1-2021-04533 (22) 27/12/2019
(86) PCT/US2019/068652 27/12/2019 (87) WO2020/139991 02/07/2020
(30) 62/785,519 27/12/2018 US
(45) 25/03/2025 444 (43) 25/05/2022 410A
(71) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France
(72) KONTEATIS, Zenon, D. (US); LI, Mingzong (CN); REZNIK, Samuel, K. (US);
SUI, Zhihua (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT ỨC CHẾ AZA-HETEROBICYCLIC CỦA MAT2A VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA CHẤT NÀY

(21) 1-2021-04533

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I và các muối dược dụng của chúng, các chất hồ biến, và/hoặc các chất đồng vị như được mô tả trong sáng chế. Các hợp chất là các chất ức chế của chất đồng phân methionin adenosyltransferaza 2A (MAT2A). Các dược phẩm cũng được đề xuất để điều trị các bệnh ung thư, gồm một số bệnh ung thư mà trong đó gen mã hóa methylthioadenosin phosphorylaza (MTAP) bị khuyết.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế aza-heterobicyclic của MAT2A và dược phẩm chứa chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Methionin adenosyltransferaza (MAT), chất mà cũng được biết đến là S-adenosylmethionin syntetaza, là enzym tế bào mà xúc tác cho sự tổng hợp của S-adenosyl methionin (SAM hoặc AdoMet) từ methionin và ATP; sự xúc tác này được xem là bước giới hạn tốc độ của vòng methionin. SAM là chất cho propylamino trong quá trình sinh tổng hợp polyamin, chất cho methyl chính cho sự methyl hóa ADN, và liên quan đến phiên mã gen và tăng sinh tế bào cũng như là sự sản xuất các chất chuyển hóa thứ cấp.

Hai gen được chỉ định là MAT1A và MAT2A lần lượt mã hóa hai chất đồng phân xúc tác MAT khác biệt. Gen thứ ba, MAT2B, mã hóa nhóm con điều hòa MAT2A. MAT1A được biểu hiện cụ thể trong gan của người trưởng thành, trong khi đó MAT2A lại được phân bố rộng rãi. Vì các chất đồng phân MAT khác nhau về động học xúc tác và các đặc tính điều hòa, nên các tế bào biểu hiện-MAT1A có các mức SAM tương đối cao hơn so với các tế bào biểu hiện-MAT2A. Sự giảm methyl hóa của yếu tố khởi phát MAT2A và sự axetyl hóa histon đã được phát hiện ra là đã gây ra điều hòa tăng của biểu hiện MAT2A. *Tham khảo, ví dụ như tài liệu của M. Vázquez-Chantada và cộng sự, tài liệu Gastroenterology 138 (2010) 1943-53; của M. Frau và cộng sự, tài liệu J. Hepatol. 59 (2013) 830-41; M. Frau và cộng sự, Hepatology 56 (2012) 165-75; và R. M. Pascale và cộng sự, Transl. Gastroenterol. Hepatol. 3 (2018) 36.*

Ở ung thư biểu mô tế bào gan (HCC - hepatocellular carcinoma), xảy ra sự điều chỉnh giảm của MAT1A và sự điều chỉnh tăng của MAT2A, điều này được biết là sự chuyển đổi MAT1A:MAT2A. Sự chuyển đổi này, đi cùng với sự điều chỉnh tăng của MAT2B, dẫn đến các hàm lượng SAM thấp hơn, điều này mang đến lợi thế tăng trưởng đối với các tế bào ung thư gan. Vì MAT2A đóng vai trò rất quan trọng trong việc tạo điều kiện thuận lợi cho sự tăng trưởng của các tế bào ung thư gan, nên nó trở thành mục tiêu cho liệu pháp chống ung thư. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng việc làm im lặng bằng cách sử dụng ARN can thiệp nhỏ về cơ bản là ngăn cản được sự tăng trưởng

và gây ra hiện tượng chết tế bào theo chương trình trong các tế bào ung thư gan. *Tham khảo, ví dụ như, của T. Li và cộng sự, tài liệu J. Cancer* 7(10) (2016) 1317-1327.

Một số dòng tế bào ung thư mà thiếu MTAP đặc biệt nhạy cảm với sự ức chế MAT2A. Marjon và cộng sự (*Cell Reports* 15(3) (2016) 574–587). MTAP (methylthioadenosin phosphorylaza) là enzym biểu hiện rộng rãi trong các mô thông thường mà xúc tác cho sự chuyển đổi của methylthioadenosin (MTA) thành adenin và 5-methylthioriboz-1-phosphat. Adenin được tận dụng để tạo ra adenosin monophosphat, và 5-methylthioriboz-1-phosphat được chuyển thành methionin và format. Vì theo cách tận dụng này, MTA có thể đóng vai trò làm nguồn purin thay thế khi quá trình tổng hợp de novo purin bị chặn, ví dụ, bằng các chất chống chuyển hóa, như L-alanin.

MAT2A bị loạn điều chỉnh trong các bệnh ung thư khác mà thiếu đi sự khuyết MTAP, gồm ung thư biểu mô tế bào gan và bệnh bạch cầu. J. Cai và cộng sự, *Cancer Res.* 58 (1998) 1444-1450; T. S. Jani và cộng sự, *Cell. Res.* 19 (2009) 358-369. Làm im lặng biểu hiện MAT2A nhờ ARN-can thiệp dẫn đến các tác dụng chống-tăng sinh trong một số kiểu ung thư. H. Chen và cộng sự, *Gastroenterology* 133 (2007) 207-218; Q. Liu và cộng sự *Hepatology Res.* 37 (2007) 376-388.

Nhiều tế bào ác tính ở người và chuột thiếu hoạt động MTAP. Sự thiếu hụt MTAP được tìm thấy không chỉ trong các tế bào nuôi cấy mô mà sự thiếu hụt này cũng có ở các bệnh bạch cầu nguyên phát, u thần kinh đệm, các loại u hắc tố, các bệnh ung thư tụy, các loại ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC - non-small cell lung cancers), các loại ung thư bàng quang, các loại u sao bào, các loại u xương ác tính, các loại ung thư đầu cổ, các loại ung thư sợi ở sụn, các loại ung thư buồng trứng, các loại ung thư nội mạc tử cung, các loại ung thư vú, các loại sarcom mô mềm, u lympho không Hodgkin, và các loại u trung biểu mô. Gen mã hóa cho MTAP của người ánh xạ tới vùng 9p21 trên nhiễm sắc thể 9p của người. Vùng này cũng chứa các gen triệt khối u p16INK4A (cũng được biết đến là CDKN2A) và p15INK4B. Các gen này mã hóa cho p16 và p15, là các chất ức chế của lần lượt các kinaza phụ thuộc-cyclin D cdk4 và cdk6.

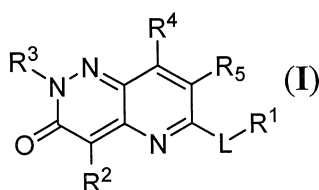
Theo cách khác, sản phẩm phiên mã p16INK4A có thể là khung đọc thay thế (ARF - alternative reading frame) được ghép vào sản phẩm phiên mã mã hóa p14ARF. p14ARF liên kết với MDM2 và ngăn chặn sự phân hủy của p53 (Pomerantz và cộng sự (1998) *Cell* 92:713-723). Vùng nhiễm sắc thể 9p21 được quan tâm bởi vì nó thường bị khuyết đồng hợp tử ở nhiều bệnh ung thư, gồm các bệnh bạch cầu, NSCLC, các bệnh ung

thư tụy, các loại u thần kinh đệm, các loại u hắc tố, và u trung biểu mô. Các phần khuyết thường bất hoạt nhiều hơn một gen. Ví dụ, Cairns và cộng sự ((1995) *Nat. Gen.* 11:210-212) đã đưa ra báo cáo rằng sau khi nghiên cứu hơn 500 khối u nguyên phát, hầu hết tất cả các phần khuyết được nhận ra trong các khối u này liên quan đến vùng 170 kb mà chứa MTAP, p14ARF và P16INK4A. Carson và cộng sự (WO 99/67634) đã đưa ra báo cáo rằng có tồn tại mối tương quan giữa giai đoạn phát triển của khối u và mất tình trạng đồng hợp tử của gen mã hóa MTAP và gen mã hóa p16. Ví dụ, khuyết gen MTAP, nhưng không khuyết p16INK4A đã được báo cáo là dấu hiệu của bệnh ung thư ở giai đoạn đầu của sự phát triển, trong khi khuyết các gen mã hóa cho p16 và MTAP đã được báo cáo là dấu hiệu của bệnh ung thư của giai đoạn muộn của phát triển khối u. Ở một số bệnh nhân mắc u xương ác tính, gen MTAP hiện diện lúc chẩn đoán nhưng bị khuyết vào thời điểm sau đó (Garcia-Castellano và cộng sự, *Clin. Cancer Res.* 8(3) 2002 782-787).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất mà ức chế MAT2A. Các hợp chất và các dược phẩm của chúng có tác dụng trong các phương pháp điều trị nhiều loại ung thư khác nhau, gồm các loại mà kháng lại các cách điều trị thông thường, như phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, và liệu pháp hormone.

Do đó, theo một số phương án, sáng chế này đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng:



Trong công thức I, L là O, S, NR, hoặc liên kết. R là H hoặc C₁-C₆-alkyl.

R¹ được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-carboxycyl, -(C₁-C₆-alkyl)(C₃-C₆-carboxycyl), và -(C₁-C₆-alkyl)(C₃-C₆-xycloalkenyl) trong đó alkyl bất kỳ trong R¹ là thẳng hoặc nhánh. Theo một phương án, R¹ được thể tùy chọn bởi 1 đến 6 halo hoặc 1 đến 6 đoteri.

Theo cách khác, theo một phương án, khi L là NR, thì R và R¹ kết hợp với L là xycloalkyl dị vòng 3 đến 6 cạnh (trong đó 1 đến 4 thành phần vòng được chọn độc lập từ N, O, và S) tùy chọn được thể bởi một hoặc nhiều R^A.

R^2 và R^3 được chọn độc lập từ nhóm gồm có C_2 - C_6 -alkynyl, C_6 - C_{10} -aryl, C_3 - C_6 -carboxyclyl, aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkyl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S). R^2 và R^3 được thể độc lập và tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thể mà được chọn từ nhóm gồm có R^A , OR^A , halo, $-N=N-R^A$, $-NR^A R^B$, $-(C_1-C_6-alkyl)NR^A R^B$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, $-OC(O)R^A$, $-Si(C_1-C_6-alkyl)_3$ và $-CN$.

R^4 được chọn từ nhóm gồm có H, C_1 - C_6 -alkyl (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo, hydroxy hoặc xycloalkoxy dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkoxy dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S)), $-O(C_1-C_6-alkyl)$ (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo), $-OH$, halo, $-CN$, $-(C_1-C_6-alkyl)NR^A R^B$, và $-NR^A R^B$.

R^5 được chọn từ nhóm gồm có H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, halo, $-CN$, và $-NR^C R^D$.

R^A và R^B được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, $-CN$, $-hydroxy$, oxo, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, $-NH_2$, $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6-alkyl)$, $-S(O)_{0-2}-(C_6-C_{10}-aryl)$, $-C(O)(C_1-C_6-alkyl)$, $-C(O)(C_3-C_{14}-carboxyclyl)$, $-C_3-C_{14}-carboxyclyl$, $-(C_1-C_6-alkyl)(C_3-C_{14}-carboxyclyl)$, $C_6-C_{10}-aryl$, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh và $-(C_1-C_6-alkyl)-(xycloalkyl \text{ dị vòng } 3 \text{ đến } 14 \text{ cạnh})$ (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkyl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S).

Mỗi gốc alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, carboxyclyl, xycloalkyl dị vòng, và aryl dị vòng của R^A và R^B được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm gồm có đoteri, hydroxy, halo, $-NR'^2$ (trong đó mỗi R' được chọn độc lập từ nhóm gồm có C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_6 - C_{10} -aryl, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh và $-(C_1-C_6-alkyl)-(xycloalkyl \text{ dị vòng } 3 \text{ đến } 14 \text{ cạnh})$ (trong đó 1 đến 4 thành phần vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S)), $-NHC(O)(OC_1-C_6-alkyl)$, $-NO_2$, $-CN$, oxo, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6-alkyl)$, $-C_1-C_6-alkyl(C_1-C_6-alkoxy)$, $-C(O)NH_2$, $C_1-C_6-alkyl$, $-C(O)C_1-C_6-alkyl$, $-OC_1-C_6-alkyl$, $-Si(C_1-C_6-alkyl)_3$, $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6-alkyl)$, $C_6-C_{10}-aryl$, $-(C_1-C_6-alkyl)(C_6-C_{10}-aryl)$, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh, và $-(C_1-C_6-alkyl)-(chất \text{ dị vòng } 3 \text{ đến } 14 \text{ cạnh})$ (trong đó 1 đến 4 thành phần chất dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và $-O(C_6-C_{14}-aryl)$. Mỗi

nhóm thế alkyl, alkenyl, aryl, và xycloalkyl dị vòng trong R^A và R^B được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có đoteri, hydroxy, $-OC_1-C_6$ -alkyl, halo, $-NH_2$, $-(C_1-C_6\text{-alkyl})NH_2$, $-C(O)OH$, CN, và oxo.

Mỗi R^C và R^D được chọn độc lập từ H và C_1-C_6 -alkyl.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng như được mô tả trong tài liệu này, và chất mang được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng đang phải chịu căn bệnh này, bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng hợp chất ức chế MAT2A hiệu quả như được mô tả trong tài liệu này.

Phương án khác nữa theo sáng chế là phương pháp ức chế sự tổng hợp của S-adenosyl methionin (SAM) trong tế bào, bao gồm đưa vào trong tế bào lượng hợp chất có hiệu quả, hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng, như được mô tả trong tài liệu này.

Sáng chế, theo một phương án khác, đề cập đến phương pháp ức chế sự tổng hợp của S-adenosyl methionin (SAM) trong đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng có hiệu quả của ít nhất một hợp chất hoặc muối, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng như được mô tả trong tài liệu này.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng đang phải chịu căn bệnh này, trong đó bệnh ung thư này được đặc trưng bởi sự giảm đi hoặc không có biểu hiện gen methylthioadenosin phosphorylaza (MTAP), không có gen MTAP, hoặc giảm chức năng protein MTAP, như so sánh với các bệnh ung thư mà có gen hoặc protein MTAP và/hoặc thực hiện chức năng một cách đầy đủ, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu, hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng, như được mô tả trong tài liệu này.

Theo một phương án khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng, như được mô tả trong tài liệu này, để ức chế sự tổng hợp của S-adenosyl methionin (SAM).

Theo phương án khác hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng, như được mô tả trong tài liệu này, để sử dụng trong điều trị ung thư ở đối tượng đang phải chịu căn bệnh này.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất như được mô tả trong tài liệu này, hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất được phẩm điều trị ung thư.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất được mô tả trong tài liệu này là các chất ức chế của MAT2A. Sáng chế do đó đề cập đến không chỉ các hợp chất như vậy phù hợp với Công thức I, mà còn đề cập đến các được phẩm của chúng, các chất hỗ biến, và các chất đồng vị. Các hợp chất và các chế phẩm có tác dụng trong điều trị các bệnh ung thư. Một số bệnh ung thư gồm nhiều bệnh ung thư bị khuyết MTAP, nghĩa là, các bệnh ung thư đó đặc trưng ở điểm không có hoặc khuyết gen/protein MTAP hoặc làm giảm chức năng của protein MTAP.

Các định nghĩa

"Alkyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocarbyl mạch thẳng, phân nhánh, có từ 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon. Ví dụ, alkyl có thể có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 6 các nguyên tử cacbon. Ví dụ về alkyl gồm các nhóm alkyl mạch thẳng như methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, và tương tự, và cũng gồm các chất đồng phân mạch nhánh của các nhóm alkyl mạch thẳng, ví dụ nhưng không giới hạn, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và tương tự. Do đó, các nhóm alkyl gồm các nhóm alkyl bậc một, các nhóm alkyl bậc hai, và các nhóm alkyl bậc ba. Nhóm alkyl có thể không được thế hoặc được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế như được mô tả dưới đây trong tài liệu này.

Cụm "alkyl được thế" dùng để chỉ alkyl được thế ở một hoặc nhiều vị trí, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc thậm chí là 6 vị trí, nơi mà các nhóm thế được gắn tại nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, với cách thay thế như được mô tả trong tài liệu này. "Alkyl được thế tùy chọn" dùng để chỉ alkyl hoặc alkyl được thế.

Mỗi thuật ngữ trong các thuật ngữ "halogen", "halogenua", và "halo" dùng để chỉ -F, -Cl, -Br, hoặc -I.

Thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocarbyl mạch thẳng hoặc nhánh gồm từ 2 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon có 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc ít nhất một liên kết

đôi cacbon với cacbon. Nhóm alkenyl có thể không được thế hoặc được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế như được mô tả dưới đây trong tài liệu này.

“Alkenyl được thế” dùng để chỉ alkenyl được thế ở 1 hoặc nhiều, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc thậm chí là 6 vị trí, nơi mà các nhóm thế được gắn tại nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, với cách thay thế như được mô tả trong tài liệu này. “Alkenyl được thế tùy chọn” dùng để chỉ alkenyl hoặc alkenyl được thế.

“Alkyn” hoặc “alkynyl” dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh chưa bão hòa có số lượng các nguyên tử cacbon được ấn định trước và ít nhất một liên kết ba. Ví dụ của nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axetylen, propyn, 1-butylen, 2-butylen, 1-pentylen, 2-pentylen, 1-hexyn, 2-hexyn, 3-hexyn, 1-heptylen, 2-heptylen, 3-heptylen, 1-octyn, 2-octyn, 3-octyn và 4-octyn. Nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế như được mô tả dưới đây trong tài liệu này.

“Alkynyl được thế” dùng để chỉ alkynyl được thế ở 1 hoặc nhiều, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc thậm chí là 6 vị trí, nơi mà các nhóm thế được gắn tại nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, với cách thay thế như được mô tả trong tài liệu này. “Alkynyl được thế tùy chọn” dùng để chỉ alkynyl hoặc alkynyl được thế.

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm -O-alkyl có số lượng các nguyên tử cacbon được ấn định trước. Ví dụ, nhóm (C₁-C₆)alkoxy gồm -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -O-butylen, -O-*sec*-butyl, -O-*tert*-butyl, -O-pentylen, -O-isopentylen, -O-neopentylen, -O-hexyl, -O-isohexyl, và -O-neohexyl.

Thuật ngữ “carboxycyl” dùng để chỉ hệ vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc đa vòng, 3 đến 14 cạnh, mà hoặc bão hòa, như “xycloalkyl”, hoặc chưa bão hòa, như “xycloalkenyl”. Thuật ngữ “xycloalkenyl” đặc biệt chỉ alkenyl vòng, như C₃-C₆-xycloalkenyl. Carboxycyl này có thể được gắn qua nguyên tử bất kỳ. Carboxycyl, ví dụ, cũng chỉ các vòng hợp nhất trong đó, ví dụ, carboxycyl được hợp nhất vào vòng aryl hoặc aryl dị vòng như được xác định trong tài liệu này. Các ví dụ đại diện cho carboxycyl gồm, nhưng không bị giới hạn trong xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, phenyl, naphthyl, anthracyl, benzofuranyl, và benzothiophenyl. Nhóm carboxycyl có thể không được thế hoặc được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế như được mô tả dưới đây trong tài liệu này.

“Carboxyclyl được thế” dùng để chỉ carboxyclyl được thế ở 1 hoặc nhiều, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc thậm chí là 6 vị trí, nơi mà các nhóm thế được gắn tại nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, với cách thay thế như được mô tả trong tài liệu này. “Carboxyclyl được thế tùy chọn” dùng để chỉ carboxyclyl hoặc carboxyclyl được thế.

“Aryl” khi được sử dụng riêng hoặc là một phần của thuật ngữ khác có nghĩa là nhóm thơm vòng cacbon dù được hợp nhất hay không có số nguyên tử cacbon được chỉ định hoặc nếu không số nào được chỉ định, lên tới 14 nguyên tử cacbon, như C₆-C₁₄-aryl. Các nhóm aryl cụ thể là phenyl, naphthyl, biphenyl, phenanthrenyl, naphthacenyl, và tương tự (tham khảo, ví dụ như tài liệu *Lang's Handbook of Chemistry* (Dean, J. A., ed) tập thứ 13 Bảng 7-2 [1985]). Aryl cụ thể là phenyl. “Aryl” cũng gồm các hệ vòng thơm mà là tùy chọn được hợp nhất với vòng carboxyclyl, như được xác định trong tài liệu này. Nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế như được mô tả dưới đây trong tài liệu này.

“Aryl được thế” là aryl mà được thế độc lập bởi một hoặc nhiều nhóm thế được gắn tại nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, trong đó các nhóm thế như được mô tả trong tài liệu này. “Aryl được thế tùy chọn” dùng để chỉ aryl hoặc aryl được thế.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” dùng để chỉ N, O, và S. Các hợp chất mà chứa các nguyên tử N hoặc S có thể được tùy chọn oxy hóa thành các hợp chất N-oxit, sulfoxit, hoặc sulfon tương ứng.

“Aryl dị vòng”, đơn độc hoặc kết hợp với gốc bất kỳ nào khác được mô tả trong tài liệu này, dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm đơn vòng mà chứa 5 đến 10, chẳng hạn như 5 hoặc 6 nguyên tử vòng, hoặc nhóm thơm hai vòng có 8 đến 10 nguyên tử, chứa một hoặc nhiều, chẳng hạn như 1 đến 4, 1 đến 3, hoặc 1 đến 2, nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm gồm có O, S, và N. Aryl dị vòng cũng gồm S hoặc N được oxy hóa, như sulfinyl, sulfonyl và N-oxit của nitơ vòng bậc ba. Cacbon hoặc nguyên tử khác loại là điểm gắn của cấu trúc vòng aryl dị vòng sao cho tạo ra hợp chất ổn định. Các ví dụ của các nhóm aryl dị vòng gồm, nhưng không bị giới hạn trong, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, quinoxalyl, indolizinyl, benzo[b]thienyl, quinazolinyl, purinyl, indolyl, quinolinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, thienyl, isoxazolyl, oxathiadiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, triazolyl, furanyl,

benzofuryl, và indolyl. Nhóm aryl dị vòng có thể không được thế hoặc được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế như được mô tả dưới đây trong tài liệu này.

"Aryl dị vòng được thế" là aryl dị vòng mà được thế độc lập, trừ khi nội dung khác được đề cập, bởi một hoặc nhiều, *ví dụ*, 1, 2, 3, 4 hoặc 5, cũng như 1, 2, hoặc 3 nhóm thế, cũng như 1 nhóm thế, được gắn tại nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, trong đó các nhóm thế như được mô tả trong tài liệu này. "Aryl dị vòng được thế tùy chọn" dùng để chỉ aryl dị vòng hoặc aryl dị vòng được thế.

"Xycloalkyl dị vòng" có nghĩa là hệ vòng không thơm bão hòa hoặc chưa bão hòa một vòng, hai vòng, ba vòng hoặc đa vòng mà có từ 3 đến 14, chẳng hạn như 3 đến 6, nguyên tử trong đó từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong vòng được thay thế bởi các nguyên tử khác loại trong số các nguyên tử O, S hoặc N. Xycloalkyl dị vòng là tùy chọn được hợp nhất với aryl hoặc aryl dị vòng của 5 đến 6 thành phần vòng, và gồm S hoặc N được oxy hóa, như sulfinyl, sulfonyl và N-oxit của nitơ vòng bậc ba. Điểm gắn của vòng xycloalkyl dị vòng là tại cacbon hoặc nguyên tử khác loại sao cho vòng ổn định được duy trì. Các ví dụ của các nhóm xycloalkyl dị vòng gồm nhưng không giới hạn morpholino, tetrahydrofuranlyl, dihydropyridinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, dihydrobenzofuryl, và dihydroindolyl. Nhóm xycloalkyl dị vòng có thể không được thế hoặc được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế như được mô tả dưới đây trong tài liệu này.

"Xycloalkyl dị vòng được thế tùy chọn" bao hàm xycloalkyl dị vòng mà được thế bởi 1 đến 3 nhóm thế, *ví dụ*, 1, 2 hoặc 3 nhóm thế, được gắn tại nguyên tử có sẵn bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, trong đó các nhóm thế như được mô tả trong tài liệu này.

"Xycloalkoxy dị vòng" dùng để chỉ nhóm -O-xycloalkyl dị vòng có số lượng các nguyên tử thành phần được ấn định trước trong hệ vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc đa vòng và trong đó có 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong vòng được thay thế bằng các nguyên tử khác loại trong số các nguyên tử O, S hoặc N.

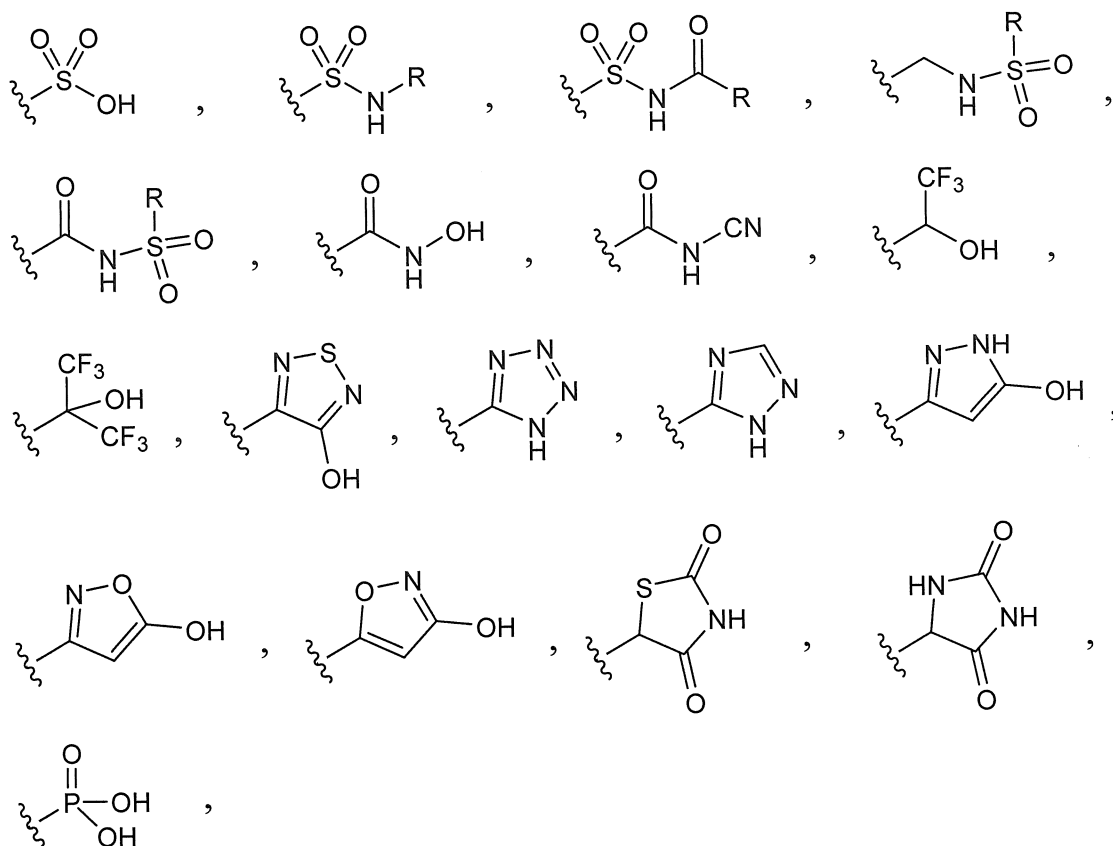
"Xycloalkoxy dị vòng được thế tùy chọn" dùng để chỉ nhóm xycloalkoxy dị vòng mà được thế bởi 1 đến 3 nhóm thế, *ví dụ*, 1, 2 hoặc 3 nhóm thế, được gắn tại nguyên tử tự do bất kỳ để tạo ra hợp chất ổn định, trong đó các nhóm thế như được mô tả trong tài liệu này.

Thuật ngữ “nitril” hoặc “xyano” có thể được sử dụng thay thế cho nhau và dùng để chỉ nhóm -CN mà được liên kết với nguyên tử cacbon của vòng aryl dị vòng, vòng aryl và vòng xycloalkyl dị vòng.

Thuật ngữ “oxo” dùng để chỉ nguyên tử =O được gắn vào gốc bão hòa hoặc chưa bão hòa. Nguyên tử =O này có thể được gắn vào cacbon, lưu huỳnh, hoặc nguyên tử nitơ mà là một phần của gốc có vòng hoặc gốc không vòng.

“Hydroxyl” hoặc “hydroxy” dùng để chỉ nhóm -OH.

Nhóm thế -CO₂H có thể được thay thế bởi các thay thế đồng phân sinh học như:



và tương tự, trong đó R có cùng định nghĩa như R^A như được xác định trong tài liệu này. *Tham khảo, ví dụ như*, tài liệu THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (Nhà xuất bản Academic: New York, 1996), tại trang 203.

Các hợp chất được mô tả trong tài liệu này có thể tồn tại ở nhiều dạng đồng phân khác nhau, gồm các đồng phân về cấu hình, hình học, và cấu tạo, gồm, ví dụ, các cấu tạo có *cis*- hoặc *trans*-. Các hợp chất cũng có thể tồn tại ở một hoặc nhiều dạng chất hỗn biến, gồm cả các chất hỗn biến đơn và các hỗn hợp của các chất hỗn biến. Thuật ngữ “chất đồng phân” nhằm bao hàm tất cả các dạng đồng phân của hợp chất theo sáng chế này, gồm các dạng chất hỗn biến của hợp chất. Các hợp chất theo sáng chế này cũng có thể tồn tại ở các dạng chuỗi mở hoặc có vòng. Trong một số trường hợp, một hoặc nhiều

dạng có vòng có thể thu được từ mất nước. Chế phẩm cụ thể của chuỗi mở và các dạng có vòng có thể phụ thuộc vào việc hợp chất được tách ra, được lưu trữ hoặc được cho sử dụng như thế nào. Ví dụ, hợp chất có thể tồn tại chủ yếu ở dạng chuỗi mở ở các môi trường axit nhưng lại có vòng ở môi trường trung tính. Tất cả các dạng đều được đề cập trong sáng chế.

Một số hợp chất được mô tả trong tài liệu này có thể có các tâm bất đối xứng và do đó tồn tại ở các dạng chất đồng phân đối ảnh và không đối quang khác nhau. Hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng chất đồng phân quang học hoặc chất đồng phân không đối quang. Theo đó, sáng chế bao hàm các hợp chất và các cách sử dụng chúng như được mô tả trong tài liệu này ở dạng các chất đồng phân quang học của chúng, các chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp của chúng, gồm hỗn hợp triệt quang. Các chất đồng phân quang học của các hợp chất theo sáng chế có thể thu được bằng các kỹ thuật đã biết như tổng hợp bất đối xứng, sắc ký bất đối, công nghệ giá để tự do mô phỏng hoặc thông qua tách hóa chất của các chất đồng phân lập thể qua việc sử dụng các chất phân giải động quang học.

Trừ khi những nội dung khác được chỉ ra, thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” có nghĩa là một chất đồng phân lập thể của hợp chất mà về cơ bản là không có các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó. Do đó, hợp chất tinh khiết lập thể có một tâm bất đối sẽ về cơ bản là không có chất đồng phân đối ảnh đối diện của hợp chất này. Hợp chất tinh khiết lập thể có hai tâm bất đối sẽ về cơ bản là không có các chất đồng phân không đối quang của hợp chất này. Hợp chất tinh khiết lập thể thông thường bao gồm lớn hơn khoảng 80% theo trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 20% theo trọng lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, ví dụ lớn hơn khoảng 90% theo trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 10% theo trọng lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, hoặc lớn hơn khoảng 95% theo trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 5% theo trọng lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, hoặc lớn hơn khoảng 97% theo trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 3% theo trọng lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, hoặc lớn hơn khoảng 99% theo trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 1% theo trọng lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất. Chất đồng phân lập thể như được mô tả ở trên

có thể được quan sát như chế phẩm bao gồm hai chất đồng phân lập thể mà được trình bày theo các tỷ lệ phần trăm về trọng lượng tương ứng của chúng được mô tả trong tài liệu này.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ “chất đồng vị” là hợp chất được làm giàu theo kiểu đồng vị. Như được sử dụng trong tài liệu này, và trừ khi những nội dung khác được chỉ ra, thuật ngữ “được làm giàu theo kiểu đồng vị” dùng để chỉ nguyên tử có chế phẩm đồng vị khác chế phẩm đồng vị phong phú trong tự nhiên có nguyên tử đó. “Được làm giàu theo kiểu đồng vị” cũng có thể dùng để chỉ hợp chất chứa ít nhất một nguyên tử có chế phẩm đồng vị khác chế phẩm đồng vị tự nhiên có nguyên tử đó. Trong chất đồng vị, “làm giàu đồng vị” dùng để chỉ tỷ lệ phần trăm kết hợp một lượng đồng vị cụ thể của một nguyên tử nhất định trong một phân tử ở vị trí của chế phẩm đồng vị tự nhiên có nguyên tử đó. Ví dụ, sự làm giàu đơteri là 1% tại một vị trí nhất định có nghĩa là 1% các phân tử trong ví dụ nhất định chứa đơteri tại vị trí được xác định. Vì sự phân bố có trong tự nhiên của đơteri là khoảng 0,0156%, nên sự làm giàu đơteri ở bất kỳ vị trí nào trong hợp chất được tổng hợp bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu không được làm giàu là khoảng 0,0156%.

Do đó, như được sử dụng trong tài liệu này, và trừ khi những nội dung khác được chỉ ra, thuật ngữ “yếu tố làm giàu đồng vị” dùng để chỉ tỷ lệ giữa chế phẩm đồng vị và chế phẩm đồng vị tự nhiên của đồng vị nhất định.

Đối với các hợp chất được đề cập trong tài liệu này, khi vị trí của một nguyên tử cụ thể được chỉ định là có đơteri hoặc “D” hoặc “H²”, điều này được hiểu rằng độ giàu của đơteri tại vị trí đó về cơ bản lớn hơn độ giàu tự nhiên của đơteri, là khoảng 0,015%. Vị trí được chỉ định là có đơteri thông thường có yếu tố làm giàu đồng vị tối thiểu, theo các phương án cụ thể, ít nhất là 1000 (kết hợp 15% đơteri), ít nhất 2000 (kết hợp 30% đơteri), ít nhất 3000 (kết hợp 45% đơteri), ít nhất 3500 (kết hợp 52,5% đơteri), ít nhất 4000 (kết hợp 60% đơteri), ít nhất 4500 (kết hợp 67,5% đơteri), ít nhất 5000 (kết hợp 75% đơteri), ít nhất 5500 (kết hợp 82,5% đơteri), ít nhất 6000 (kết hợp 90% đơteri), ít nhất 6333,3 (kết hợp 95% đơteri), ít nhất 6466,7 (kết hợp 97% đơteri), ít nhất 6600 (kết hợp 99% đơteri), hoặc ít nhất 6633,3 (kết hợp 99,5% đơteri) tại mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định. Sự làm giàu đồng vị và yếu tố làm giàu đồng vị của các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp phân

tích thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, gồm khối phổ và quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

Nếu có sự khác biệt giữa cấu trúc được mô tả và tên được đặt cho cấu trúc đó, thì cấu trúc được mô tả sẽ có giá trị. Ngoài ra, nếu hóa học lập thể của cấu trúc hoặc một phần của cấu trúc không được chỉ ra bằng, ví dụ, các nét in đậm hoặc gạch, cấu trúc hoặc một phần của cấu trúc này được hiểu là bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể của nó. Tuy nhiên, trong một số trường hợp mà trong đó hơn một tâm bất đối tồn tại, các cấu trúc và các tên có thể được biểu diễn là các chất đồng phân đối hình đơn để giúp mô tả hóa học lập thể tương đối. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật về tổng hợp hữu cơ sẽ biết liệu các hợp chất được điều chế có phải là các chất đồng phân đối ảnh đơn từ các phương pháp được sử dụng để điều chế chúng hay không.

Như được sử dụng trong tài liệu này, và trừ khi được quy định cụ thể ngược lại, thuật ngữ “hợp chất” bao gồm trong đó là bao hàm hợp chất hoặc muối được dụng, chất đồng phân lập thể, chất đồng vị, và/hoặc chất hỗn biến của chúng. Do đó, ví dụ, hợp chất theo công thức I hoặc II gồm muối được dụng của chất đồng vị của hợp chất.

Trong bản mô tả này, “muối được dụng” là muối axit hoặc muối bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được dụng của hợp chất theo sáng chế. Các muối được dụng đại diện gồm, *ví dụ*, các muối kim loại kiềm, các muối kiềm thổ, các muối amoni, các muối tan trong nước và không tan trong nước, như axetat, amsonat (4,4-điaminostilben-2,2-đisulfonat), benzensulfonat, benzonat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, clavulariat, hydrocloruađihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexafluorophosphat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối amoni N-metylglucami, 3-hydroxy-2-naphthoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-meten-bis-2-hydroxy-3-naphthoat, einbonat), pantothenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salixylat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfat, sulfosalixylat, suramat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodit, và các muối valerat. Muối được dụng có thể có hơn một nguyên tử tích điện trong cấu trúc của nó. Trong ví dụ này muối được dụng có thể có nhiều đôi ion. Do đó, muối được dụng có thể có một hoặc nhiều nguyên tử tích điện và/hoặc một hoặc nhiều đôi ion.

Các thuật ngữ “điều trị”, “có điều trị”, và “sự điều trị” đề cập đến việc cải thiện hoặc loại bỏ bệnh hoặc các triệu chứng liên quan đến bệnh. Theo các phương án nhất định, các thuật ngữ như vậy dùng để chỉ việc làm giảm thiểu sự lây lan hoặc xấu đi của bệnh do sử dụng một hoặc nhiều các chất phòng bệnh hoặc điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh như vậy.

Các thuật ngữ “ngăn chặn”, “có ngăn chặn” và “sự ngăn chặn” dùng để chỉ việc ngăn ngừa sự khởi phát, tái phát hoặc lây lan của bệnh ở bệnh nhân do sử dụng các chất phòng bệnh hoặc điều trị.

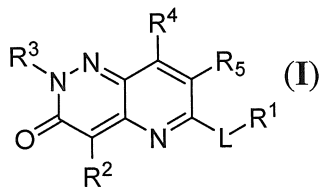
Thuật ngữ “lượng hiệu quả” dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế hoặc hoạt chất khác đủ để mang lại lợi ích điều trị hoặc phòng bệnh trong khi điều trị hoặc ngăn chặn bệnh hoặc để trì hoãn hoặc tối thiểu các triệu chứng liên quan đến bệnh. Hơn nữa, lượng điều trị hiệu quả đối với hợp chất theo sáng chế có nghĩa là riêng lượng chất điều trị, hoặc kết hợp với các liệu pháp khác, mà cung cấp lợi ích điều trị trong khi điều trị hoặc ngăn chặn bệnh. Được sử dụng liên quan đến hợp chất theo sáng chế, thuật ngữ có thể bao hàm lượng mà cải thiện liệu pháp chung, làm giảm hoặc tránh các triệu chứng hoặc nguyên nhân của bệnh, hoặc tăng cường hiệu quả điều trị hoặc hiệp đồng với chất điều trị khác.

“Bệnh nhân” hoặc “đối tượng điều trị” gồm động vật, như con người, bò, ngựa, cừu, cừu con, lợn, gà, gà tây, chim cút, mèo, chó, chuột nhắt, chuột cống, thỏ hoặc chuột lang. Theo một số phương án, động vật là động vật có vú như phi linh trưởng và linh trưởng (ví dụ, khỉ và người). Theo một phương án, bệnh nhân là người, như trẻ sơ sinh, trẻ em, thiếu niên hoặc người trưởng thành.

“Chất ức chế” có nghĩa là hợp chất mà ngăn chặn hoặc làm giảm các lượng tổng hợp SAM. Theo một phương án, chất ức chế liên kết với MAT2A. Theo một phương án, chất ức chế ức chế chức năng của MAT2A.

Các hợp chất

Như được mô tả chung ở trên, sáng chế đề xuất các hợp chất và các muối được dụng, các chất hồ biến, và/hoặc các chất đồng vị của chúng, trong đó các hợp chất có công thức I:



Trong công thức I, L là O, S, NR, hoặc liên kết. R là H hoặc C₁-C₆-alkyl.

R¹ được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-carboxycyl, - (C₁-C₆-alkyl)(C₃-C₆-carboxycyl), và -(C₁-C₆-alkyl)(C₃-C₆-xycloalkenyl) trong đó alkyl bất kỳ trong R¹ là thẳng hoặc nhánh. Theo một phương án, R¹ được thể tùy chọn bởi 1 đến 6 halo hoặc 1 đến 6 đoteri.

Theo cách khác, theo một phương án, khi L là NR, thì R và R¹ kết hợp với L là xycloalkyl dị vòng 3 đến 6 cạnh (trong đó 1 đến 4 thành phần vòng được chọn độc lập từ N, O, và S) tùy chọn được thể bởi một hoặc nhiều R^A.

R² và R³ được chọn độc lập từ nhóm gồm có C₂-C₆-alkynyl, C₆-C₁₀-aryl, C₃-C₆-carboxycyl, aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkyl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S). R² và R³ được thể độc lập và tùy chọn bởi một hoặc nhiều các nhóm thể mà được chọn từ nhóm gồm có R^A, OR^A, halo, -N=N-R^A, -NR^AR^B, -(C₁-C₆-alkyl)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, -Si(C₁-C₆-alkyl)₃ và -CN.

R⁴ được chọn từ nhóm gồm có H, C₁-C₆-alkyl (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo, hydroxy hoặc xycloalkoxy dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkoxy dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S)), -O(C₁-C₆-alkyl) (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo), -OH, halo, -CN, -(C₁-C₆-alkyl)NR^AR^B, và -NR^AR^B.

R⁵ được chọn từ nhóm gồm có H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, halo, -CN, và -NR^CR^D.

R^A và R^B được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, -CN, -hydroxy, oxo, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, -NH₂, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-alkyl), -S(O)₀₋₂-(C₆-C₁₀-aryl), -C(O)(C₁-C₆-alkyl), -C(O)(C₃-C₁₄-carboxycyl), -C₃-C₁₄-carboxycyl, -(C₁-

C_6 -alkyl)(C_3 - C_{14} -carboxycyl), C_6 - C_{10} -aryl, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh và $-(C_1$ - C_6 -alkyl)-(xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh) (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkyl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S).

Mỗi gốc alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, carboxycyl, xycloalkyl dị vòng, và aryl dị vòng của R^A và R^B được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm gồm có đoteri, hydroxy, halo, $-NR'_2$ (trong đó mỗi R' được chọn độc lập từ nhóm gồm có C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_6 - C_{10} -aryl, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh và $-(C_1$ - C_6 -alkyl)-(xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh) (trong đó 1 đến 4 thành phần vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), $-NHC(O)(OC_1-C_6-alkyl)$, $-NO_2$, $-CN$, oxo, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6-alkyl)$, $-C_1-C_6-alkyl(C_1-C_6-alkoxy)$, $-C(O)NH_2$, $C_1-C_6-alkyl$, $-C(O)C_1-C_6-alkyl$, $-OC_1-C_6-alkyl$, $-Si(C_1-C_6-alkyl)_3$, $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6-alkyl)$, C_6-C_{10} -aryl, $-(C_1-C_6-alkyl)(C_6-C_{10}-aryl)$, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh, và $-(C_1-C_6-alkyl)$ -(chất dị vòng 3 đến 14 cạnh) (trong đó 1 đến 4 thành phần chất dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và $-O(C_6-C_{14}-aryl)$. Mỗi nhóm thể alkyl, alkenyl, aryl, và xycloalkyl dị vòng trong R^A và R^B được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thể được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, $-OC_1-C_6-alkyl$, halo, $-NH_2$, $-(C_1-C_6-alkyl)NH_2$, $-C(O)OH$, CN, và oxo.

Mỗi R^C và R^D được chọn độc lập từ H và C_1 - C_6 -alkyl.

Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm gồm có H, C_1 - C_6 -alkyl (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo, hydroxy hoặc xycloalkoxy dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkoxy dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S)), $-O(C_1-C_6-alkyl)$, $-(C_1-C_6-alkyl)NR^A R^B$, và $-NR^A R^B$ (trong đó R^A và R^B được chọn độc lập từ H và C_1 - C_6 -alkyl); và R^5 được chọn từ nhóm gồm có H, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy, và $-NR^C R^D$.

Theo các phương án khác, ít nhất một trong số R^4 và R^5 là H. Ví dụ, R^4 là H hoặc R^5 là H. Theo cách khác, mỗi trong số R^4 và R^5 là H.

Tùy chọn kết hợp với phương án khác bất kỳ trong tài liệu này được mô tả, nhiều phương án khác nhau cho hợp chất có công thức I trong đó R^2 là C_6 - C_{10} -aryl được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn. Theo một phương án, R^2 là C_6 - C_{10} -aryl được thể tùy chọn, chẳng hạn như phenyl được thể tùy chọn. Theo phương

án khác, R^2 là aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn, và trong đó 1 thành phần vòng là N. Ví dụ, R^2 là aryl dị vòng 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy chọn, hoặc aryl dị vòng 6 cạnh được thể tùy chọn, ví dụ là pyridyl được thể tùy chọn.

Theo một số phương án, tùy chọn kết hợp với yếu tố bất kỳ khác được mô tả trong tài liệu này, R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn. Các ví dụ không giới hạn của R^3 được chọn từ nhóm gồm có benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoxazolyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyridazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, quinoxaliny, quinolinyl, quinazolinyl, imidazopyridinyl, pyrazolopyridinyl, triazolopyridinyl, cinnolinyl, isoxazolyl, pyrazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzodioxinyl, và tetrahydrobenzodioxinyl, mỗi chất trong số này có thể được thể tùy chọn.

Theo các phương án khác, R^3 là C_6 - C_{10} -aryl được thể tùy chọn. Ví dụ là phenyl được thể tùy chọn.

Sáng chế đề xuất một số các hợp chất có công thức I trong đó R^2 là phenyl được thể tùy chọn và R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn.

Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I trong đó L là O hoặc NR. Hơn nữa, theo các phương án bổ sung, R^1 là C_1 - C_6 -alkyl được thể tùy chọn hoặc C_3 - C_6 -carboxycyl được thể tùy chọn. Ví dụ của R^1 là C_1 - C_3 -alkyl mà được thể tùy chọn bởi 1 đến 3 F.

Nhóm con của các hợp chất có công thức I, theo một phương án, là các hợp chất trong đó L là O hoặc NR và R là H; R^1 là C_1 - C_3 -alkyl mà được thể tùy chọn bởi 1 đến 3 F; R^2 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn (trong đó 1 thành phần xycloalkyl dị vòng hoặc aryl dị vòng là N) hoặc C_6 - C_{10} -aryl được thể tùy chọn; R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn trong đó 1 đến 3 thành phần xycloalkyl dị vòng hoặc aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S; và mỗi trong số R^4 và R^5 là H. Theo một số phương án, L là NR.

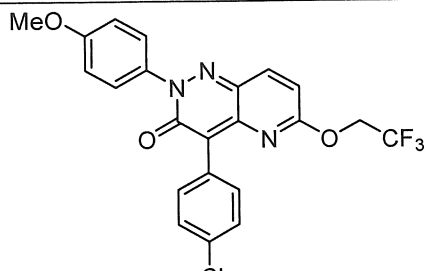
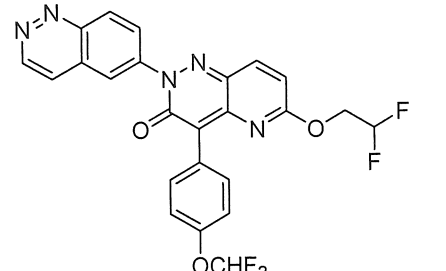
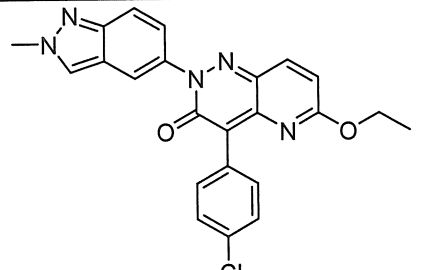
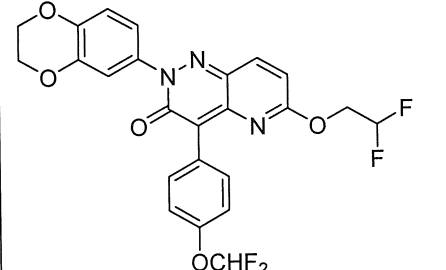
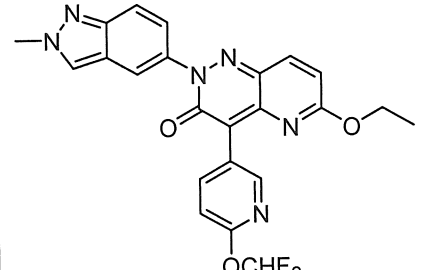
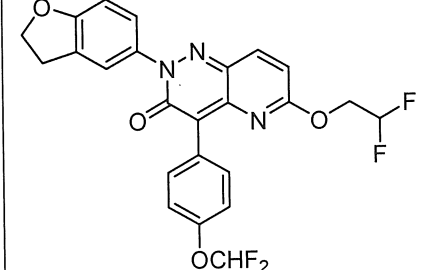
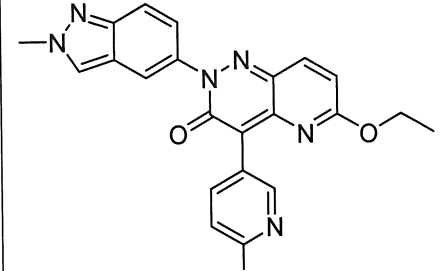
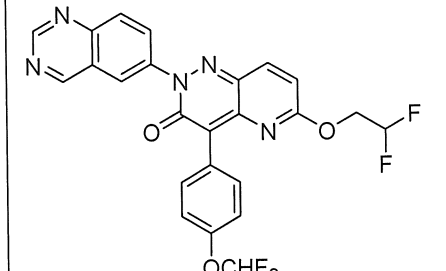
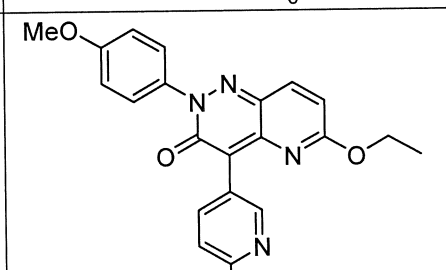
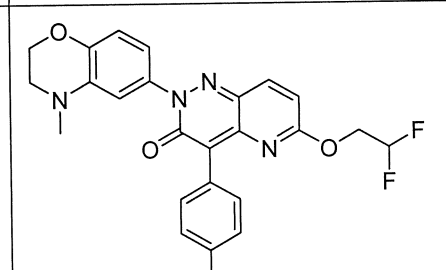
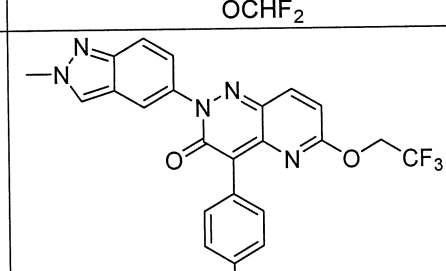
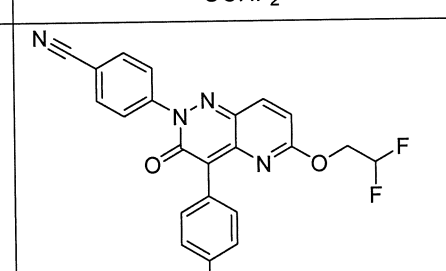
Theo các phương án khác nhau, sáng chế đề xuất các ví dụ cụ thể của các hợp chất có công thức I, và các muối được dụng của chúng, các chất hỗn biến, và/hoặc các chất đồng vị như được nêu trong bảng 1 dưới đây:

Bảng 1

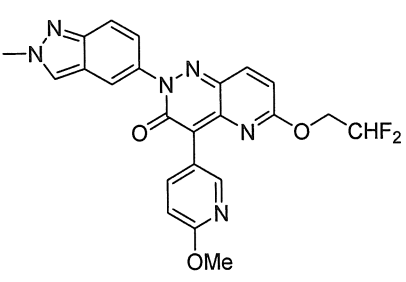
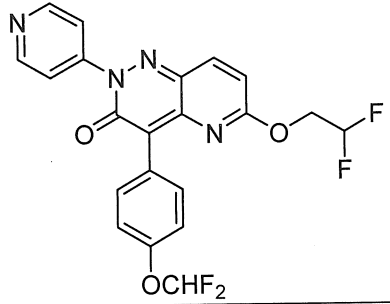
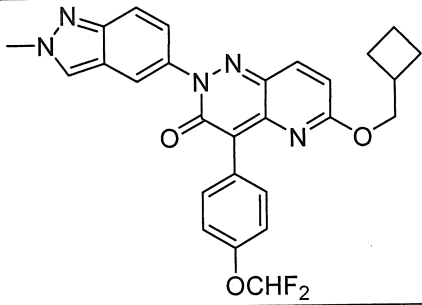
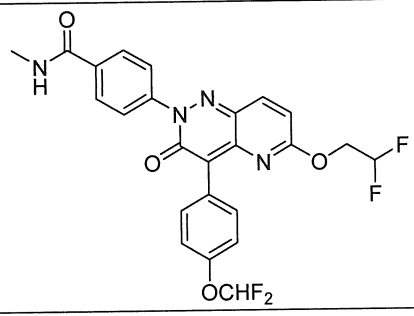
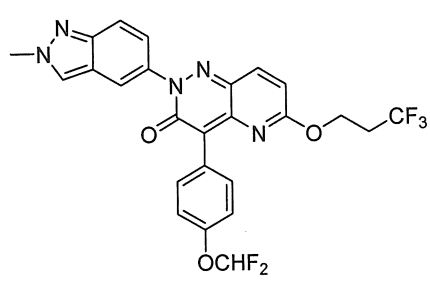
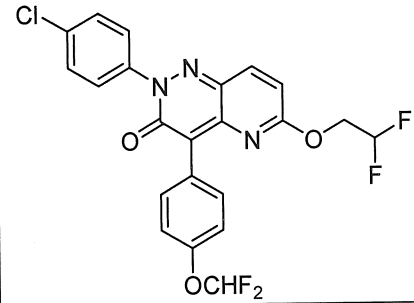
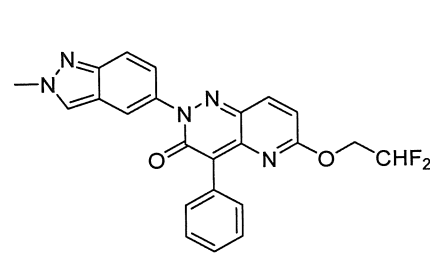
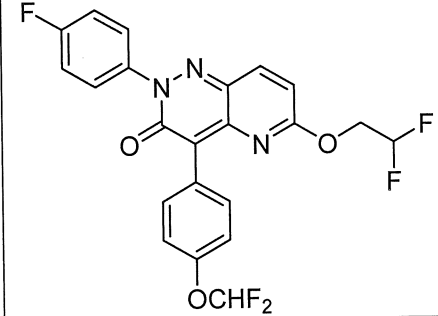
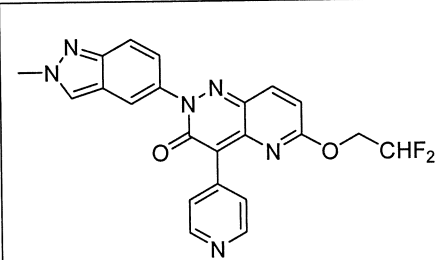
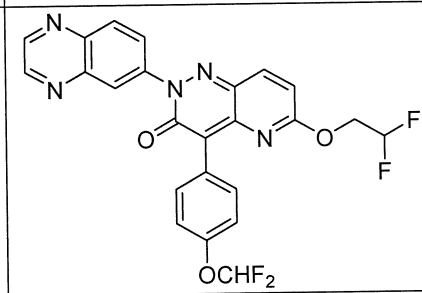
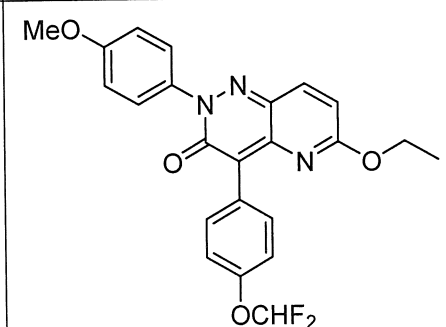
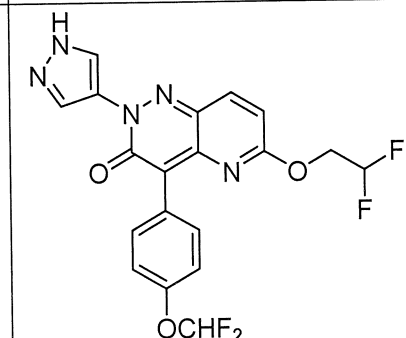
101		159	
102		160	
103		161	
104		162	
105		163	

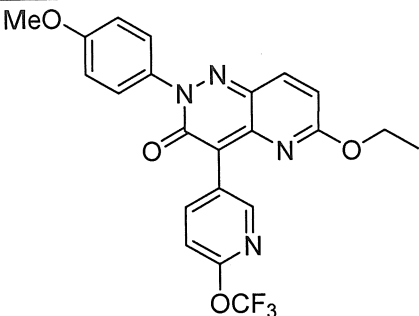
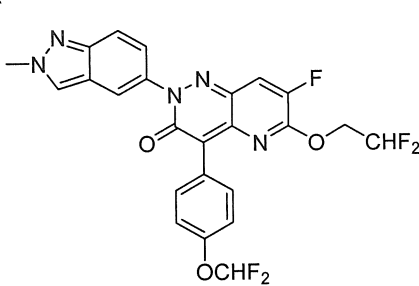
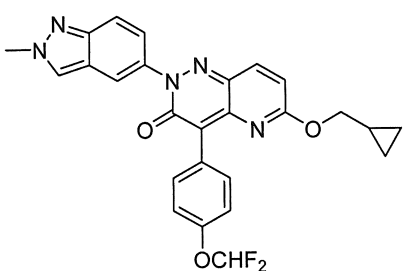
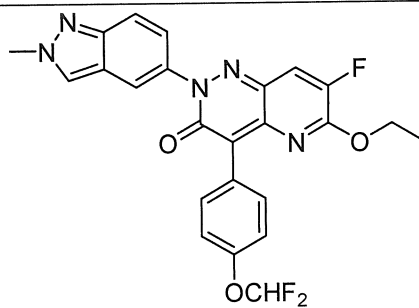
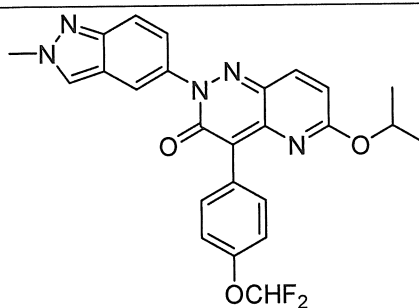
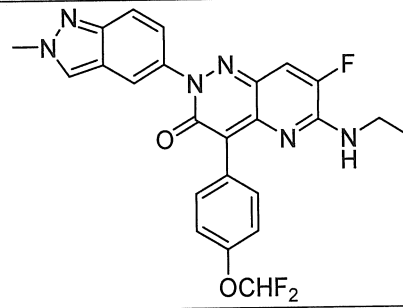
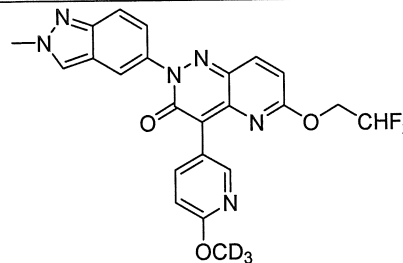
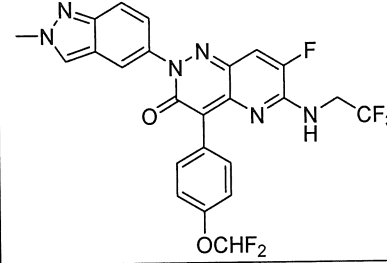
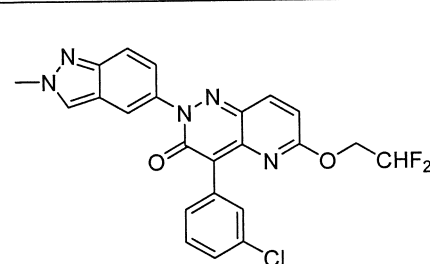
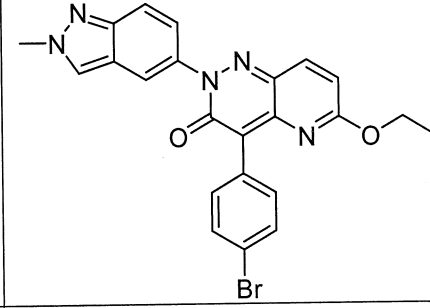
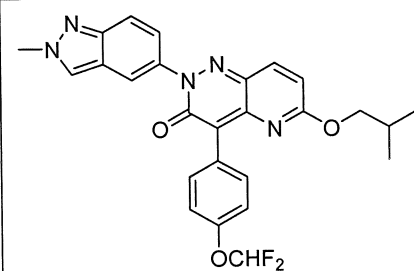
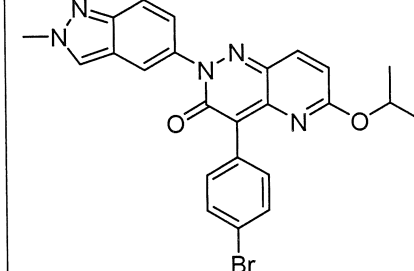
106		164	
107		165	
108		166	
109		167	
110		168	
111		169	

112		170	
113		171	
114		172	
115		173	
116		174	
117		175	

118		176	
119		177	
120		178	
121		179	
122		180	
123		181	

124		182	
125		183	
126		184	
127		185	
128		186	
129		187	

130		188	
131		189	
132		190	
133		191	
134		192	
135		193	

136		194	
137		195	
138		196	
139		197	
140		198	
141		199	

- 25 -

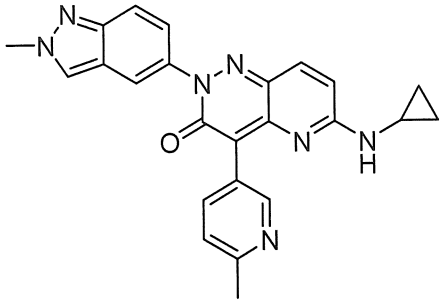
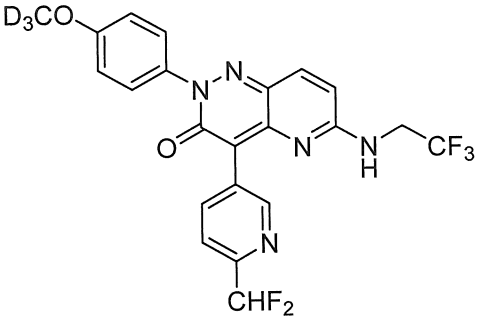
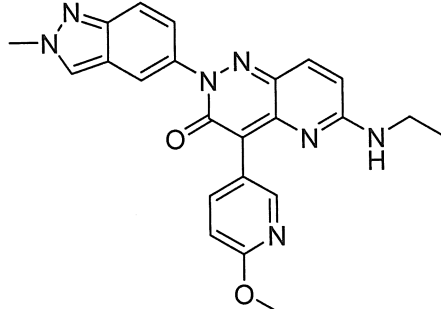
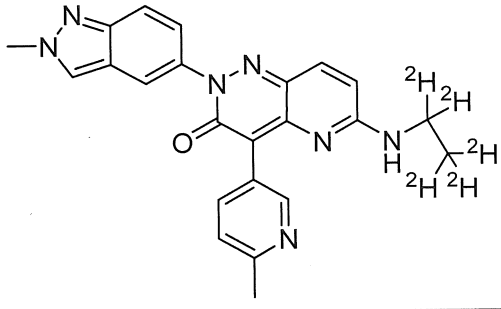
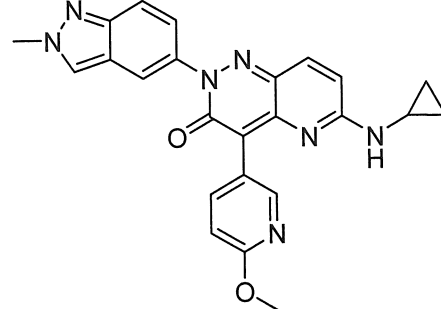
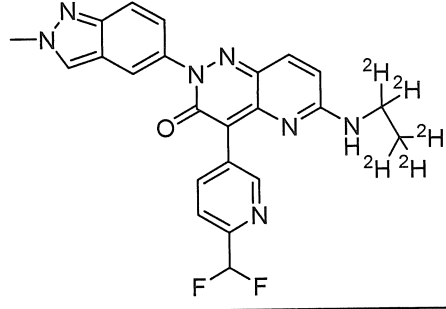
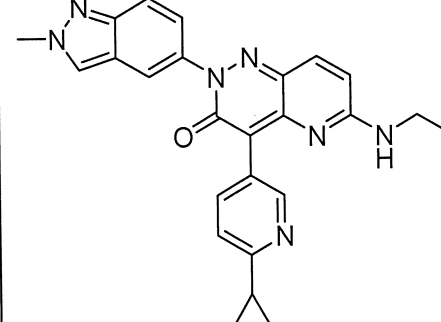
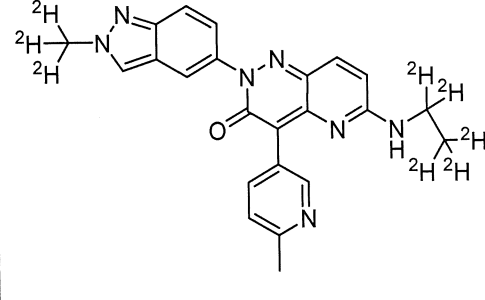
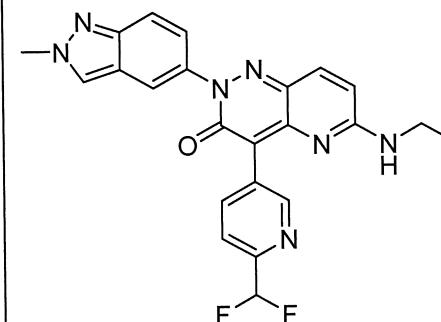
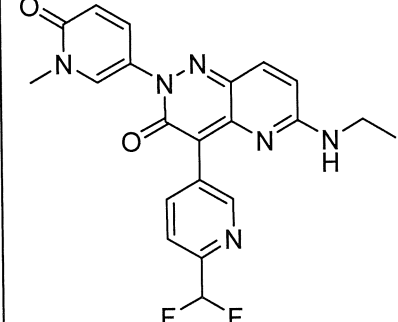
148		206	
149		207	
150		208	
151		209	
152		210	
153		211	

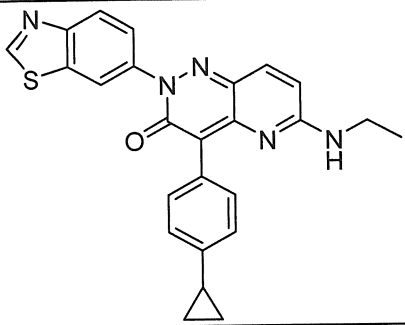
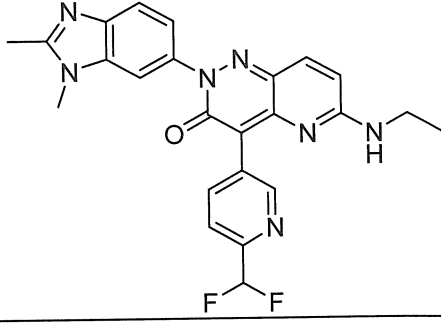
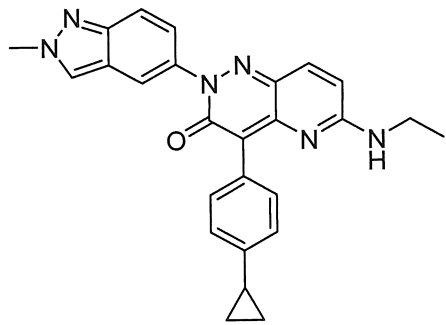
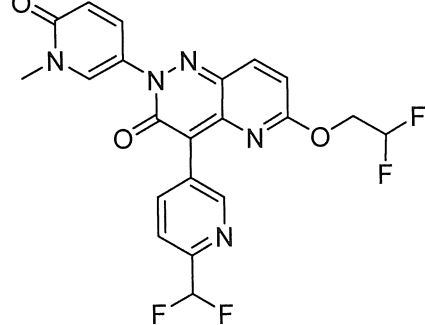
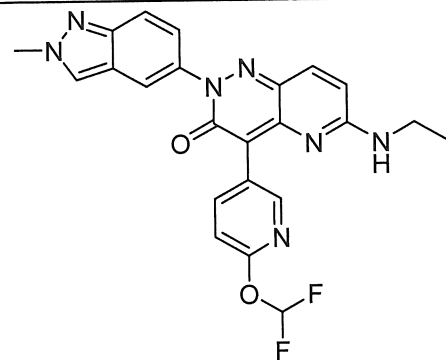
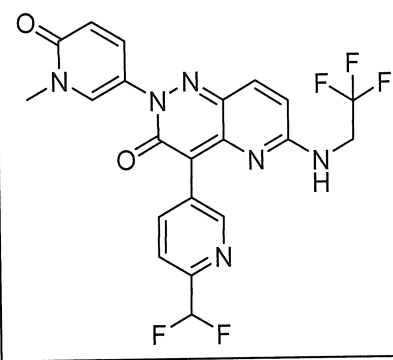
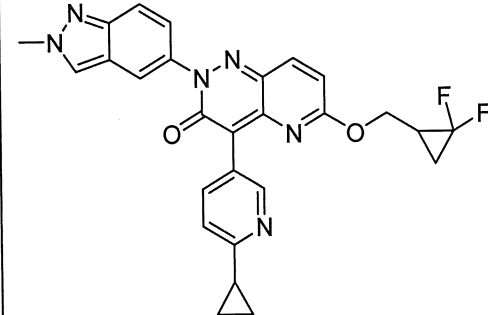
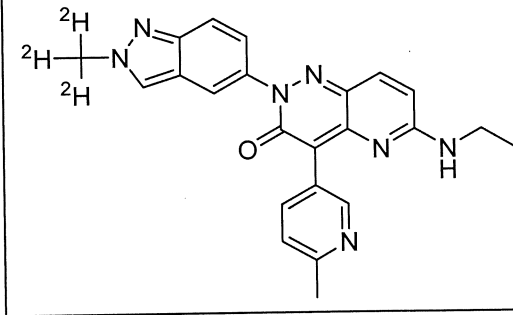
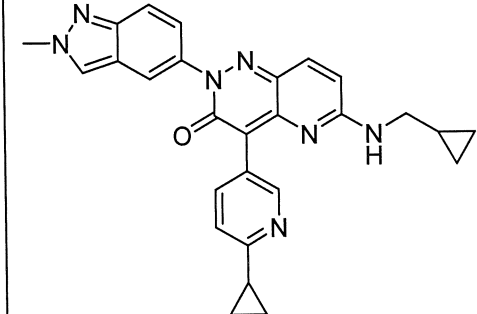
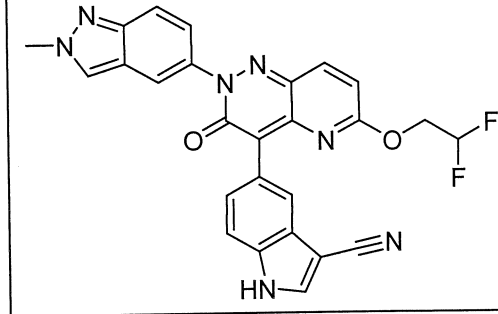
154		212	
155		213	
156		214	
157		215	
158		216	
		217	

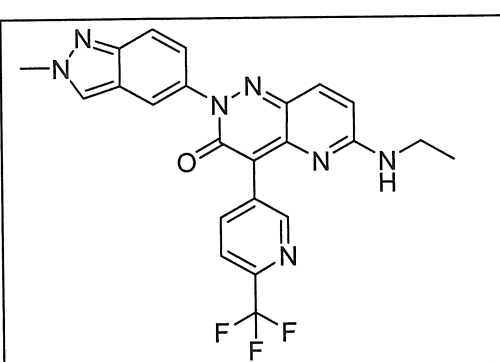
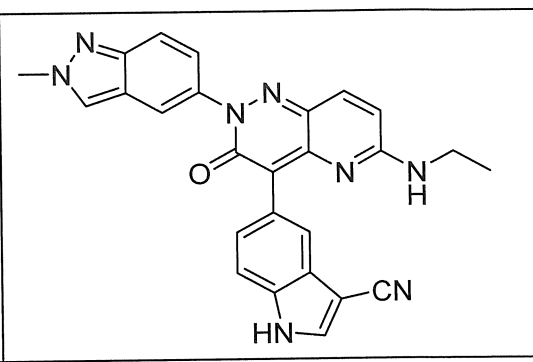
Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các ví dụ cụ thể bổ sung về các hợp chất có công thức I, và các muối dược dụng của chúng, các chất đồng vị, và/hoặc các chất đồng vị như được nêu trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

301		317	
302		318	
303		319	
304		320	
305		321	

306		322	
307		323	
308		324	
309		325	
310		326	

311		327	
312		328	
313		329	
314		330	
315		331	

316		332	
-----	---	-----	--

Dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm bao gồm lượng có hiệu quả trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất theo công thức I hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, và/hoặc chất đồng vị, trong hỗn hợp pha trộn với chất mang dược dụng. Theo một số phương án, chế phẩm còn chứa, tương ứng với các thực hành được chấp nhận về phối trộn dược phẩm, một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, các tá dược dược dụng, các chất pha loãng, các chất hỗ trợ, các chất ổn định, các chất nhũ hóa, các chất bảo quản, các chất tạo màu, các chất đệm, các chất tạo hương vị.

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất được chọn từ các hợp chất được minh họa trong bảng 1 hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng, và chất mang dược dụng.

Dược phẩm theo sáng chế này được tạo công thức, được định liều lượng, và được cho sử dụng theo cách nhất quán cùng với thực hành y tế tốt. Các yếu tố để xem xét trong bối cảnh này gồm rối loạn cụ thể được điều trị, đối tượng cụ thể được điều trị, tình trạng lâm sàng của đối tượng điều trị, nguyên nhân của rối loạn đó, vị trí phân phối chất, phương pháp sử dụng, việc lên lịch sử dụng, và các yếu tố khác mà những người hành nghề y đã biết.

"Lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu" của hợp chất (hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, chất hỗn biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng) mà được sử dụng được điều chỉnh bởi những cân nhắc như vậy, và là lượng tối thiểu cần thiết để có tác dụng gây độc tế bào đối với bệnh ung thư, hoặc để ức chế hoạt động của MAT2A, hoặc cả hai. Lượng như vậy có thể là dưới lượng mà là độc đối với các tế bào bình thường, hoặc toàn bộ đối tượng điều trị. Nhìn chung, lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu ban đầu (hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hoặc chất hỗn biến của chúng) theo sáng chế này mà được sử dụng là nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 200 mg/kg hoặc

từ khoảng 0,1 đến khoảng 20 mg/kg của trọng lượng cơ thể bệnh nhân mỗi ngày, với khoảng ban đầu thông thường là khoảng 0,3 đến khoảng 15 mg/kg/ngày. Các dạng liều lượng đơn vị dùng qua đường uống, như viên nén và viên nang, có thể chứa từ khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg hợp chất (hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hoặc chất hỗ biến của chúng) theo sáng chế này. Theo một phương án khác, các dạng liều lượng như vậy chứa từ khoảng 50 mg đến khoảng 500 mg hợp chất (hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hoặc chất hỗ biến của chúng) theo sáng chế này. Theo phương án khác nữa, các dạng liều lượng như vậy chứa từ khoảng 25 mg đến khoảng 200 mg hợp chất (hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hoặc chất hỗ biến của chúng) theo sáng chế này. Theo phương án khác hơn nữa, các dạng liều lượng như vậy chứa từ khoảng 10 mg đến khoảng 100 mg hợp chất (hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hoặc chất hỗ biến của chúng) theo sáng chế này. Theo phương án khác hơn nữa, các dạng liều lượng như vậy chứa từ khoảng 5 mg đến khoảng 50 mg hợp chất (hoặc muối dược dụng, chất đồng phân lập thể, hoặc chất hỗ biến của chúng) theo sáng chế này.

Các chế phẩm có thể được cho sử dụng qua đường miệng, qua đường bôi, qua đường ngoài tiêu hóa, bằng cách hít vào hoặc phun hoặc qua đường trực tràng trong các công thức đơn vị liều lượng. Thuật ngữ qua đường ngoài tiêu hóa như được sử dụng trong tài liệu này gồm các loại tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, tiêm qua xương ức hoặc các kỹ thuật tiêm truyền.

Các chế phẩm qua đường miệng thích hợp theo sáng chế gồm nhưng không giới hạn ở các loại viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm, các huyền phù dạng nước hoặc dầu, bột hoặc hạt gây phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, si rô hoặc rượu thuốc thơm ngọt.

Dược bao hàm trong phạm vi của sáng chế là các dược phẩm thích hợp cho các liều lượng đơn vị đơn mà bao gồm hợp chất theo sáng chế hoặc chất đồng phân lập thể dược dụng, muối, hoặc chất hỗ biến và chất mang dược dụng của nó.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết đối với kỹ thuật sản xuất các dược phẩm. Ví dụ, dạng bào chế lỏng của các hợp chất chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm gồm có các chất làm ngọt, các chất tạo hương vị, các chất tạo màu và các chất bảo quản để tạo ra các chất điều chế được ngon miệng có chất ức chế MAT2A.

Đối với các chế phẩm dạng viên nén, hợp chất theo sáng chế này trong hỗn hợp pha trộn với các tá dược được dụng không độc được sử dụng để sản xuất viên nén. Các ví dụ về các tá dược như vậy gồm nhưng không giới hạn các chất pha loãng trợ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và làm phân rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất liên kết, ví dụ tinh bột, gelatin hoặc acacia, và các chất làm trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc talc. Viên nén này có thể không được phủ hoặc chúng có thể được phủ bằng các kỹ thuật phủ đã biết để trì hoãn sự phân rã và hấp thụ trong đường dạ dày ruột và nhờ đó để mang đến hoạt động điều trị bền vững trong một khoảng thời gian mong muốn. Ví dụ, chất trì hoãn thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng.

Các dạng bào chế để sử dụng qua đường miệng cũng có thể có mặt như viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc như viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với môi trường nước hoặc dầu, ví dụ dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

Đối với các huyền phù dạng nước, hợp chất theo sáng chế này được pha trộn với các tá dược thích hợp cho việc duy trì huyền phù ổn định. Các ví dụ về các tá dược như vậy gồm nhưng không giới hạn ở natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydropropylmetylxenluloza, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, gôm tragacanth và gôm acacia.

Các huyền phù dùng qua đường miệng cũng có thể chứa các chất phân tán hoặc làm ướt, như phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ, lexitin, hoặc các sản phẩm cô đặc của alkylen oxit có các axit béo, ví dụ polyoxyetylen stearat, hoặc các sản phẩm cô đặc của etylen oxit có các rượu béo chuỗi dài, ví dụ, heptadecaetylenoxyetanol, hoặc các sản phẩm cô đặc của etylen oxit có các este từng phần có nguồn gốc từ các axit béo và hexitol như polyoxyetylen sorbitol monooleat, hoặc các sản phẩm cô đặc của etylen oxit có các este từng phần có nguồn gốc từ các axit béo và các hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Các huyền phù dạng nước này cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản, ví dụ etyl, hoặc n-propyl p-hydroxybenzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo hương vị, và một hoặc nhiều chất làm ngọt, như sucroza hoặc sacarin.

Các thể huyền phù dạng dầu có thể được tạo công thức bằng cách tạo huyền phù cho hợp chất theo sáng chế này trong dầu thực vật, ví dụ dầu lạc, dầu ô liu, dầu vừng

hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Các huyền phù dạng dầu này có thể chứa chất làm dày, ví dụ sáp ong, parafin cứng hoặc rượu xetyl.

Các chất làm ngọt như các chất đã nói trên, và các chất tạo hương vị có thể được thêm vào để làm cho các chất điều chế ngon miệng. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách thêm chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

Bột và hạt gây phân tán thích hợp cho việc điều chế huyền phù có nước bằng cách thêm nước tạo ra hợp chất theo sáng chế này trong hỗn hợp pha trộn với chất phân tán hoặc làm ướt, chất tạo huyền phù và một hoặc nhiều chất bảo quản. Các chất gây phân tán hoặc làm ướt thích hợp và các chất tạo huyền phù được lấy làm ví dụ bởi các chất đã được đề cập ở trên. Các tá được bổ sung, ví dụ các chất làm ngọt, tạo hương vị và tạo màu, cũng có thể có mặt.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu-trong-nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, ví dụ dầu ô liu hoặc dầu lạc, hoặc dầu khoáng, ví dụ parafin lỏng hoặc các hỗn hợp của chúng. Các chất tạo nhũ phù hợp có thể là các loại gồm có trong tự nhiên, ví dụ gồm acacia hoặc gồm tragacanth, các phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ đậu nành, lexitin, và các este hoặc các este một phần có nguồn gốc từ các axit béo và hexitol, các anhydrit, ví dụ sorbitan monooleat, và các sản phẩm cô đặc của các este một phần này với etylen oxit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat. Các chất nhũ tương cũng có thể chứa các chất làm ngọt và tạo hương vị.

Si rô và rượu thuốc thơm ngọt có thể được tạo công thức với các chất làm ngọt, ví dụ glyxerol, propylen glycol, sorbitol hoặc sucroza. Các dạng bào chế như vậy cũng có thể chứa chất khử mùi, chất bảo quản, các chất tạo hương vị và tạo màu. Các dược phẩm có thể ở dạng huyền phù có nước, tiêm được vô trùng hoặc huyền phù dầu. Thể huyền phù này có thể được tạo công thức theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất gây phân tán hoặc làm ướt thích hợp đó và các chất tạo huyền phù mà đã được đề cập ở trên. Chất điều chế có thể tiêm được vô trùng cũng có thể là dung dịch có thể tiêm được vô trùng hoặc huyền phù trong dung môi hoặc chất pha loãng không độc tiêm được, ví dụ như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và các dung môi được chấp nhận mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu vô trùng, không bay hơi thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường huyền phù. Vì mục đích này, dầu không bay hơi

nhẹ có thể được sử dụng gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng trong điều chế các thuốc tiêm.

Các hợp chất theo công thức I chung cũng có thể được sử dụng ở dạng các loại thuốc đạn sử dụng cho trực tràng. Các chế phẩm này có thể được điều chế bằng cách trộn lẫn thuốc với tá dược không gây kích ứng thích hợp có tính chất cứng ở nhiệt độ thường nhưng lỏng ở nhiệt độ của trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Các nguyên liệu như vậy là bơ cacao và các polyetylen glycol.

Các chế phẩm sử dụng cho ngoài đường tiêu hóa được sử dụng trong môi trường vô trùng. Tùy thuộc vào chất dẫn thuốc được sử dụng và nồng độ của thuốc trong dạng bào chế, trong dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa có thể hoặc là huyền phù hoặc dung dịch chứa thuốc hòa tan được. Các chất bổ trợ như thuốc gây tê cục bộ, các chất bảo quản và các chất đệm cũng có thể được thêm vào các chế phẩm ngoài đường tiêu hóa.

Các phương pháp sử dụng

Enzym MAT2A xúc tác cho sự tổng hợp của S-adenosyl methionin (SAM) từ methionin và ATP trong các tế bào. Theo đó, theo phương án khác của sáng chế phương pháp ức chế sự tổng hợp của SAM trong tế bào được đề xuất bao gồm việc đưa vào trong tế bào lượng hợp chất theo công thức I có hiệu quả hoặc muối được dùng, chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng. Theo một phương án, tế bào này nằm trong đối tượng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng để xác định các hợp chất khác mà là các chất ức chế của MAT2A, ví dụ, trong thử nghiệm cạnh tranh đối với liên kết với MAT2A hoặc đối với sự ức chế sản xuất SAM. Sự liên kết với MAT2A hoặc sự ức chế sản xuất SAM bằng hợp chất kiểm tra có nhãn có thể nhận ra có thể được đo có hoặc không có hợp chất ghi nhãn theo sáng chế này.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng đang phải chịu căn bệnh này, bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng hợp chất ức chế MAT2A hiệu quả như được mô tả trong tài liệu này. Theo một số phương án, chất ức chế MAT2A là hợp chất theo công thức I hoặc muối được dùng của chúng. Theo một phương án, tùy chọn kết hợp với phương án bất kỳ khác, đối tượng điều trị là động vật có vú, chẳng hạn như con người.

Theo một phương án, bệnh ung thư là loại bệnh ung thư bị khuyết MTAP. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh được chọn từ nhóm gồm có u trung biểu mô, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô ruột như ung thư biểu mô trực tràng, ung thư biểu mô đại tràng, ung thư biểu mô polyp u tuyến thường gặp và ung thư đại trực tràng không phải polyp di truyền, ung thư biểu mô thực quản, ung thư biểu mô ở môi, ung thư biểu mô thanh quản, ung thư biểu mô hầu họng, ung thư biểu mô lưỡi, ung thư biểu mô tuyến nước bọt, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy, ung thư biểu mô tuyến giáp nhú, ung thư biểu mô thận, ung thư biểu mô nhu mô thận, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô thân tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư biểu mô ở tụy, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô bàng quang, ung thư biểu mô tinh hoàn, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô tiết niệu, u hắc tố, các loại u não, ung thư đầu cổ, u lympho, bệnh bạch cầu hệ bạch huyết cấp tính (ALL - acute lymphatic leukemia), bệnh bạch cầu hệ bạch huyết mạn tính (CLL - chronic lymphatic leukemia), bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML - acute myeloid leukemia), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (CML - chronic myeloid leukemia), ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô bàng quang túi mật, ung thư biểu mô phế quản, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ (SCLC - small cell lung carcinoma), ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ (NSCLC - non-small cell lung carcinoma), đa u tủy (MM - multiple myeloma), ung thư biểu mô tế bào đáy, u quái, u nguyên bào vồng mạc, u hắc tố màng mạch, u tinh bào, bệnh sacom cơ vân, u xương ác tính, bệnh sacom sụn, bệnh sacom cơ, bệnh sacom mỡ, bệnh sacom xơ, bệnh sacom Ewing, và bệnh đa u tủy xương.

Theo các phương án khác, ung thư được chọn từ ung thư phổi, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào tiểu phế quản-phế nang, ung thư xương, ung thư tụy, ung thư da, ung thư đầu cổ, u hắc tố da hoặc nội nhãn, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng, ung thư thuộc vùng hậu môn, ung thư khoang bụng, ung thư dạ dày, ung thư đại tràng, ung thư vú, ung thư tử cung, ung thư biểu mô của các ống dẫn trứng, ung thư biểu mô của nội mạc tử cung, ung thư biểu mô của cổ tử cung, ung thư biểu mô của âm đạo, ung thư biểu mô của âm hộ, bệnh Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột nhỏ, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacom mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu quản, ung thư biểu mô tế bào thận,

ung thư biểu mô của thận xương chậu, u trung biểu mô, ung thư tế bào gan, ung thư đường mật, bệnh bạch cầu mạn tính hoặc cấp tính, u lympho bạch huyết, các khối ung thư của hệ thần kinh trung ương (CNS - central nervous system), các loại khối u trục cột sống, u thần kinh đệm thân não, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, các loại u sao bào, các loại u tế bào schwan, các loại u màng não thất, các loại u nguyên bào tủy, các loại u màng não, các loại ung thư biểu mô tế bào hình vảy, u tuyến tuyến yên, gồm các bệnh kháng lại và/hoặc khó chữa trong bất kỳ loại nào trong số các bệnh ung thư nói trên, và kết hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư nói trên.

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có bệnh bạch cầu cấp tính dòng tế bào bạch huyết ở tế bào B (B-ALL), u trung biểu mô, u lympho, ung thư biểu mô ở tụy, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư biểu mô bàng quang, ung thư não, ung thư đầu cổ, u hắc tố và ung thư vú.

Theo các phương án khác, bệnh ung thư phổi là bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tuyến của phổi, và ung thư biểu mô tế bào hình vảy của phổi.

Theo các phương án khác, bệnh ung thư vú là bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC - triple negative breast cancer).

Theo các phương án khác, ung thư não là u não được chọn từ nhóm gồm có u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, u sao bào, u màng não, u nguyên bào tủy, các loại khối u biểu bì thần kinh ngoại vi, và u sọ hầu.

Theo các phương án khác nữa, bệnh ung thư là u lympho được chọn từ nhóm gồm có u lympho tế bào vô, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho Burkitt, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), và bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành (ATLL). Như được sử dụng trong tài liệu này, cụm từ bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành dùng để chỉ u lympho tế bào T tiến triển nhanh hiếm và thường gặp mà có thể được tìm thấy trong máu (bệnh bạch cầu), các hạch bạch huyết (u lympho), da, hoặc nhiều nơi trên cơ thể.

Như được mô tả chung ở trên, methylthioadenosin phosphorylaza (MTAP) là enzym được tìm thấy trong tất cả các mô bình thường mà xúc tác cho sự chuyển đổi của methylthioadenosin (MTA) thành adenin và 5-methylthioriboza-1-phosphat. Adenin được tận dụng để tạo ra adenosin monophosphat, và 5-methylthioriboza-1-phosphat được chuyển thành methionin và format. Vì theo cách tận dụng này, MTA có thể đóng vai trò

làm nguồn purin thay thế khi quá trình tổng hợp *de novo* purin bị chặn, ví dụ, bằng các chất chống chuyển hóa, như L-alanosin. Nhiều tế bào ác tính ở người và chuột thiếu hoạt động MTAP. Sự thiếu hụt MTAP được tìm thấy không chỉ trong các tế bào nuôi cấy mô mà sự thiếu hụt này cũng có ở các bệnh bạch cầu nguyên phát, u thần kinh đệm, các loại u hắc tố, các bệnh ung thư tụy, các loại ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), các loại ung thư bàng quang, các loại u sao bào, các loại u xương, các loại ung thư đầu cổ, các loại ung thư sợi ở sụn, các loại ung thư buồng trứng, các loại ung thư nội mạc tử cung, các loại ung thư vú, các loại sarcom mô mềm, các loại u lympho không Hodgkin, và các loại u trung biểu mô. Ví dụ, sự tăng sinh của các tế bào ung thư mà không có MTAP, nghĩa là, bị khuyết MTAP, bị ức chế bằng cách làm bất hoạt biểu hiện MAT2A bằng shRNA mà đã được xác nhận bằng cách sử dụng các chất ức chế phân tử nhỏ của MAT2A. K. Marjon và cộng sự, *Cell Reports* 15 (2016) 574–587, được kết hợp trong tài liệu này bằng cách viện dẫn. Bệnh ung thư không có MTAP hoặc bị khuyết MTAP là bệnh ung thư mà có gen MTAP đã bị khuyết hoặc bị mất hoặc nếu không thì bị vô hiệu hóa hoặc bệnh ung thư mà có protein MTAP có chức năng bị giảm hoặc suy yếu, hoặc giảm hiện diện.

Theo đó, theo một phương án theo sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư được đề xuất ở đối tượng trong đó bệnh ung thư được đặc trưng bởi sự giảm đi hoặc không có biểu hiện MTAP hoặc không có gen MTAP hoặc giảm chức năng của protein MTAP khi so sánh với các bệnh ung thư mà có gen và/hoặc protein MTAP và thực hiện chức năng một cách đầy đủ, hoặc khi so sánh với các bệnh ung thư có gen MTAP kiểu hoang dã. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu theo công thức I hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng.

Theo một phương án khác, đề xuất phương pháp để điều trị bệnh ung thư bị khuyết MTAP trong đối tượng bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng có hiệu quả của hợp chất theo công thức I hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, bệnh ung thư bị khuyết MTAP được chọn từ bệnh bạch cầu, u thần kinh đệm, u hắc tố, ung thư tụy, ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC - non-small cell lung cancer), ung thư bàng quang, u sao bào, u xương ác tính, ung thư đầu cổ, ung thư sợi ở sụn, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú, sarcom mô mềm, u lympho, và u trung biểu mô.

Theo một phương án, bệnh ung thư bị khuyết MTAP là bệnh ung thư tụy. Theo một phương án khác, bệnh ung thư bị khuyết MTAP được chọn từ ung thư bàng quang, u hắc tố, ung thư não, ung thư phổi, ung thư tụy, ung thư vú, ung thư gan, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đại tràng, ung thư đầu cổ, ung thư thận, ung thư đại tràng, u lympho tế bào B lan tỏa rộng (DLBCL - diffuse large B cell lymphoma), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL - acute lymphoblastic leukemia), u lympho tế bào vỏ (MCL - mantle cell lymphoma), u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng (GBM - glioblastoma multiforme), và ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC - non-small cell lung cancer).

Phân tích bộ gen của các dòng tế bào không có MTAP tiết lộ rằng dòng tế bào này kết hợp phần đột biến KRAS hoặc phần đột biến p53 mà nhạy cảm với sự ức chế MAT2A. Theo đó, phương án của sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng trong đó bệnh ung thư được đặc trưng bởi sự giảm đi hoặc không có biểu hiện MTAP hoặc không có gen MTAP hoặc giảm chức năng protein MTAP, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu theo công thức I, trong đó bệnh ung thư này còn được đặc trưng bởi có đột biến KRAS hoặc đột biến p53. Theo một phương án, phương pháp được đề xuất để điều trị bệnh ung thư không có MTAP có đột biến KRAS hoặc đột biến p53 ở đối tượng điều trị, bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng hợp chất có hiệu quả theo công thức I hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, và/hoặc chất đồng vị của chúng. Ví dụ, bệnh ung thư là loại không có MTAP và đột biến KRAS, không có MTAP và đột biến p53, hoặc mỗi loại trong số các loại không có MTAP, đột biến KRAS và đột biến p53.

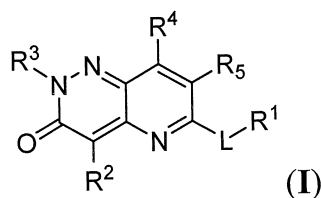
Thuật ngữ “đột biến KRAS” hoặc “phần đột biến KRAS” dùng để chỉ protein KRAS kết hợp phần đột biến hoạt hóa mà điều chỉnh chức năng bình thường của nó và gen mã hóa protein như vậy. Ví dụ, đột biến protein KRAS có thể kết hợp phần thay thế axit amin đơn tại vị trí 12 hoặc 13. Theo một phương án cụ thể, đột biến KRAS kết hợp thay thế G12X hoặc G13X, trong đó X là sự thay đổi axit amin bất kỳ tại vị trí được chỉ ra. Theo phương án cụ thể, phần thay thế là G12V, G12R, G12C hoặc G13D. Theo một phương án khác, phần thay thế là G13D. Cụm “đột biến p53” hoặc “phần đột biến p53” nghĩa là protein p53 (hoặc gen mã hóa protein này) kết hợp phần đột biến mà ức chế hoặc loại bỏ chức năng triệt khỏi u của nó. Theo một phương án, phần đột biến p53 này là, Y126_splice, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S,

R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_splice, R267P, R273C, R282W, A159V hoặc R280K. Theo một phương án, bệnh ung thư nói trên là ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư tụy, ung thư đầu cổ, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư đại tràng hoặc ung thư buồng trứng.

Theo một phương án khác, các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này là hữu ích như các phối tử để phân hủy các protein liên quan đến bệnh. Ví dụ của phương pháp tiếp cận này là các PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimeras). Các PROTAC là các phân tử có hai chức năng mà bao gồm cả gốc phối tử được chọn từ một trong số các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này, có khả năng liên kết với protein mục tiêu, và gốc ligaza mục tiêu, như phân peptit (dùng để chỉ degron) được nhận ra và đa ubiquitin hóa bởi ligaza E3. Do đó, PROTAC liên kết không đồng hóa trị với protein mục tiêu, và chọn ligaza E3 thông qua degron, điều này dẫn đến quá trình đa ubiquitin hóa và sự phân hủy mục tiêu được liên kết. Một số tài liệu công bố mô tả cách sử dụng tiền lâm sàng các PROTAC trong nhiều lĩnh vực điều trị gồm u bướu học. *Tham khảo, ví dụ như, Lu và cộng sự tài liệu Chemistry & Biology 22 (2015) 755-763.*

Các khía cạnh

Khía cạnh 1. Hợp chất theo công thức I:



trong đó

L là O, S, NR, hoặc liên kết;

R là H hoặc C₁-C₆-alkyl;

R¹ được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-carboxycyl, -(C₁-C₆-alkyl)(C₃-C₆-carboxycyl), và -(C₁-C₆-alkyl)(C₃-C₆-xycloalkenyl) trong đó alkyl bất kỳ trong R¹ là thẳng hoặc nhánh, và

R¹ được thể tùy chọn bởi 1 đến 6 halo;

hoặc khi L là NR, thì R và R¹ kết hợp với L là xycloalkyl dị vòng 3 đến 6 cạnh (trong đó 1 đến 4 thành phần vòng được chọn độc lập từ N, O, và S) được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều R^A;

R^2 và R^3 được chọn độc lập từ nhóm gồm có C₆-C₁₀-aryl, C₃-C₆-carboxyclyl, aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkyl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S),

trong đó R^2 và R^3 được thể độc lập và tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế mà được chọn từ nhóm gồm có R^A , OR^A , halo, $-N=N-R^A$, $NR^A R^B$, $-(C_1-C_6-alkyl)NR^A R^B$, $-C(O)OR^A$, $-C(O)NR^A R^B$, $-OC(O)R^A$, và $-CN$;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có H, C₁-C₆-alkyl (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo), $-O(C_1-C_6-alkyl)$ (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo), $-OH$, halo, $-CN$, $-(C_1-C_6-alkyl)NR^A R^B$, và $-NR^A R^B$;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, halo, $-CN$, và $-NR^C R^D$;

R^A và R^B được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, $-CN$, $-hydroxy$, oxo , C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, $-NH_2$, $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6-alkyl)$, $-S(O)_{0-2}-(C_6-C_{10}-aryl)$, $-C(O)(C_1-C_6-alkyl)$, $-C(O)(C_3-C_{14}-carboxyclyl)$, $-C_3-C_{14}-carboxyclyl$, $-(C_1-C_6-alkyl)(C_3-C_{14}-carboxyclyl)$, C₆-C₁₀-aryl, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh và $-(C_1-C_6-alkyl)-(xycloalkyl \text{ dị vòng } 3 \text{ đến } 14 \text{ cạnh})$ (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkyl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S);

trong đó mỗi gốc alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, carboxyclyl, xycloalkyl dị vòng, và aryl dị vòng của R^A và R^B được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có $hydroxy$, halo, $-NR'^2$ (trong đó mỗi R' được chọn độc lập từ nhóm gồm có C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₆-C₁₀-aryl, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh và $-(C_1-C_6-alkyl)-(xycloalkyl \text{ dị vòng } 3 \text{ đến } 14 \text{ cạnh})$ (trong đó 1 đến 4 thành phần vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 thành phần dị vòng aryl được chọn độc lập từ N, O, và S), $-NHC(O)(OC_1-C_6-alkyl)$, $-NO_2$, $-CN$, oxo , $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6-alkyl)$, $-C_1-C_6-alkyl(C_1-C_6-alkoxy)$, $-C(O)NH_2$, C₁-C₆-alkyl, $-C(O)C_1-C_6-alkyl$, $-OC_1-C_6-alkyl$, $-Si(C_1-C_6-alkyl)_3$, $-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6-alkyl)$, C₆-C₁₀-aryl, $-(C_1-C_6-alkyl)(C_6-C_{10}-aryl)$, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh, và $-(C_1-C_6-alkyl)-(chất \text{ dị vòng } 3 \text{ đến } 14 \text{ cạnh})$ (trong đó 1 đến 4 thành phần chất dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và $-O(C_6-C_{14}-aryl)$, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, và xycloalkyl dị vòng trong R^A và R^B được thể tùy chọn bởi

một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, halo, $-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, CN , và oxo,

mỗi R^{C} và R^{D} được chọn độc lập từ H và $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$;

hoặc muối được dụng của chúng.

Khía cạnh 2. Hợp chất theo khía cạnh 1, trong đó

R^4 được chọn từ nhóm gồm có H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ được thế tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, và $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ (trong đó R^{A} và R^{B} được chọn độc lập từ H và $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$); và

R^5 được chọn từ nhóm gồm có H, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$, và $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$.

Khía cạnh 3. Hợp chất theo khía cạnh 1 hoặc 2, trong đó ít nhất một trong số R^4 và R^5 là H.

Khía cạnh 4. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 3, trong đó R^4 là H.

Khía cạnh 5. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 4, trong đó R^5 là H.

Khía cạnh 6. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 5, trong đó mỗi trong số R^4 và R^5 là H.

Khía cạnh 7. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 6, trong đó R^2 là $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-aryl}$ hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh.

Khía cạnh 8. Hợp chất theo khía cạnh 7, trong đó R^2 là $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-aryl}$.

Khía cạnh 9. Hợp chất theo khía cạnh 8, trong đó R^2 là phenyl.

Khía cạnh 10. Hợp chất theo khía cạnh 7, trong đó R^2 là aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh, và trong đó 1 thành phần vòng là N.

Khía cạnh 11. Hợp chất theo khía cạnh 10, trong đó R^2 là aryl dị vòng 5 hoặc 6 cạnh.

Khía cạnh 12. Hợp chất theo khía cạnh 10 hoặc 11, trong đó R^2 là aryl dị vòng 6 cạnh.

Khía cạnh 13. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 10 đến 12, trong đó R^2 là pyridyl.

Khía cạnh 14. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 12, trong đó R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh.

Khía cạnh 15. Hợp chất theo khía cạnh 14, trong đó R^3 được chọn từ nhóm gồm có benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoxazolyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyradazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinazolinyl, imidazopyridinyl, pyrazolopyridinyl, triazolopyridinyl, cinnolinyl, isoxazolyl, pyrazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzodioxinyl, và tetrahydrobenzodioxinyl.

Khía cạnh 16. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 12, trong đó R^3 là C_6 - C_{10} -aryl.

Khía cạnh 17. Hợp chất theo khía cạnh 16, trong đó R^3 là phenyl.

Khía cạnh 18. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 6, trong đó R^2 là phenyl và R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh.

Khía cạnh 19. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 18, trong đó L là O hoặc NR.

Khía cạnh 20. Hợp chất theo khía cạnh 19, trong đó R^1 là C_1 - C_6 -alkyl hoặc C_3 - C_6 -carboxycyl.

Khía cạnh 21. Hợp chất theo khía cạnh 19 hoặc 20, trong đó R^1 là C_1 - C_3 -alkyl mà được thể tùy chọn bởi 1 đến 3 F.

Khía cạnh 22. Hợp chất theo khía cạnh 1, trong đó

L là O hoặc NR và R là H;

R^1 là C_1 - C_3 -alkyl mà được thể tùy chọn bởi 1 đến 3 F;

R^2 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 thành phần xycloalkyl dị vòng hoặc aryl dị vòng là N) hoặc C_6 - C_{10} -aryl;

R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh trong đó 1 đến 3 thành phần xycloalkyl dị vòng hoặc aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S; và

mỗi trong số R^4 và R^5 là H.

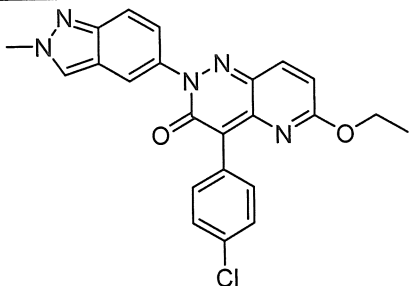
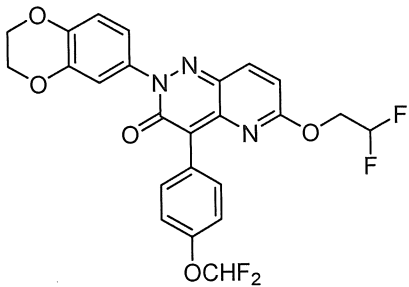
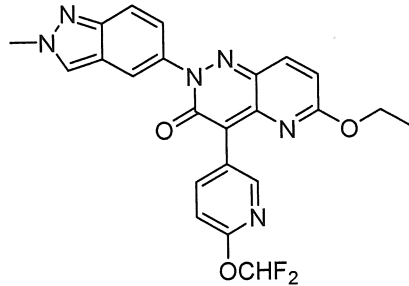
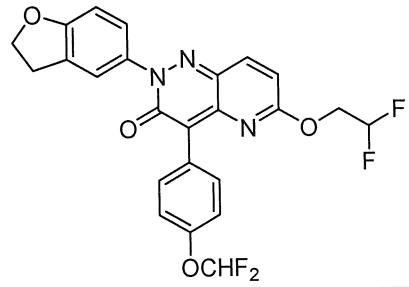
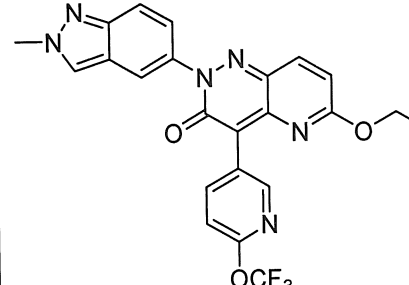
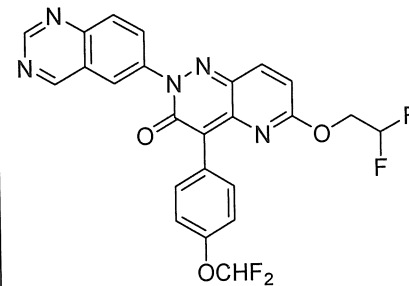
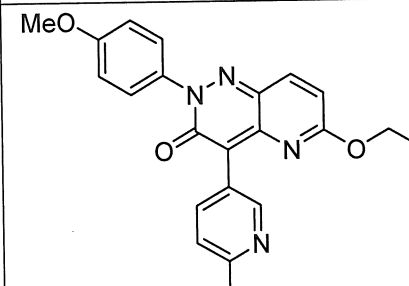
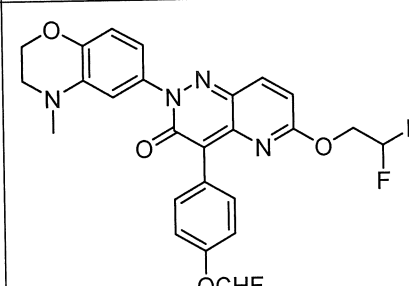
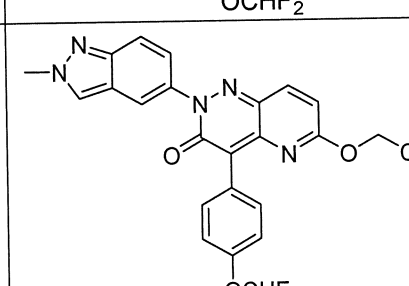
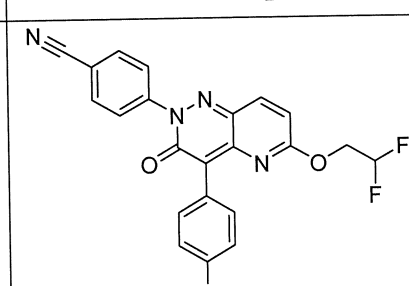
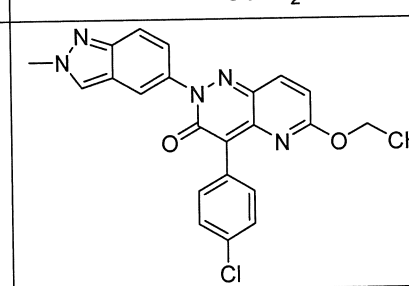
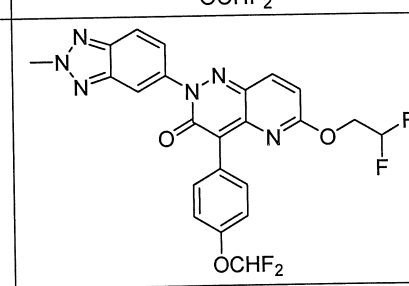
Khía cạnh 23. Hợp chất theo khía cạnh 22, trong đó L là NR.

Khía cạnh 24. Hợp chất theo khía cạnh 1, trong đó hợp chất được chọn từ bảng sau:

101		159	
102		160	
103		161	
104		162	
105		163	
106		164	

107		165	
108		166	
109		167	
110		168	
111		169	
112		170	

113		171	
114		172	
115		173	
116		174	
117		175	
118		176	

119		177	
120		178	
121		179	
122		180	
123		181	
124		182	

125		183	
126		184	
127		185	
128		186	
129		187	
130		188	

131		189	
132		190	
133		191	
134		192	
135		193	
136		194	

137		195	
138		196	
139		197	
140		198	
141		199	
142		200	

143		201	
144		202	
145		203	
146		204	
147		205	
148		206	

149		207	
150		208	
151		209	
152		210	
153		211	
154		212	

155		213	
156		214	
157		215	
158		216	
		217	

Khía cạnh 25. Dược phẩm bao gồm lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 24 hoặc muối dược dụng của chúng, và chất mang dược dụng.

Khía cạnh 26. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng đang phải chịu căn bệnh này, bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng hợp chất ức chế MAT2A hiệu quả theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 24.

Khía cạnh 27. Phương pháp theo khía cạnh 26, trong đó bệnh ung thư là loại bệnh ung thư bị khuyết MTAP.

Khía cạnh 28. Phương pháp ức chế sự tổng hợp của S-adenosyl methionin (SAM) trong tế bào, bao gồm việc đưa vào trong tế bào lượng có hiệu quả của hợp chất, hoặc muối được dụng của chúng, theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 24.

Khía cạnh 29. Phương pháp theo khía cạnh 28, trong đó tế bào nằm trong đối tượng điều trị.

Khía cạnh 30. Phương pháp ức chế sự tổng hợp của S-adenosyl methionin (SAM) trong đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng có hiệu quả của ít nhất một hợp chất hoặc muối của chúng theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 24.

Khía cạnh 31. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng đang phải chịu căn bệnh này, bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng có hiệu quả của hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 24.

Khía cạnh 32. Phương pháp theo khía cạnh 31, trong đó bệnh ung thư là loại bệnh ung thư bị khuyết MTAP.

Khía cạnh 33. Phương pháp theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh 26, 27, 31, và 32, trong đó bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có u trung biểu mô, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô trực tràng, ung thư biểu mô đại tràng, ung thư biểu mô polyp u tuyến thường gặp và ung thư đại trực tràng không phải polyp di truyền, ung thư biểu mô thực quản, ung thư biểu mô ở môi, ung thư biểu mô thanh quản, ung thư biểu mô hầu họng, ung thư biểu mô lưỡi, ung thư biểu mô tuyến nước bọt, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến giáp tử, ung thư biểu mô tuyến giáp nhú, ung thư biểu mô thận, ung thư biểu mô nhu mô thận, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô thân tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư biểu mô ở tụy, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô bàng quang, ung thư biểu mô tinh hoàn, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô tiết niệu, u hắc tố, các loại u não, u lympho, ung thư đầu cổ, bệnh bạch cầu hệ bạch huyết cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu hệ bạch huyết mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (CML), ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô bàng quang túi mật, ung thư biểu mô phế quản, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, đa u tủy, ung thư biểu mô

tế bào đáy, u quái, u nguyên bào võng mạc, u hắc tố màng mạch, u tinh bào, bệnh sacom cơ vân, u xương ác tính, bệnh sacom sụn, bệnh sacom cơ, bệnh sacom mỡ, bệnh sacom xơ, bệnh sacom Ewing, và bệnh đa u tủy xương.

Khía cạnh 34. Phương pháp theo khía cạnh 31 hoặc 32, trong đó bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có bệnh bạch cầu cấp tính dòng tế bào bạch huyết ở tế bào B (B-ALL), u trung biểu mô, u lympho, ung thư biểu mô ở tụy, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư biểu mô bàng quang, ung thư não, ung thư đầu cổ, u hắc tố, và ung thư vú.

Khía cạnh 35. Phương pháp theo khía cạnh 34, trong đó bệnh ung thư là ung thư phổi được chọn từ nhóm gồm có ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tuyến của phổi, và ung thư biểu mô tế bào hình vảy của phổi.

Khía cạnh 36. Phương pháp theo khía cạnh 34, trong đó ung thư là u não được chọn từ nhóm gồm có u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, u sao bào, u màng não, u nguyên bào tủy, các loại khối u biểu bì thần kinh ngoại vi, và u sọ hầu.

Khía cạnh 37. Phương pháp theo khía cạnh 34, trong đó bệnh ung thư là ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC - triple negative breast cancer).

Khía cạnh 38. Phương pháp theo khía cạnh 34, trong đó bệnh ung thư là u lympho được chọn từ nhóm gồm có u lympho tế bào vỏ, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho Burkitt, u lympho tế bào B lớn lan tỏa, và bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành.

Khía cạnh 39. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng đang phải chịu căn bệnh này, trong đó bệnh ung thư được đặc trưng bởi sự giảm đi hoặc không có biểu hiện gen methylthioadenosin phosphorylaza (MTAP), không có gen MTAP, hoặc giảm chức năng protein MTAP, khi so sánh với các bệnh ung thư mà có gen hoặc protein MTAP và/hoặc thực hiện chức năng một cách đầy đủ, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng điều trị sử dụng lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu, hoặc muối được dụng của chúng, theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 24.

Khía cạnh 40. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 24, hoặc muối được dụng của chúng, để ức chế sự tổng hợp của S-adenosyl methionin (SAM).

Khía cạnh 41. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 1 đến 24, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị bệnh ung thư cho đối tượng đang phải chịu căn bệnh này.

Khía cạnh 42. Hợp chất theo khía cạnh 41, trong đó bệnh ung thư là loại bệnh ung thư bị khuyết MTAP.

Khía cạnh 43. Hợp chất theo khía cạnh 41 hoặc 42, trong đó bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có u trung biểu mô, u nguyên bào thần kinh, ung thư biểu mô trực tràng, ung thư biểu mô đại tràng, ung thư biểu mô polyp u tuyến thường gặp và ung thư đại trực tràng không phải polyp di truyền, ung thư biểu mô thực quản, ung thư biểu mô ở môi, ung thư biểu mô thanh quản, ung thư biểu mô hầu họng, ung thư biểu mô lưỡi, ung thư biểu mô tuyến nước bọt, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến giáp tử, ung thư biểu mô tuyến giáp nhú, ung thư biểu mô thận, ung thư biểu mô nhu mô thận, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô thân tử cung, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư biểu mô ở tụy, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô bàng quang, ung thư biểu mô tinh hoàn, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô tiết niệu, u hắc tố, các loại u não, u lympho, ung thư đầu cổ, bệnh bạch cầu hệ bạch huyết cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu hệ bạch huyết mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (CML), ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô bàng quang túi mật, ung thư biểu mô phế quản, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, đa u tụy, ung thư biểu mô tế bào đáy, u quái, u nguyên bào võng mạc, u hắc tố màng mạch, u tinh bào, bệnh sacom cơ vân, u xương ác tính, bệnh sacom sụn, bệnh sacom cơ, bệnh sacom mỡ, bệnh sacom xơ, bệnh sacom Ewing, và bệnh đa u tủy xương.

Khía cạnh 44. Hợp chất theo khía cạnh 41 hoặc 42, trong đó bệnh ung thư được chọn từ nhóm gồm có bệnh bạch cầu cấp tính dòng tế bào bạch huyết ở tế bào B (B-ALL), u trung biểu mô, u lympho, ung thư biểu mô ở tụy, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư biểu mô bàng quang, ung thư não, ung thư đầu cổ, u hắc tố, và ung thư vú.

Khía cạnh 45. Hợp chất theo khía cạnh 44, trong đó bệnh ung thư là ung thư phổi được chọn từ nhóm gồm có ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô tuyến của phổi, và ung thư biểu mô tế bào hình vảy của phổi.

Khía cạnh 46. Hợp chất theo khía cạnh 44, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC - triple negative breast cancer).

Khía cạnh 47. Hợp chất theo khía cạnh 44, trong đó bệnh ung thư là u não được chọn từ nhóm gồm có u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, u sao bào, u màng não, u nguyên bào tủy, các loại khối u biểu bì thần kinh ngoại vi, và u sọ hầu.

Khía cạnh 48. Hợp chất theo khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh từ 41 đến 43, trong đó bệnh ung thư là u lympho được chọn từ nhóm gồm có u lympho tế bào vỏ, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho Burkitt, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), và bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T ở người trưởng thành.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn bằng cách viện dẫn các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ không nên được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Danh sách các đơn vị và các thuật ngữ:

anhy.	khan
aq.	có nước
min	phút
mL	mililit
mmol	milimol
mol	mol
MS	khối phổ
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
TLC	sắc ký lớp mỏng
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
RT(r.t.)	nhiệt độ phòng

Phổ NMR

Hz	héc
δ	độ dời hóa học
J	hằng số ghép
s	đỉnh đơn
d	đỉnh đôi
t	đỉnh ba
q	đỉnh bốn

m	đa đỉnh
br	rộng
qd	đỉnh bốn của các đỉnh đôi
dquin	đỉnh đôi của của các đỉnh năm
dd	đỉnh đôi của các đỉnh đôi
dt	đỉnh đôi của các đỉnh ba

Các dung môi và các chất phản ứng:

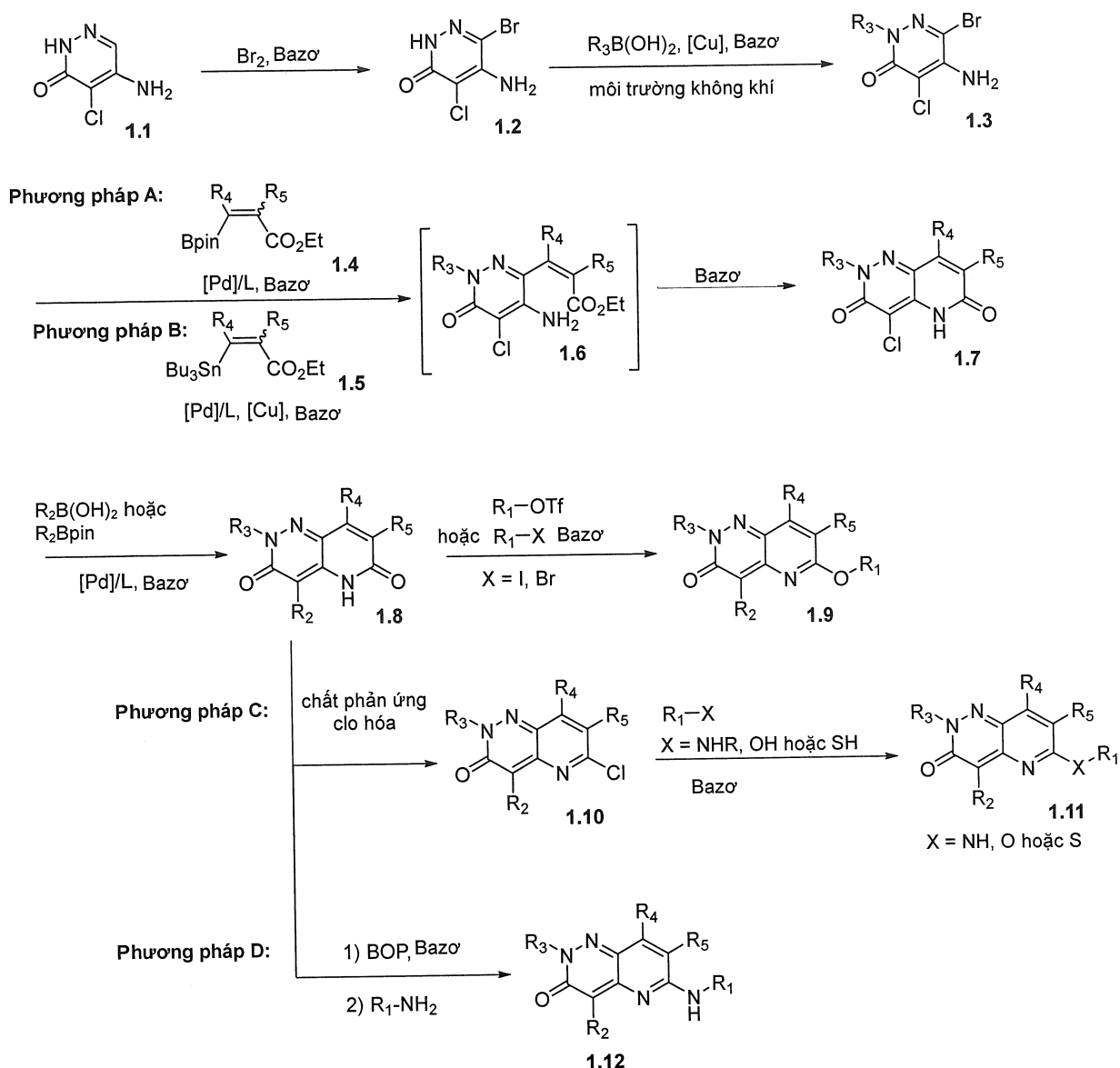
CHCl_3	cloroform
DCM	điclorometan
DMF	đimetylformamit
Et_2O	dietyl ete
EtOH	rượu etyl
EtOAc	etyl axetat
EA	etyl axetat
MeOH	rượu metyl
MeCN	axetonitril
PE	ete dầu mỏ
THF	tetrahydrofuran
AcOH	axit axetic
HCl	axit clohydric
H_2SO_4	axit sulfuric
NH_4Cl	amoni clorua
KOH	kali hydroxit
NaOH	natri hydroxit
K_2CO_3	kali cacbonat
Na_2CO_3	natri cacbonat
TFA	axit trifloaxetic
Na_2SO_4	natri sulfat
NaBH_4	natri borohydrit
NaHCO_3	natri bicacbonat
LiHMDS	lithi hexametyldisilylamit
NaHMDS	natri hexametyldisilylamit

LAH	lithi nhôm hydrit
NaBH ₄	natri borohydrit
LDA	lithi diisopropylamit
Et ₃ N	trietylamin
DMAP	4-(đimetylaminopyridin
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
NH ₄ OH	amoni hydroxit
EDCI	1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)cacbođiimit
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetra-metyluronium
Xphos	2-Dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthyl

Thử nghiệm chung

Trong các ví dụ sau, các chất phản ứng và các dung môi đã được mua từ các nguồn thông thường (như Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI và Công ty Shanghai Chemical Reagent Company), và được sử dụng mà không tinh lọc thêm trừ khi được quy định cụ thể. Sắc ký nhanh đã được thực hiện trên Ez Purifier III bằng cách sử dụng cột có các hạt gel silica của lưới 200-300. Các tấm sắc ký lớp mỏng phân tích và điều chế (TLC - Analytical and preparative thin layer chromatography) là HSGF 254 (dày 0,15-0,2 mm, Công ty Shanghai Anbang Company, Trung Quốc). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR - Nuclear magnetic resonance) đã thu được trên Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Switzerland). Các độ dời hóa học đã được báo cáo theo phần triệu (ppm, δ) thuận từ tetrametylsilan. Khối phổ đã được cung cấp bằng ion hóa phun điện tử (ESI - electrospray ionization) từ thiết bị Waters LCT TOF Mass Spectrometer (Waters, USA). Các phổ sắc ký HPLC đã được ghi lại trên thiết bị Agilent 1200 Liquid Chromatography (Agilent, Hoa Kỳ, cột: Ultimate 4,6mmx50mm, 5 μ m, pha di động A: 0,1% axit formic trong nước; pha di động B: axetonitril). Các phản ứng vi sóng đã được chạy trên thiết bị Initiator 2,5 Microwave Synthesizer (Biotage, Thụy Điển).

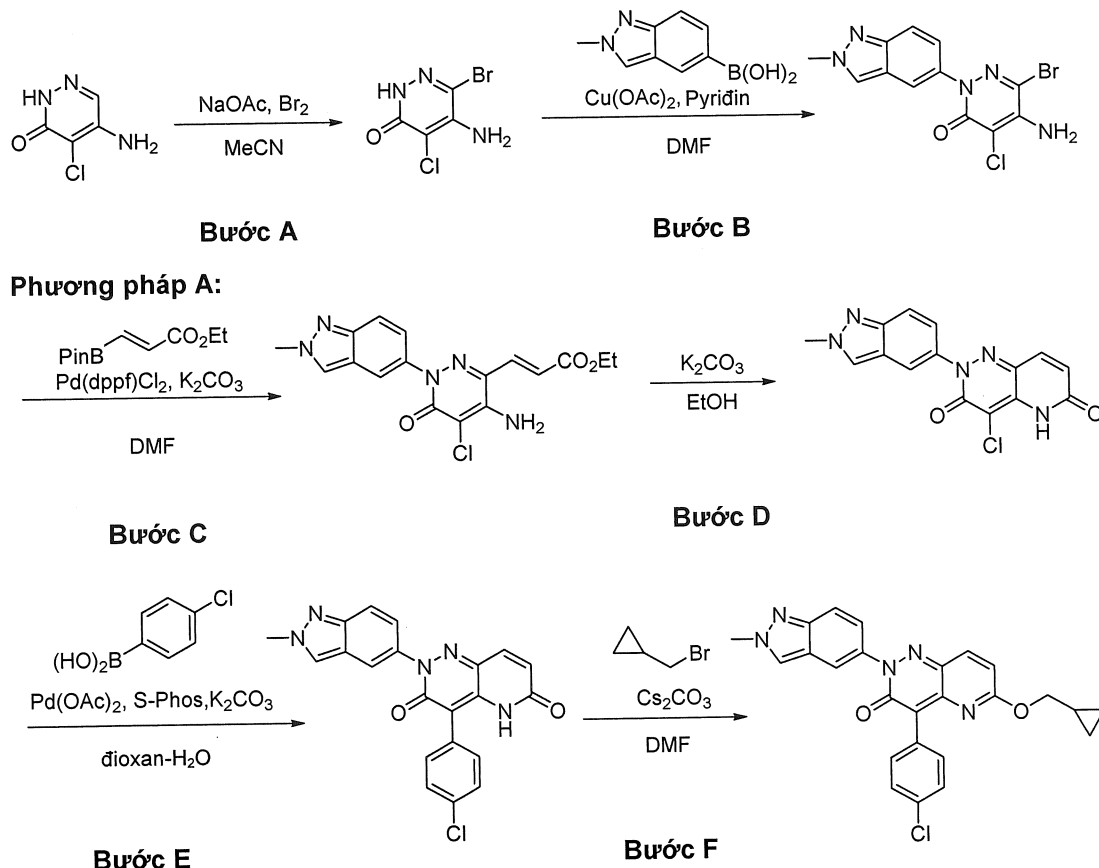
Quy trình chung I:



Các hợp chất có cấu trúc 1.9, 1.11 và 1.12 đã thu được nhờ sơ đồ được mô tả như Quy trình chung I. Bắt đầu với pyridazinon 1.1, brom hóa ưa điện tử đã được sử dụng để tạo bromua dị vòng 1.2. Nhóm R₃ mong muốn đã được thiết lập bằng cách sử dụng ghép cặp Chan-Lam để tạo hợp chất 1.3. Ở giai đoạn này, các nhóm R₄ và R₅ mong muốn đã được thiết lập bằng cách sử dụng hoặc ghép cặp chéo Suzuki với chất phản ứng 1.4 (Phương pháp A), hoặc ghép cặp chéo Stille với chất phản ứng 1.5 (Phương pháp B). Chất trung gian thu được 1.6 sau đó đã được tạo vòng thành lõi hai vòng mong muốn 1.7 trong môi trường bazơ. Nhóm R₂ mong muốn đã được thiết lập bằng cách sử dụng ghép cặp chéo Suzuki để tạo ra hợp chất 1.8. Hợp chất 1.8 sau đó đã được alkyl hóa để thiết lập nhóm R₁ mong muốn và tạo ra các hợp chất cuối có cấu trúc 1.9. Theo cách khác, hợp chất 1.8 được clo hóa để tạo ra aryl-clorua 1.10, và R₁ mong muốn đã được thiết lập nhờ sự thay thế thơm ái nhân để tạo ra các hợp chất cuối có cấu trúc 1.11

(Phương pháp C). Theo cách khác, hợp chất **1.8** đã được hoạt hóa bằng cách sử dụng BOP, và R₁ liên kết N mong muốn đã được thiết lập nhờ sự thay thế thơm ái nhân để tạo ra các hợp chất cuối có cấu trúc **1.12** (Phương pháp D).

Điều chế ví dụ 101 thông qua quy trình chung I (Phương pháp A):



Bước A: 5-amino-6-bromo-4-cloropyridazin-3(2H)-on

Huyền phù của 5-amino-4-cloropyridazin-3(2H)-on (1,2 g, 8,2 mmol, 1,0 đương lượng) và NaOAc (0,74 g, 9,1 mmol, 1,1 đương lượng) trong MeCN (40 mL) đã được thêm Br₂ (1,45 g, 9,1 mmol, 1,1 đương lượng) ở 80°C trong 5 phút bằng xi lanh. Hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở 80°C trong 1 giờ nữa. Sau khi làm nguội về nhiệt độ phòng, các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, được pha loãng bằng H₂O làm mát bằng đá (20 mL), kết tủa trắng thu được được lọc, và bã lọc đã được thu gom lại và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 5-amino-6-bromo-4-cloropyridazin-3(2H)-on (1,48 g, 80% sản lượng) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI): *m/z* 224, 226 [M+H]⁺.

Bước B: 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyridazin-3(2H)-on

Huyền phù của 5-amino-6-bromo-4-cloropyridazin-3(2H)-on (590 mg, 2,63 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (15 mL) đã được thêm axit (2-metyl-2H-indazol-5-yl)boronic (555 mg, 3,15 mmol, 1,2 đương lượng), Cu(OAc)₂ (478 mg, 2,63 mmol, 1,0 đương lượng) và pyridin (422 μ L, 5,26 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở 50°C (môi trường không khí) trong 8 giờ, và phản ứng đã được điều chỉnh bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng bằng H₂O (30 mL), huyền phù thu được đã được khuấy lên thêm 30 phút, chất kết tủa đã được thu gom lại và được rửa qua H₂O làm mát bằng đá (30 mL x 3) và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyridazin-3(2H)-on (770 mg, 82% sản lượng) là chất rắn màu xám trắng. LC-MS (ESI): m/z 354, 356 [M+H]⁺.

Bước C: etyl (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat

Dung dịch của 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyridazin-3(2H)-on (500 mg, 1,41 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (10 mL) đã được thêm etyl (E)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)acrylat (350 mg, 1,55 mmol, 1,1 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (103 mg, 0,14 mmol, 0,1 đương lượng) và K₂CO₃ (389 mg, 2,82 mmol, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở 80°C trong 16 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp phản ứng đã được rót vào trong nước đá (30 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na₂SO₄, được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra etyl (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat (316 mg, 60% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 374 [M+H]⁺.

Bước D: 4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion

Dung dịch của etyl (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat (400 mg, 1,07 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (10 mL) đã được thêm K₂CO₃ (295 mg, 2,14 mmol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó nước đá (30 mL) đã được thêm vào và hỗn hợp đã được chiết xuất bằng EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na₂SO₄, được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư

thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (319 mg, 85% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 328 $[M+H]^+$.

Bước E: 4-(4-clorophenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion

Dung dịch của 4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (1 g, 3,05 mmol, 1,0 đương lượng), axit (4-clorophenyl)boronic (954 mg, 6,1 mmol, 2,0 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (68 mg, 0,3 mmol, 0,1 đương lượng), S-Phos (251 mg, 0,61 mmol, 0,2 đương lượng) và K_2CO_3 (1,26 g, 9,15 mmol, 3,0 đương lượng) trong dioxan/ H_2O (110 mL, 10/1, theo thể tích) đã được khuấy lên ở 110°C trong môi trường N_2 trong 2 giờ. Nước đá (30 mL) đã được thêm vào và hỗn hợp đã được chiết xuất bằng EtOAc (30 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-(4-clorophenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (700 mg, 57% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z 404 $[M+H]^+$.

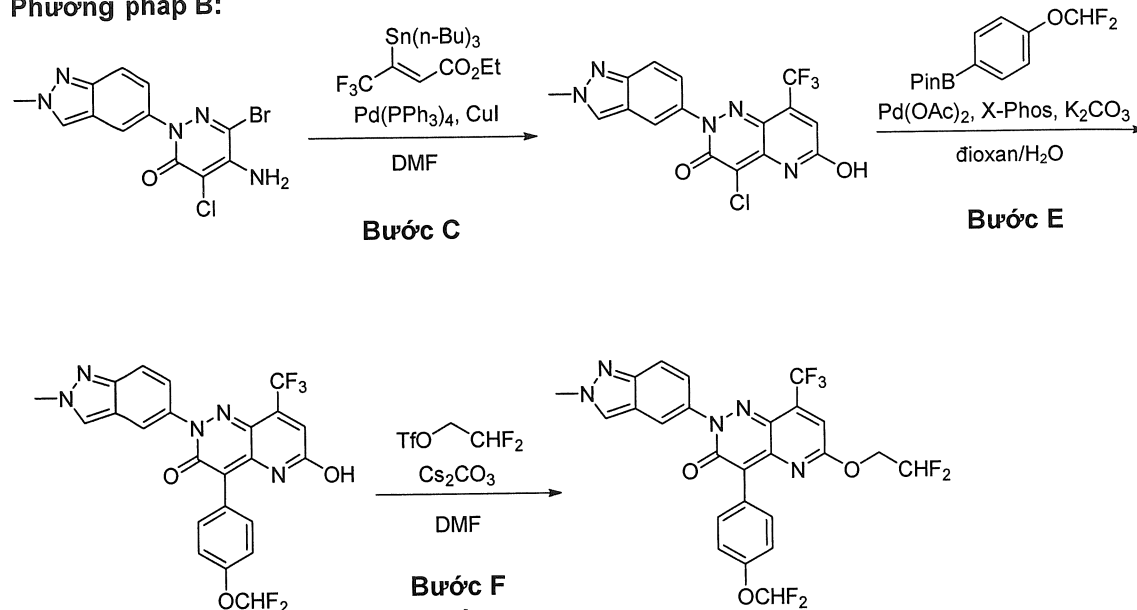
Bước F: 4-(4-clorophenyl)-6-(xyclopropylmetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 4-(4-clorophenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (200 mg, 0,495 mmol, 1,0 đương lượng), (bromometyl)xyclopropan (0,2 mL, 2,0 mmol, 4,0 đương lượng), Cs_2CO_3 (484 mg, 1,5 mmol, 3,0 đương lượng) trong DMF (3 mL) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm và phần dư thu được đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế để tạo ra 4-(4-clorophenyl)-6-(xyclopropylmetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 101).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,55 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,51 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,28 (s, 3H), 4,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,36-1,19 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H).

LC-MS (ESI): m/z 458 $[M+H]^+$

Điều chế ví dụ 102 thông qua quy trình chung I (Phương pháp B):

Phương pháp B:

Bước C: 4-cloro-6-hydroxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-8-(triflometyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyridazin-3(2H)-on (1 g, 2,8 mmol, 1,0 đương lượng), etyl (Z)-4,4,4-triflo-3-(tributylstannyl)but-2-enoat (Tài liệu tham khảo: Synlett, **2012**, 23, 755-759) (2,6 g, 5,6 mmol, 2,0 đương lượng), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (655 mg, 0,567 mmol, 0,2 đương lượng) và CuI (216 mg, 1,13 mmol, 0,4 đương lượng) trong DMF (10 mL) trong môi trường N_2 đã được khuấy lên ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được làm dừng bằng CsF (bảo hòa có nước) (30 mL) và được khuấy thêm 30 phút, huyền phù thu được đã được lọc, chất kết tủa đã được thu gom lại và được nghiền nhỏ với EtOAc (20 mL) để tạo ra 4-cloro-6-hydroxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-8-(triflometyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (800 mg, 71% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

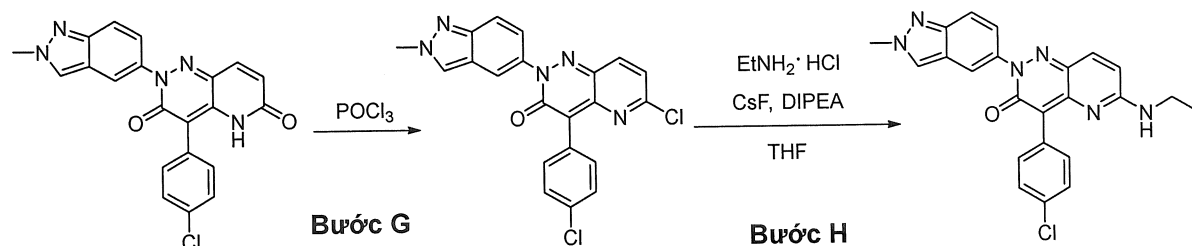
6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-8-(triflometyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 102) đã được tổng hợp từ 2-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và 2,2-difloetyl triflometansulfonat thông qua quy trình chung I (Bước E, F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,56 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 9,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (t, $J_{\text{HF}} = 73,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,43 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,0$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,63 (td, $J_{\text{HF}} = 14,8$ Hz, $J = 2,8$ Hz, 2H), 4,25 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế ví dụ 103 thông qua quy trình chung I (Phương pháp C):

Phương pháp C:



Bước G: 6-chloro-4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion (100 mg, 0,284 mmol 1,0 đương lượng) trong POCl₃ (5 mL) đã được khuấy lên ở 80°C trong 2 giờ. POCl₃ thừa đã được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và phần dư đã được rót vào trong NaHCO₃ làm mát bằng đá (bảo hòa có nước) (10 mL) từ từ, hỗn hợp thu được đã được chiết xuất bằng DCM (10 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (10 mL) và được làm khô qua Na₂SO₄, được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 6-chloro-4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (60 mg, 57% sản lượng) là chất rắn màu đỏ. LC-MS (ESI): *m/z* 422 [M+H]⁺.

Bước H: 4-(4-chlorophenyl)-6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

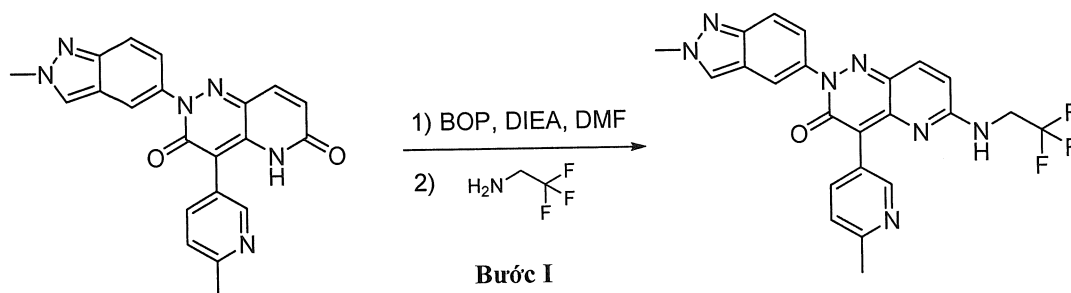
Dung dịch của 6-chloro-4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (60 mg, 0,142 mmol, 1,0 đương lượng), etylamin hydroclorua (58 mg, 0,71 mmol, 5,0 đương lượng), CsF (108 mg, 0,71 mmol 5,0 đương lượng), và DIPEA (92 mg, 0,71 mmol, 5,0 đương lượng) trong THF (3 mL) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư thô đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế để tạo ra 4-(4-chlorophenyl)-6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 103).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,46 (s, 1H), 8,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 431 $[M+H]^+$.

Điều chế ví dụ 301 thông qua quy trình chung I (Phương pháp D):

Phương pháp D:



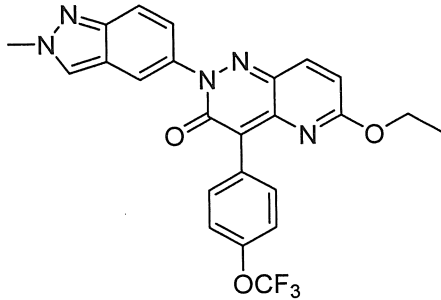
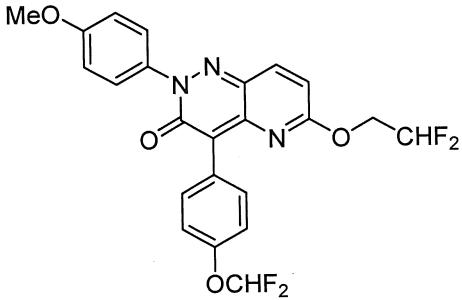
Bước I: 2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 301)

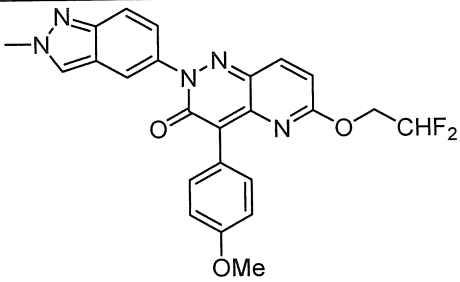
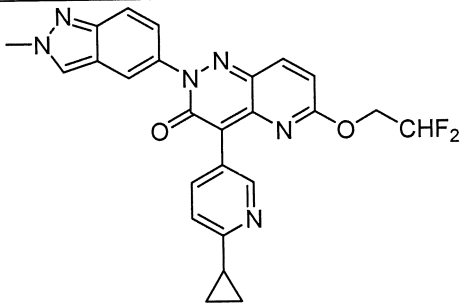
Dung dịch của 6-hydroxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 đương lượng), BOP (173 mg, 0,39 mmol, 1,5 đương lượng), trong DMF (5 mL) đã được thêm DIEA (0,13 mL, 0,78 mmol, 3,0 đương lượng). Hỗn hợp thu được này đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó 2,2,2-trifloetan-1-amin (0,06 mL, 0,78 mmol, 3,0 đương lượng) đã được thêm vào và được khuấy thêm trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành, phản ứng đã được làm dừng bằng cách thêm nước đá (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 ml x 3), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-metylpyridin-3-yl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 301).

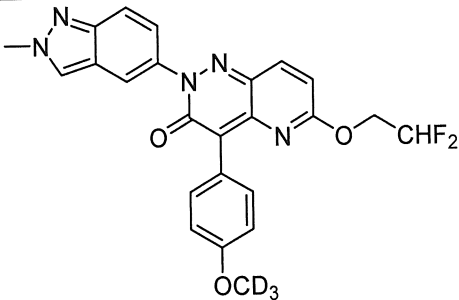
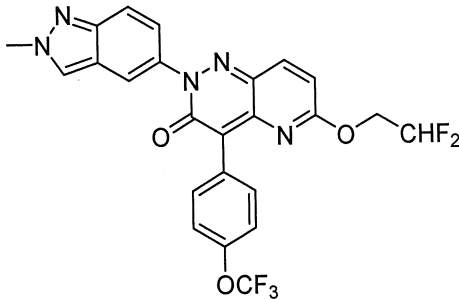
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

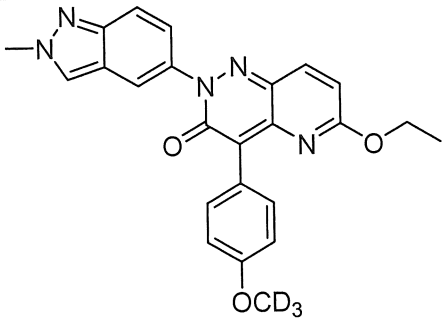
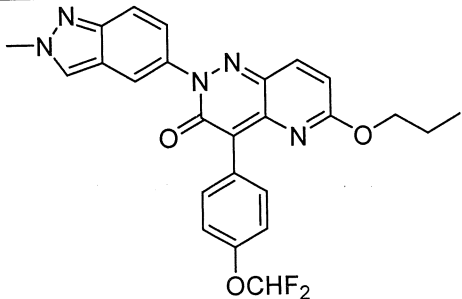
LC-MS (ESI): m/z 466 $[M+H]^+$.

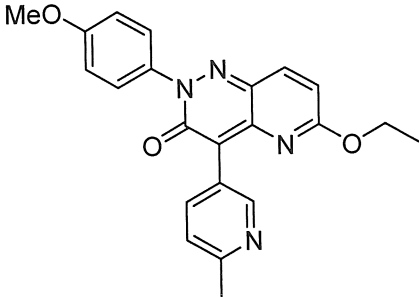
Quy trình đã nói trên dùng cho quy trình chung I (Phương pháp A) đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sau bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp:

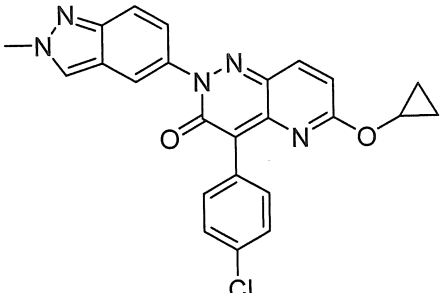
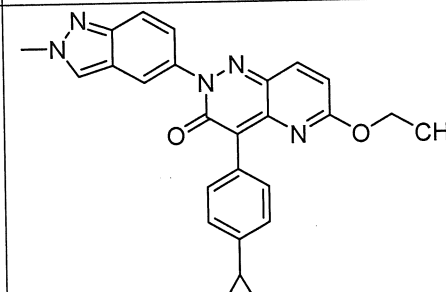
Hợp chất số	Cấu trúc	Đặc điểm
Ví dụ 104	 6-ethoxy-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 482,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 105	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 476,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J_{HF} = 73,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (t, J_{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,55 (td, J_{HF} = 15,2

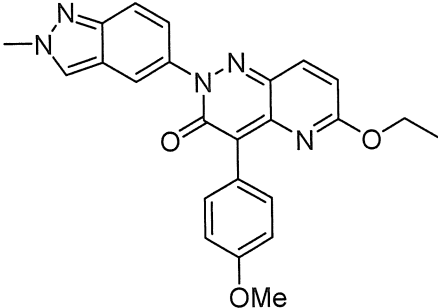
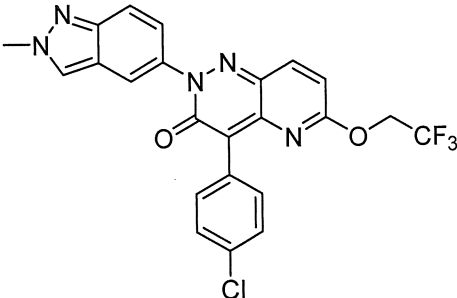
		Hz, J = 2,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H).
Ví dụ 106	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 464,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,41 (t, J_{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,60 (td, J_{HF} = 14,8 Hz, J = 2,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
Ví dụ 107	 4-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 475,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,42

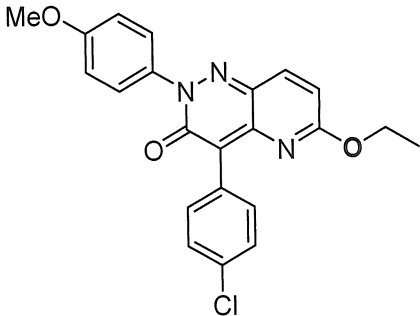
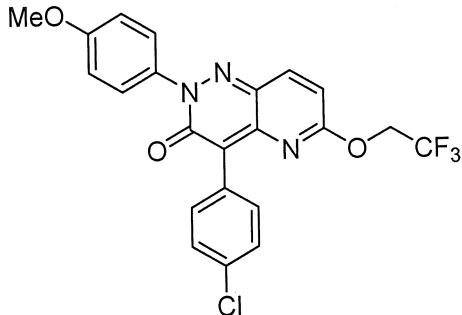
		(tt, $J_{\text{HF}} = 54,5 \text{ Hz}$, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H), 4,62 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 2H), 4,24 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,04-0,98 (m, 4H).
Ví dụ 108	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(methoxy-d_3)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-one	LC-MS (ESI): m/z 467,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ: 8,49 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,6 \text{ Hz}$, 1H), 8,01 (d, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,71 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 6,41 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4 \text{ Hz}$, $J = 3,2 \text{ Hz}$, 1H), 4,60 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2 \text{ Hz}$, 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Ví dụ 109	 6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-one	LC-MS (ESI): m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ: 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 8,04 (d, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,72 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,48

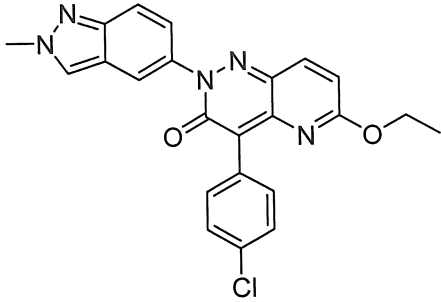
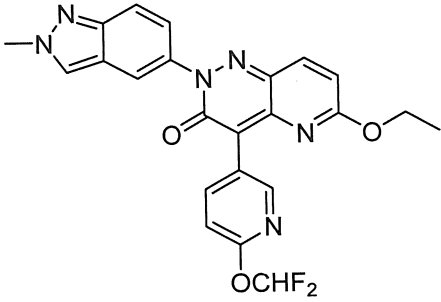
	(triflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	(dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,39 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,58 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).
Ví dụ 110	 6-ethoxy-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 431,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,49 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).
Ví dụ 111	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-propoxypyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 478,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,46

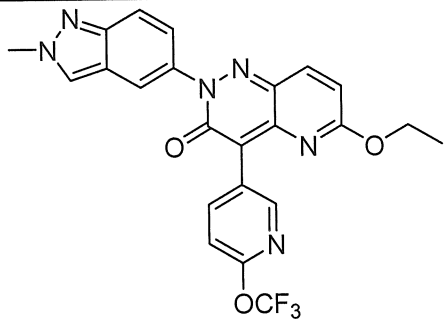
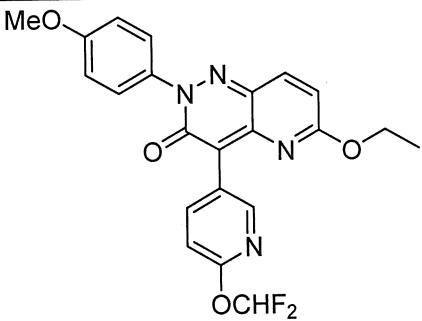
		(dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,72 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).
Ví dụ 112	 6-ethoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4-(6-methylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 389,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,2$ Hz, 2,0 Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 6,8$ Hz, 2,0 Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

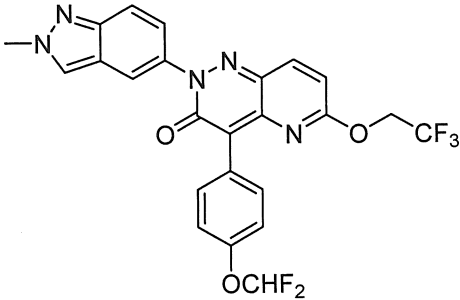
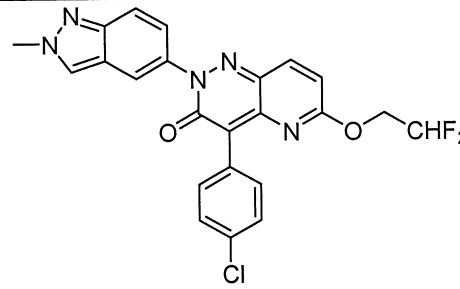
Ví dụ 113	 4-(4-chlorophenyl)-6-cyclopropoxy-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 444,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 6,8 Hz, 1,6 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 0,91-0,83 (m, 4H).
Ví dụ 114	 4-(4-cyclopropylphenyl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 474,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,40 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 4,58 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz,

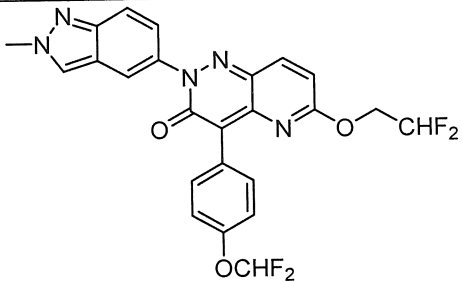
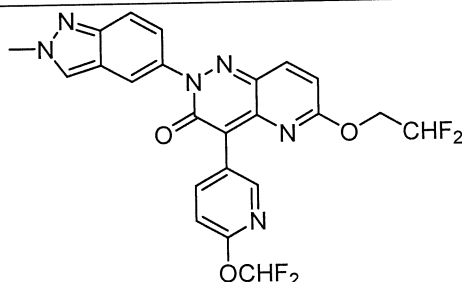
		2H), 4,22 (s, 3H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,77-0,70 (m, 2H).
Ví dụ 115	 6-ethoxy-4-(4-methoxyphenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 428,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 116	 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 486,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,12 (d,

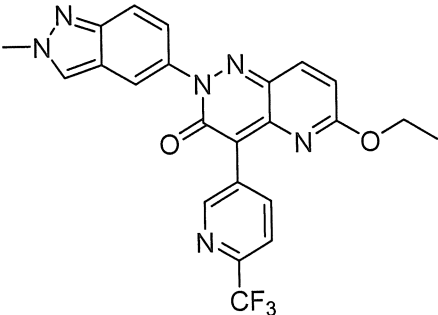
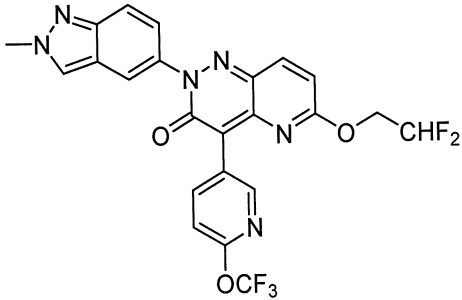
		$J = 9,4 \text{ Hz, 1H), 4,99 (q, } J_{\text{HF}} = 8,9 \text{ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).$
Ví dụ 117	 4-(4-clorophenyl)-6-etoxy-2-(4-metoxyphe- nyl)pyrido[3,2-c]pyridazin- 3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 408,1 $[M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,95 (d, $J = 9,3 \text{ Hz, 1H)$, 7,79 (d, $J = 8,2 \text{ Hz, 2H)$, 7,59 (d, $J = 8,6 \text{ Hz, 2H)$, 7,50 (d, $J = 8,2 \text{ Hz, 2H)$, 7,08 (d, $J = 8,6 \text{ Hz, 2H)$, 6,93 (d, $J = 9,4 \text{ Hz, 1H)$, 4,32 (q, $J = 6,8 \text{ Hz, 2H)$, 3,84 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 6,9 \text{ Hz, 3H)$.
Ví dụ 118	 4-(4-clorophenyl)-2-(4-metoxyphe- nyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin- 3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 462,1 $[M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,09 (d, $J = 9,4 \text{ Hz, 1H)$, 7,82 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 2H)$, 7,61 (d, $J = 8,9 \text{ Hz, 2H)$, 7,52 (d, $J = 8,5 \text{ Hz, 2H)$, 7,14-7,07 (m, 3H), 4,98 (q, $J_{\text{HF}} = 8,9 \text{ Hz, 2H)$, 3,84 (s, 3H).

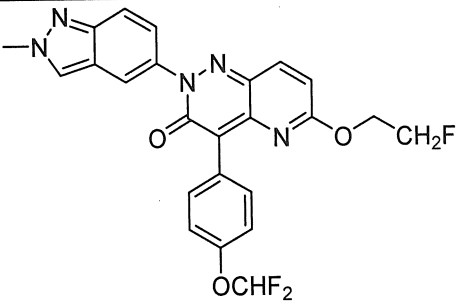
Ví dụ 119	 4-(4-clorophenyl)-6-etoxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 432,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 9,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,34 (q, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
Ví dụ 120	 4-(6-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-6-etoxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 465,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 7,82 (t, J_{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,24 (s,

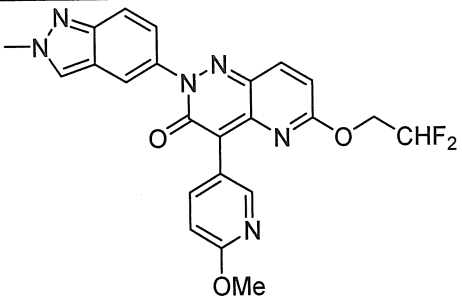
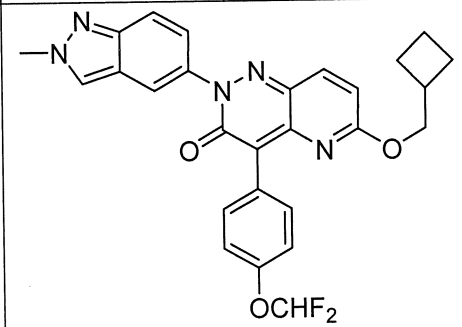
		3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
Ví dụ 121	 6-ethoxy-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-(trifluoromethoxy)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 483,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49-8,42 (m, 1H), 8,04 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
Ví dụ 122	 4-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)-6-ethoxy-2-(4-methoxyphenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 441,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,80 (t, J_{HF} = 72 Hz, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,97 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H),

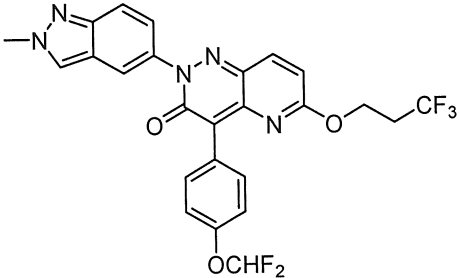
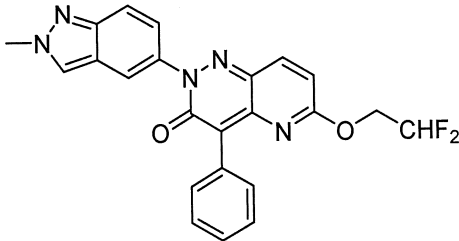
		1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
Ví dụ 123	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 518,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J_{HF} = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,00 (q, J = 9,0 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Ví dụ 124	 4-(4-chlorophenyl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 468,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,38 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2

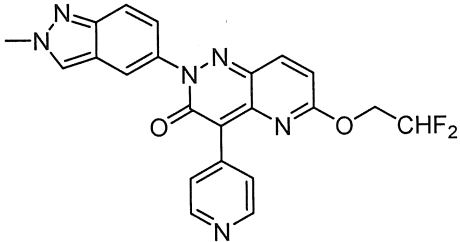
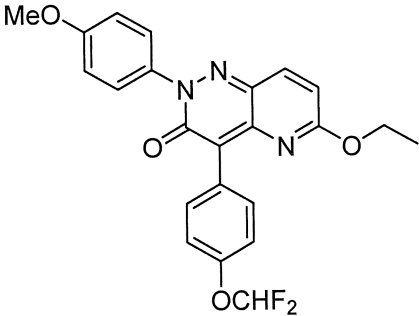
		Hz, 1H), 4,59 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).
Ví dụ 125	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 500,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,40 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,59 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Ví dụ 126	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 501,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,34 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J_{\text{HF}} =$

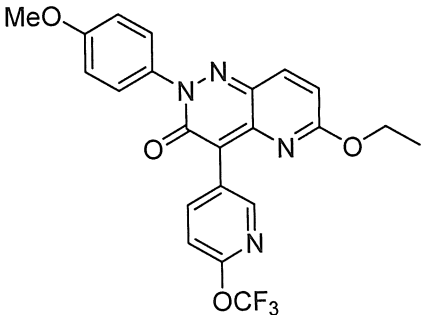
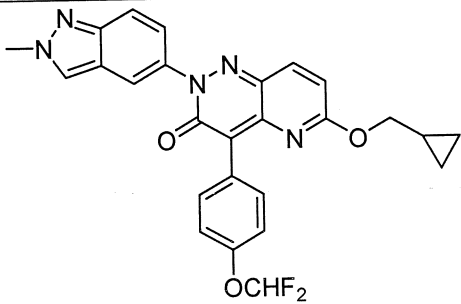
		74,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Ví dụ 127	 6-ethoxy-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,06-8,02 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 128		LC-MS (ESI): m/z 519,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,04 (s,

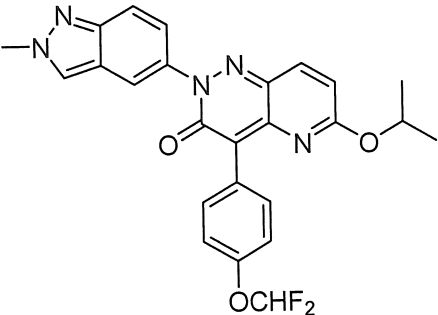
	6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-(trifluoromethoxy)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-one	¹ H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,40 (tt, J _{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Ví dụ 129	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-(2-fluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-one	LC-MS (ESI): m/z 482,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,70-4,69 (m, 1H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,22 (s, 3H).

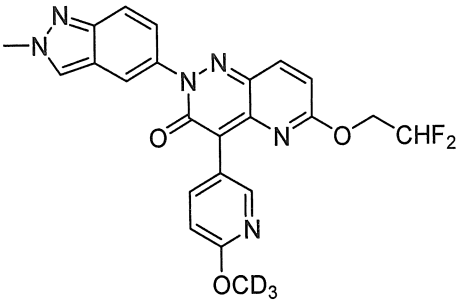
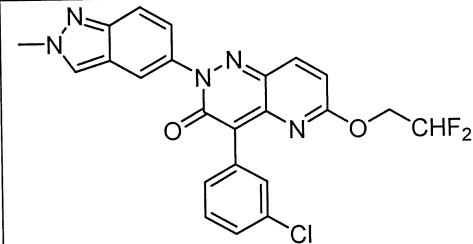
Ví dụ 130	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 465,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,42 (t, J_{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,62 (td, J_{HF} = 14,8 Hz, J = 2,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (s, 3H).
Ví dụ 131	 6-(cyclobutylmethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 504,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz,

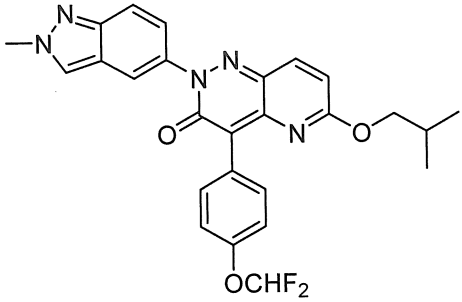
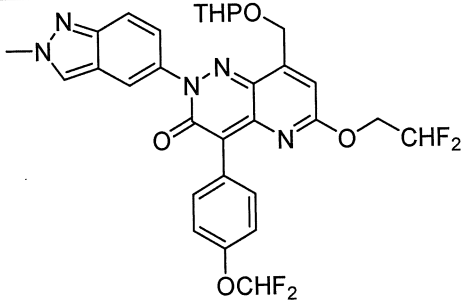
		2H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,8-2,63 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 4H).
Ví dụ 132	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-(3,3,3-trifluoropropoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on-on	LC-MS (ESI): m/z 532,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,87-2,75 (m, 2H).
Ví dụ 133	 6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-phenylpyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 434,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48-

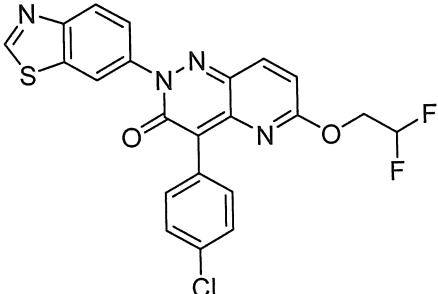
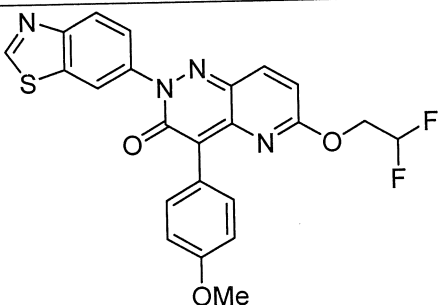
		7,39 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,39 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,56 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, $J = 3,6$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Ví dụ 134	 6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(pyridin-4-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 435,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,67 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,40 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,0$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,59 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Ví dụ 135		LC-MS (ESI): m/z 440,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,01 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,8$ Hz,

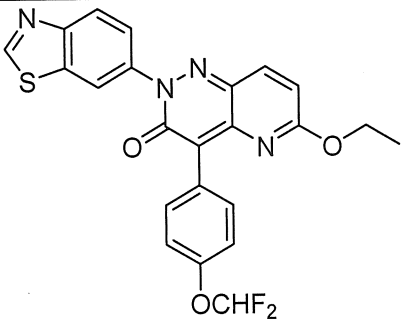
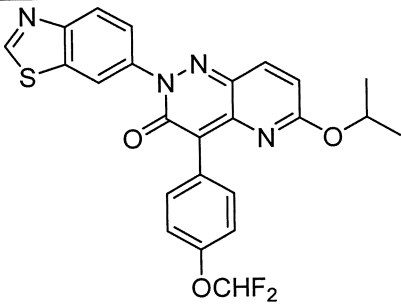
	4-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-etoxy-2-(4-metoxyphenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	2H), 7,41 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,39 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
Ví dụ 136	 6-etoxy-2-(4-metoxyphenyl)-4-(6-(triflometoxy)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 459,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
Ví dụ 137	 6-(cyclopropylmethoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-pyridin-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 490,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,49 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 2,0$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz,

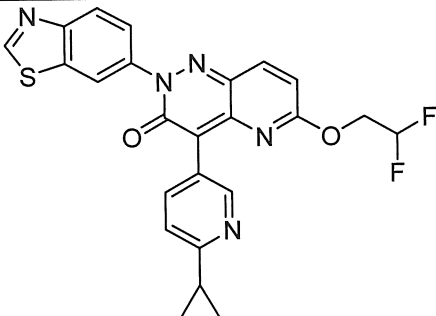
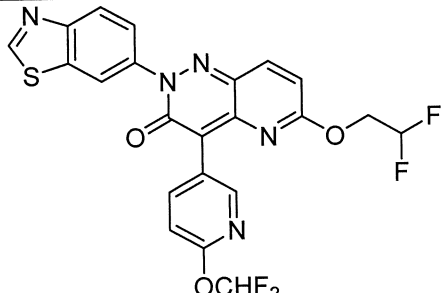
	indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J _{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,28-1,08 (m, 1H), 0,62-0,42 (m, 2H), 0,32-0,13 (m, 2H).
Ví dụ 138	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-isopropoxy-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 478,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 2,0 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,23-5,08 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

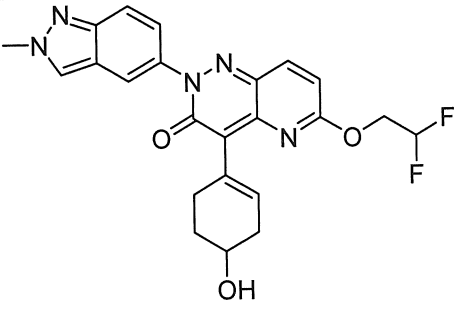
Ví dụ 139	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(6-(methoxy-d₃)pyridin-3-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 468,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,43 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,62 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).
Ví dụ 140	 4-(3-chlorophenyl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 468,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 3H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (t, J_{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,58 (t, J_{HF} = 14,0 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

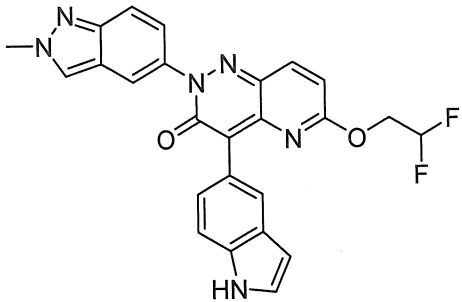
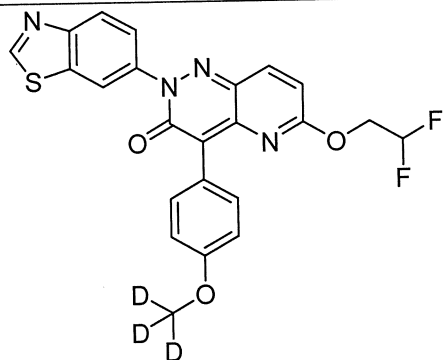
Ví dụ 141	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-isobutoxy-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 492,5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
Ví dụ 142 (Được tổng hợp bằng cách sử dụng (E)-methyl 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-2-enoat (Tài	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-8-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)methyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 614,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,40 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz,

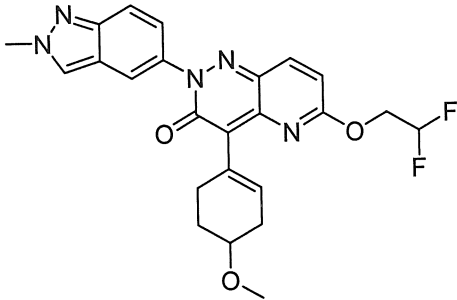
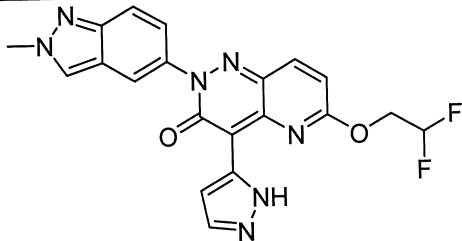
liệu tham khảo: Tetrahedron 2012, 68, 3444-3449)		1H), 4,98 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 4,59 (td, J _{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 1,83-1,45 (m, 6H).
Ví dụ 143	 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-chlorophenyl)-6-(2,2-difluoroethoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,92 – 7,79 (m, 3H), 7,60-7,47 (m, 2H), 7,11 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,42 (tt, J = 54,3, 3,3 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,2, 3,3 Hz, 2H).
Ví dụ 144	 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-methoxyphenyl)-6-(2,2-difluoroethoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,94-7,70 (m, 3H), 7,12-6,96 (m, 3H), 6,42 (t, J = 54,3

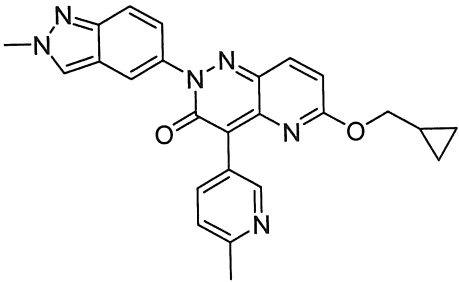
		Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,2, 3,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).
Ví dụ 145	 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-ethoxypyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 467 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,91-7,80 (m, 3H), 7,35 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
Ví dụ 146	 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-isopropoxypyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 481 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,35 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,16 (hept, J = 6,6 Hz,

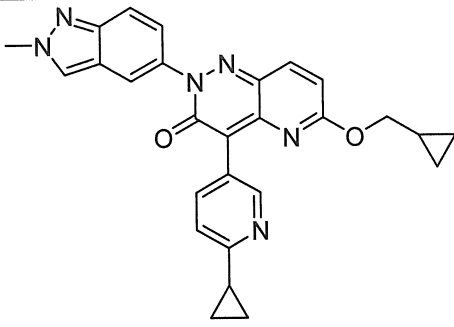
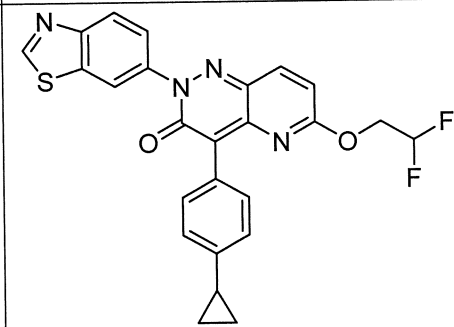
		1H), 1,31 (d, J = 6,2 Hz, 6H).
Ví dụ 147	 2- (benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)-6-(2,2-difluoroethoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 478 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,18 – 8,02 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,46 (tt, J = 54,3, 3,4 Hz, 1H), 4,66 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 2H), 2,23 (tt, J = 7,7, 5,0 Hz, 1H), 1,10–0,98 (m, 4H).
Ví dụ 148	 2- (benzo[d]thiazol-6-yl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 504 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,80

		(t, $J = 72,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,41 (tt, $J = 54,2, 3,3$ Hz, 1H), 4,62 (td, $J = 15,1, 3,4$ Hz, 3H).
Ví dụ 149	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-hydroxycyclohex-1-en-1-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-one	LC-MS: m/z 454,2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,47 (s, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,46 (tt, $J_{HF} = 54,4$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,86-5,80 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,71 (td, $J = 14,8$ Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,92-3,79 (m, 1H), 2,51-2,41 (m, 3H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

Ví dụ 150	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(1H-indol-5-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 473,1 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,18 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06-8,01 (m, 3H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,49-6,46 (m, 1H), 6,40 (tt, J_{HF} = 54,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,56 (td, J = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).
Ví dụ 151	 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-methoxy-d₃-phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 470,1 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,52 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,41 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz,

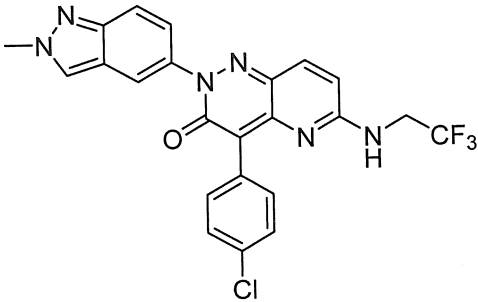
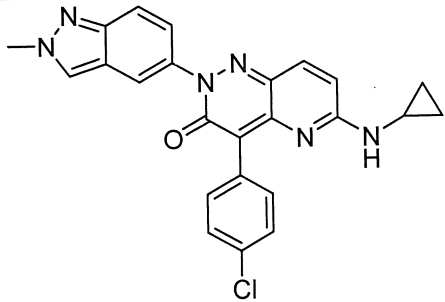
		1H), 4,60 (td, J = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H).
Ví dụ 152	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-methoxycyclohex-1-en-1-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 468,2 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,47 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,46 (tt, J_{HF} = 56,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,88-5,82 (m, 1H), 4,71 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,61-2,41 (m, 3H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H).
Ví dụ 153	 6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(1H-pyrazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (được tổng hợp từ 4-chloro-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dione	LC-MS: m/z 424,1 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,31 (br s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,47 (dd, J =

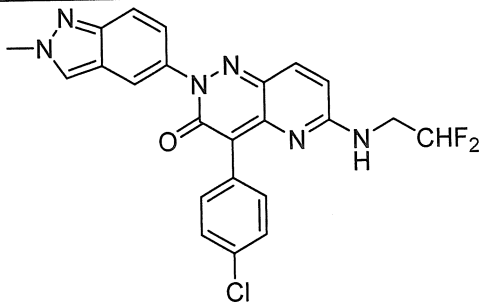
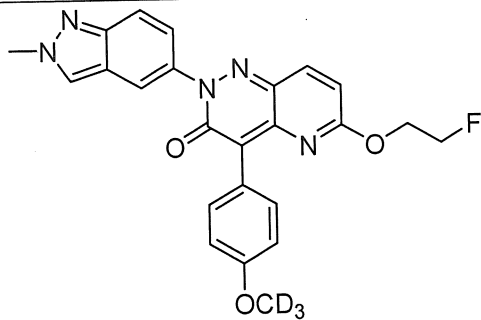
	& tert-butyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat, sau đó khử Boc bằng TFA-DCM)	9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,55 (tt, J_{HF} = 54,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,92 (td, J = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).
Ví dụ 302	 6-(cyclopropylmethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-methylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 439 (M+H)⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,0 Hz, 0,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,16 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,27-1,17 (m, 1H), 0,58-0,50 (m, 2H), 0,33-0,25 (m, 2H).

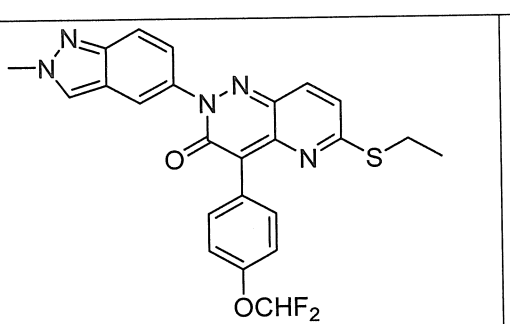
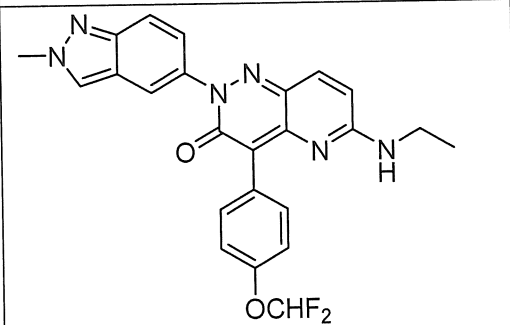
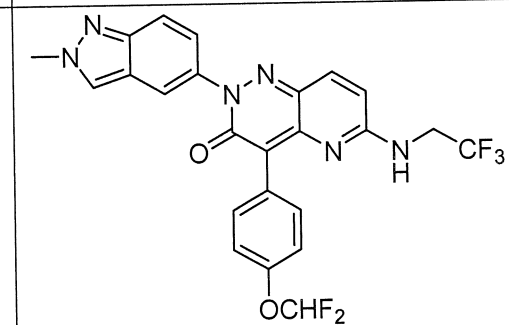
Ví dụ 303	 6-(cyclopropylmethoxy)-4-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 465 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,16 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,05-0,93 (m, 4H), 0,59-0,47 (m, 2H), 0,33-0,22 (m, 2H).
Ví dụ 304	 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-cyclopropylphenyl)-6-(2,2-difluoroethoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 477 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,53 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J =

		8,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,40 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, J = 3,3 Hz, 1H), 4,59 (td, $J_{\text{HF}} = 15,1$ Hz, J = 3,3 Hz, 2H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,08-0,95 (m, 2H), 0,84-0,64 (m, 2H).
--	--	---

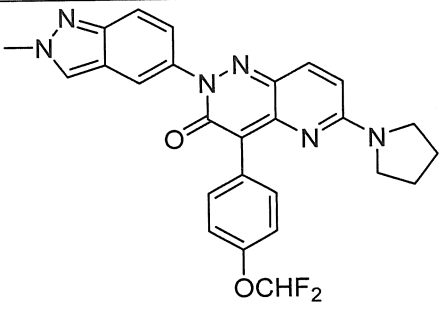
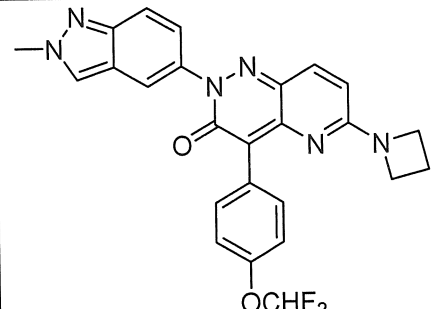
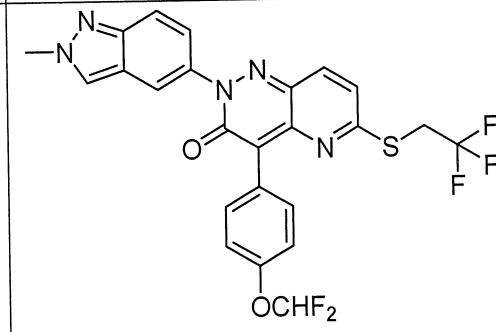
Quy trình đã nói trên dùng cho quy trình chung I (Phương pháp C) đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sau bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp:

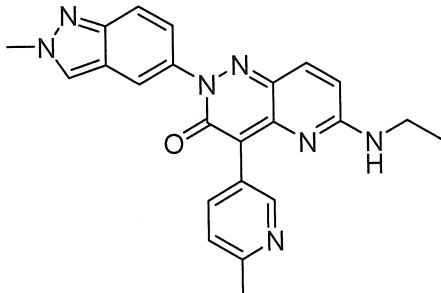
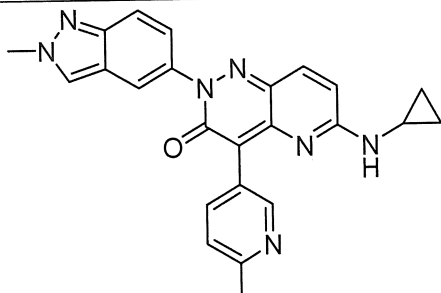
Hợp chất số	Cấu trúc	Đặc điểm
Ví dụ 154	 4-(4-clorophenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 485,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,83 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,78-7,76 (m, 3H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,27-4,17 (m, 2H), 4,21 (s, 3H).
Ví dụ 155	 4-(4-clorophenyl)-6-(xyclopropylamino)-2-(2-metyl-	LC-MS (ESI): m/z 443,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 3H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 6,73 (d,

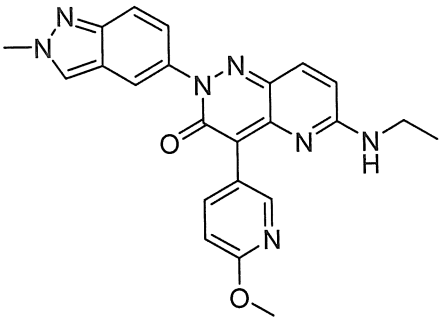
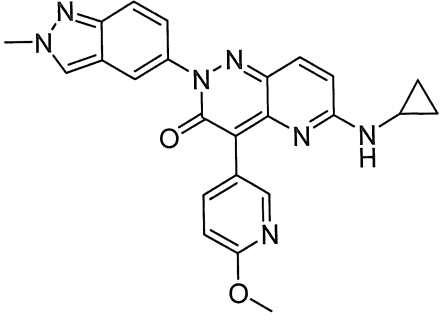
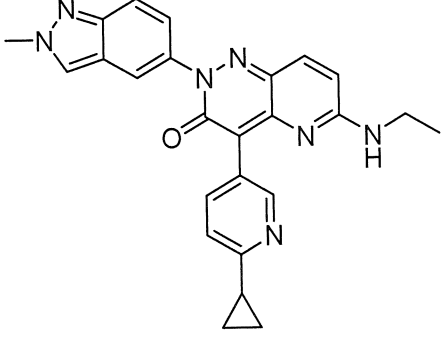
	2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,88-2,86 (m, 1H), 0,76-0,74 (m, 2H), 0,59-0,54 (m, 2H).
Ví dụ 156	 4-(4-clorophenyl)-6-((2,2-difloetyl)amino)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 467,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,17 (tt, J_{HF} = 56,0 Hz, J = 3,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,79-3,69 (m, 2H).
Ví dụ 157	 6-(2-fluoroethoxy)-4-(4-(metoxy-d₃)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 449,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,49 (s, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,01-6,99 (m, 3H), 4,83 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H).

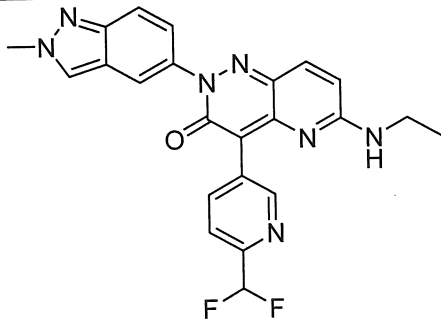
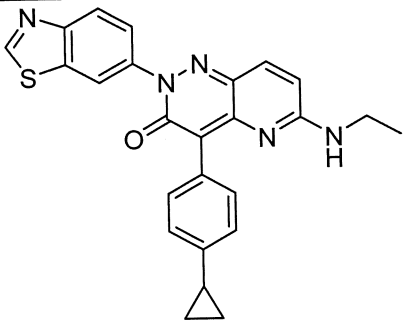
Ví dụ 158	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-(ethylthio)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 480,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86-7,83 (m, 3H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 159	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 463,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,46 (s, 1H), 8,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,45-3,21 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 160		LC-MS (ESI): m/z 517,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,80 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,68 (d,

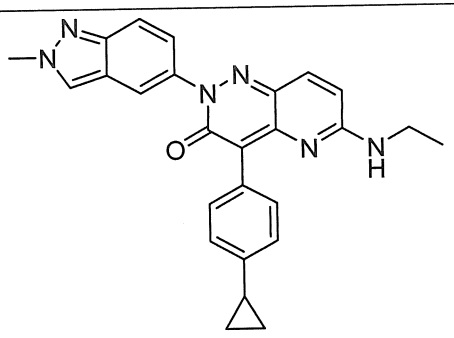
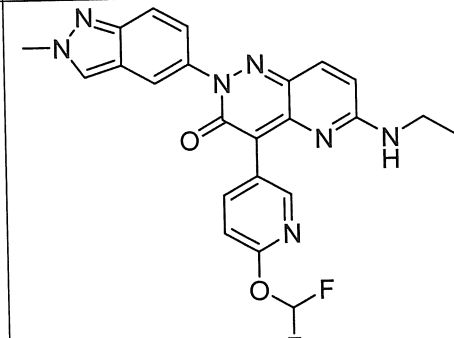
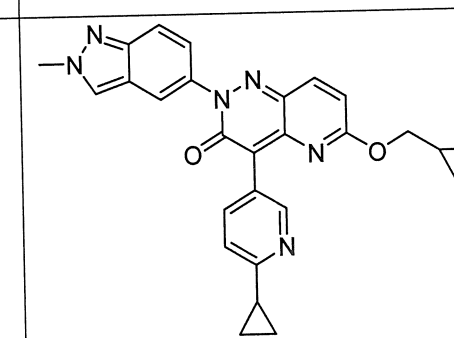
	4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 2H), 4,21 (s, 3H).
Ví dụ 161	 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-(etoxy-d ₅)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 469,0 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,28 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H).
Ví dụ 162	 6-(cyclopropylamino)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 475,1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,47 (s, 1H), 8,42 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,89-2,86 (m, 1H), 0,77-0,73 (m, 2H), 0,58-0,54 (m, 2H).

Ví dụ 163	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-(pyrrolidin-1-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,99 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,89 (p, J = 6,4 Hz, 2H).
Ví dụ 164	 6-(azetidin-1-yl)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,14-4,04 (m, 2H), 2,34 (h, J = 7,3 Hz, 2H).
Ví dụ 165	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-((2,2,2-trifluoroethyl)thio)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 534,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,51 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J =

	trifloethylthio)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	8,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,19 (q, J = 10,4 Hz, 2H).
Ví dụ 305	 6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-methylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 412 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,21 (br, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 306	 6-(cyclopropylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-methylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 424 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,95 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,76-0,72 (m, 2H), 0,59-0,54 (m, 2H).

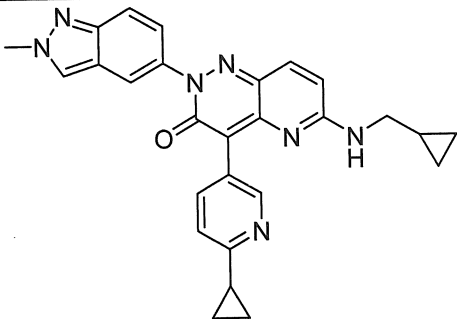
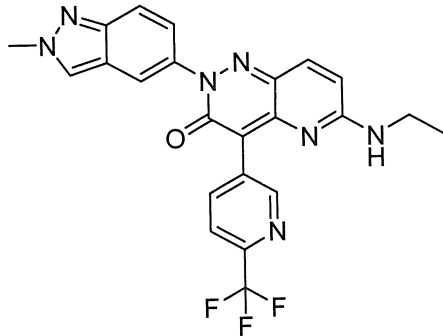
Ví dụ 307	 6-(ethylamino)-4-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 428 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 308	 6-(cyclopropylamino)-4-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 440 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,89-2,82 (m, 1H), 0,76-0,72 (m, 2H), 0,59-0,54 (m, 2H).
Ví dụ 309		LC-MS: m/z 438 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40

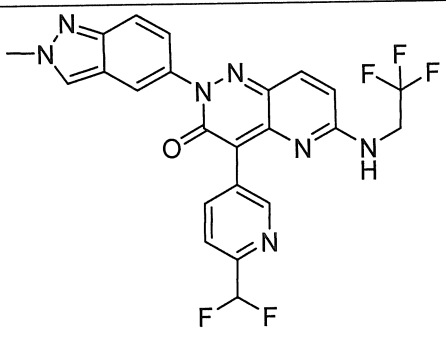
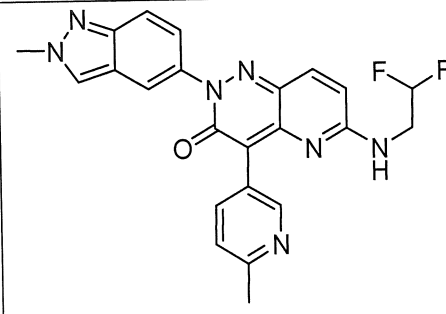
	4-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-6-(ethylamino)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	(dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,24 (br, 2H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97-0,94 (m, 4H).
Ví dụ 310	 4-(6-(difluorometyl)pyridin-3-yl)-6-(ethylamino)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 448 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 (s, 1H), 8,52-8,43 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 8,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J_{HF} = 55,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,34 (br, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 311	 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-xyclopropylphenyl)-6-(ethylamino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 440 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,41 (br, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02-0,91 (m, 2H), 0,76-0,62 (m, 2H).

Ví dụ 312	 4-(4-cyclopropylphenyl)-6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 437 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,45 (s, 1H), 8,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (t, J = 9,3 Hz, 3H), 7,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,30 (br, 2H), 2,02-1,87 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,02-0,90 (m, 2H), 0,77-0,64 (m, 2H).
Ví dụ 313	 4-(6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)-6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 464 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 1,12 (t, J_{HF} = 73,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 314		LC-MS: m/z 501 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07-7,98 (m, 3H), 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d,

	4-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-6-((2,2-difloxypropyl)metoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	J = 9,4 Hz, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 4,35-4,14 (m, 4H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,71-1,98 (m, 1H), 1,50-1,45 (m, 1H), 1,02-0,83 (m, 4H).
--	--	--

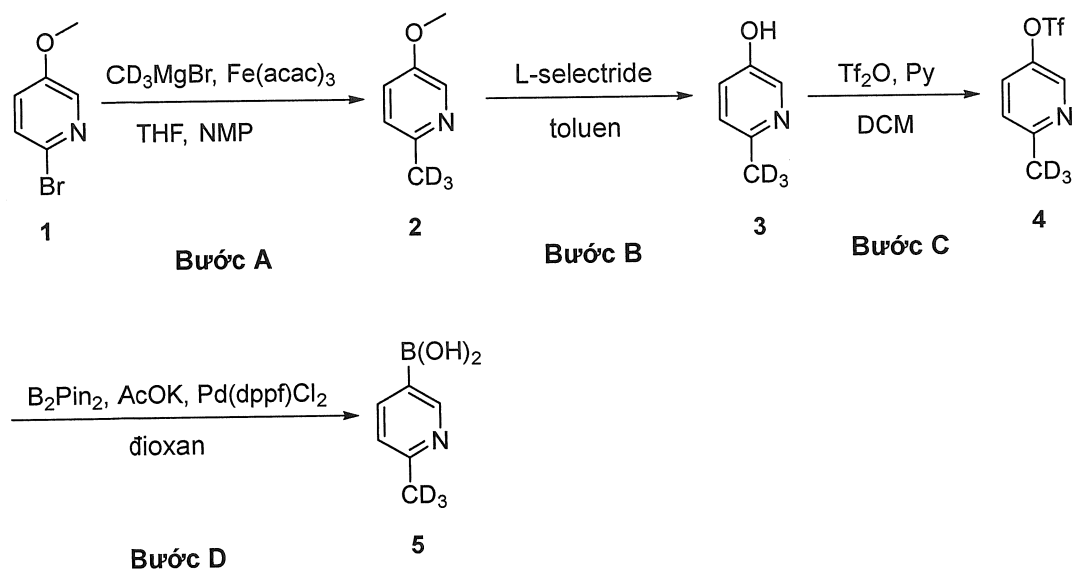
Quy trình đã nói trên dùng cho quy trình chung I (Phương pháp D) đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sau bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp:

Hợp chất số	Cấu trúc	Đặc điểm
Ví dụ 315	 6-((cyclopropylmetyl)amino)-4-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 464 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,12-0,86 (m, 5H), 0,50-0,36 (m, 2H), 0,22-0,09 (m, 2H).
Ví dụ 316		LC-MS: m/z 466 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,01-7,88 (m, 2H), 7,66 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 9,2 Hz, 1,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H),

	6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	4,21 (s, 3H), 3,31 (br, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 317	 4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 502 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 9,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J_{HF} = 55,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 5H).
Ví dụ 318	 6-((2,2-difluoroethyl)amino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-methylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 448 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,79 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,73 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,15 (tt, J_{HF} = 56,0 Hz, J = 3,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,75 (t, J_{HF} = 15,8 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 319	6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-(methyl-d₃)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 484 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02 (s, 1H), 8,81 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,1 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (t, J_{HF} = 55,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,16 (tt, J_{HF} = 56,4 Hz, J = 3,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,75 (t, J_{HF} = 15,8 Hz, 2H).
Ví dụ 320	6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-(methyl-d₃)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian axit (6-(methyl-d₃)pyridin-3-yl)boronic như được mô tả.	LC-MS: m/z 415 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,1 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H, được chòng lên bởi đỉnh H₂O), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Tổng hợp chất trung gian axit (6-(methyl-d₃)pyridin-3-yl)boronic:



Bước A: 5-metoxi-2-(metyl-d₃)pyridin

Dung dịch của 2-bromo-5-metoxypyridin (7 g, 37,2 mmol, 1,0 đương lượng) và $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (1,31 g, 3,71 mmol, 0,1 đương lượng) trong THF khan (70 mL) đã được thêm CD_3MgI (1 M trong THF) (93 mL, 93 mmol, 2,5 đương lượng) từng giọt ở 0°C trong môi trường N_2 , hỗn hợp thu được đã được khuấy lên trong 3 giờ ở 0°C. Sau khi hoàn thành, phản ứng đã được làm dừng bằng cách thêm NH_4Cl (bão hòa có nước) (200 mL), sau đó được chiết xuất bằng EtOAc (70 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 5-metoxi-2-(metyl-d₃)pyridin (4 g, 85%) là dầu không màu. LC-MS (ESI): m/z 127 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước B: 6-(metyl-d₃)pyridin-3-ol

Dung dịch của 5-metoxi-2-(metyl-d₃)pyridin (1,6 g, 12,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen khô (20 mL) đã được thêm vào *L*-Selectride (1 M trong THF) (37,8 mL, 37,8 mmol, 3,0 đương lượng) qua phễu giọt ở 0°C từng giọt, sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng đã được để ấm về nhiệt độ phòng, sau đó được chuyển tới bình dầu trước khi gia nhiệt (110°C) được khuấy thêm trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng được làm nguội về 0°C một lần nữa, được làm dừng bằng cách thêm MeOH (10 mL) từ từ, hỗn hợp thu được đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 6-(metyl-d₃)pyridin-3-ol (1,2 g, 84,3%) là chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS (ESI): m/z 113 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

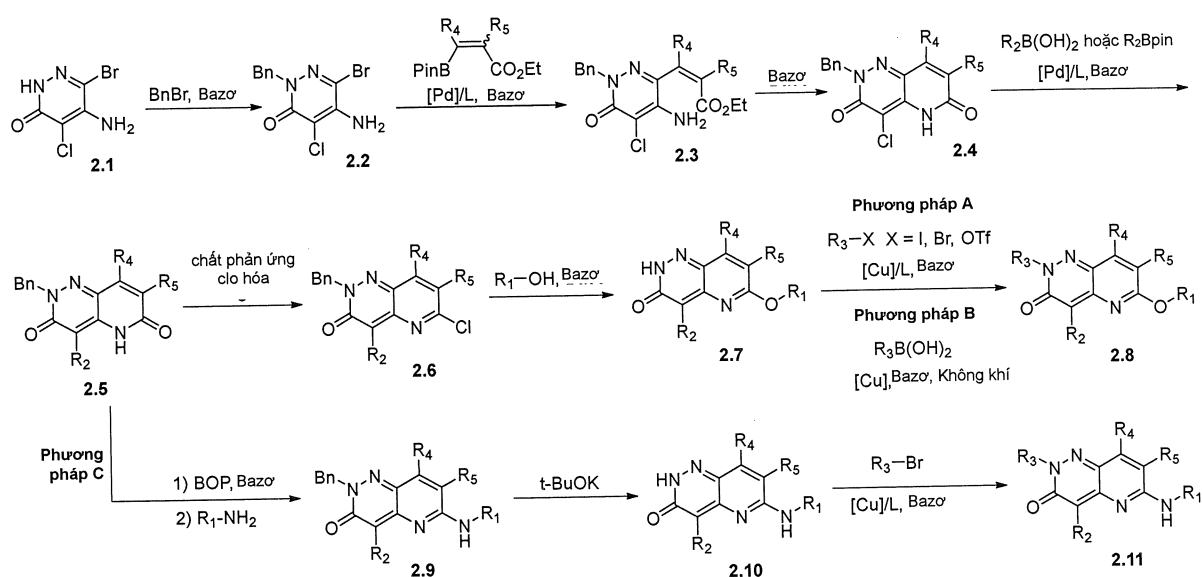
Bước C: 6-(metyl-d₃)pyridin-3-yl triflometansulfonat

Dung dịch của 6-(metyl-d₃)pyridin-3-ol (500 mg, 4,46 mmol, 1,0 đương lượng) và pyridin (0,54 mL, 6,69 mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM khô (10 mL), đã được thêm vào triflic anhydrit (1,13 mL, 6,69 mmol, 1,5 đương lượng) bằng xi lanh ở 0°C từng giọt. Hỗn hợp thu được đã được để ấm về nhiệt độ phòng và được khuấy thêm trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng đã được làm dừng bằng cách thêm H₂O (20 mL), sau đó được chiết xuất bằng EtOAc (20 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng HCl loãng (0,5 N, có nước) (20 mL), nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 6-(metyl-d₃)pyridin-3-yl triflometansulfonat (1,0 g, 91%) là dầu không màu. LC-MS (ESI): *m/z* 245 [M+H]⁺.

Bước D: Axit (6-(metyl-d₃)pyridin-3-yl)boronic

Dung dịch của 6-(metyl-d₃)pyridin-3-yl triflometansulfonat (1,0 g, 4,09 mmol, 1,0 đương lượng) trong 1,4-dioxan khô (10 ml), đã được thêm bis(pinacolato)diboron (2,08 g, 8,2 mmol, 2,0 đương lượng), KOAc (1,6 g, 16,4 mmol, 4,0 đương lượng) và Pd(dppf)Cl₂ (300 mg, 0,41 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở 100°C trong môi trường N₂ trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp thô đã được lọc qua miếng đệm ngăn Celite®, chất lọc đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra (6-(metyl-d₃)pyridin-3-yl)boronic axit (460 mg, 80%). LC-MS (ESI): *m/z* 141 [M+H]⁺.

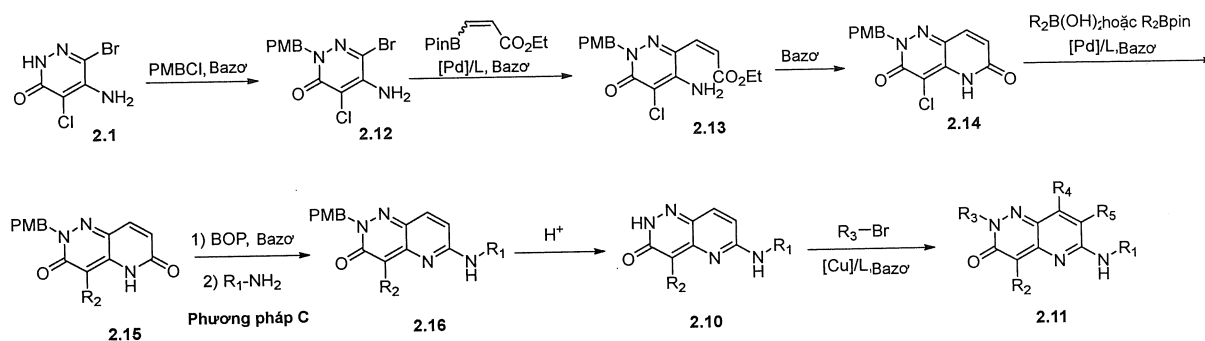
Quy trình chung II:



Các hợp chất có cấu trúc 2.8 và 2.11 đã thu được nhờ sơ đồ được mô tả như quy trình chung II. Bắt đầu với pyridazinon 2.1, chất dị vòng đã được benzyl hóa để tạo ra

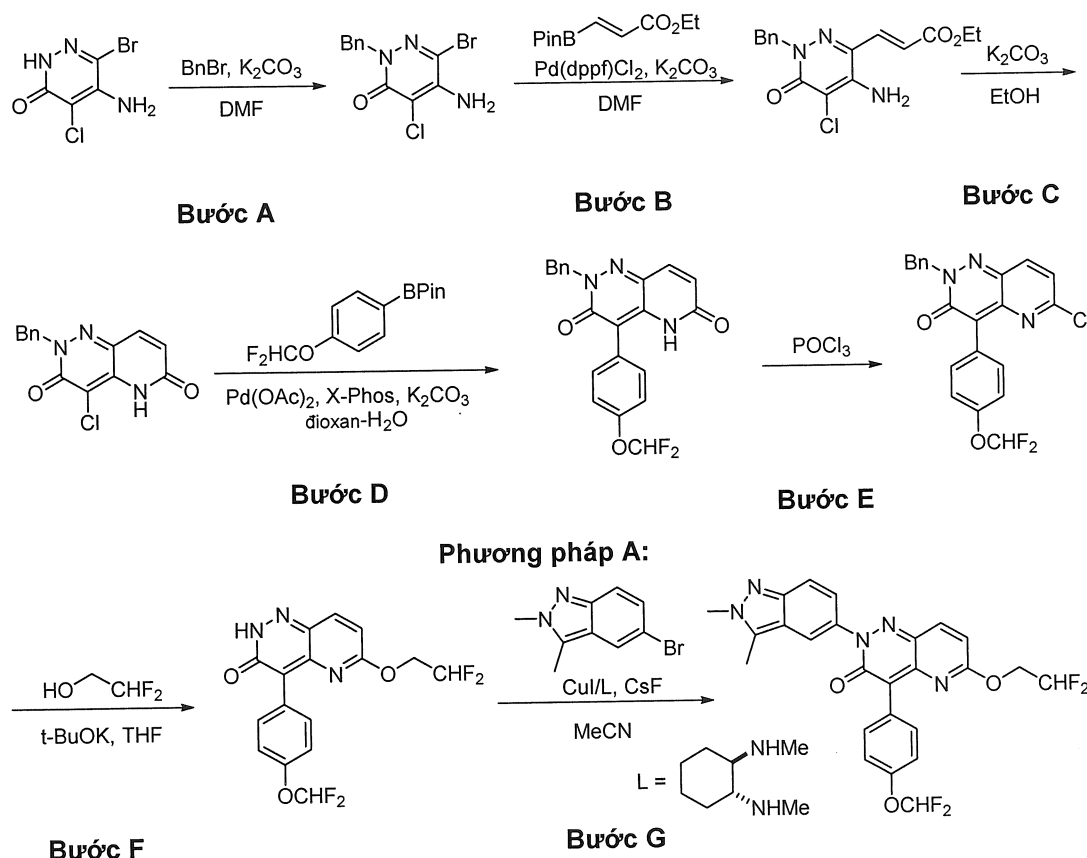
hợp chất **2.2**. Nhóm R_4 và R_5 mong muốn đã được đưa vào bằng cách sử dụng ghép cặp chéo Suzuki để tạo ra các hợp chất có cấu trúc **2.3**. Hợp chất **2.3** sau đó đã được tạo vòng trong môi trường bazơ để tạo ra hợp chất hai vòng **2.4**. Nhóm R_2 mong muốn đã được đưa vào bằng cách sử dụng ghép cặp Suzuki để tạo ra hợp chất **2.5**. Hợp chất **2.5** sau đó đã được clo hóa để tạo ra aryl-clorua **2.6**. Nhóm R_1 mong muốn đã được đưa vào nhờ sự thay thế thơm ái nhân, mà đồng thời khử benzyl hóa lõi dị vòng để tạo ra hợp chất **2.7**. Cuối cùng, nhóm R_3 mong muốn đã được đưa vào bằng cách sử dụng ghép cặp Ullmann (Phương pháp A) hoặc ghép cặp Chan-Lam (Phương pháp B) để tạo ra các hợp chất có cấu trúc **2.8**. Theo cách khác, hợp chất **2.5** có thể được hoạt hóa bằng BOP và được cho phản ứng với R_1 -amin mong muốn để tạo ra chất dị vòng **2.9** (Phương pháp C). Nhóm benzyl đã được loại bỏ bằng cách sử dụng t-BuOK để tạo ra chất dị vòng **2.10** và nhóm R_3 mong muốn đã được đưa vào bằng cách sử dụng ghép cặp Ullmann để tạo ra các hợp chất có cấu trúc **2.11**.

Quy trình chung IIa (Phương pháp C):



Quy trình chung IIa (Phương pháp C) sau đó đã được thực hiện tiếp bằng cách sử dụng PMB làm nhóm bảo vệ thay thế cho nhóm bảo vệ Bn được thể hiện trong Quy trình chung II (Phương pháp C). Sự loại bỏ nhóm bảo vệ của chất dị vòng **2.16** trong các môi trường axit dẫn đến tổng hợp hội tụ của hợp chất có cấu trúc **2.11**.

Điều chế ví dụ 166 thông qua quy trình chung II (Phương pháp A):



Bước A: 5-amino-2-benzyl-6-bromo-4-chloropyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 5-amino-6-bromo-4-chloropyridazin-3(2H)-on (3 g, 13,4 mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (3,7 g, 26,8 mmol, 2,0 đương lượng) trong DMF (50 mL) đã được thêm BnBr (2,5 g, 14,7 mmol, 1,1 đương lượng), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (50 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 5-amino-2-benzyl-6-bromo-4-chloropyridazin-3(2H)-on là chất rắn màu trắng (2,46 g, 59% sản lượng). LC-MS (ESI) m/z 314, 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước B: ethyl (E)-3-(4-amino-1-benzyl-5-chloro-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat

Dung dịch của 5-amino-2-benzyl-6-bromo-4-chloropyridazin-3(2H)-on (2,46 g, 7,8 mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (2,2 g, 15,6 mmol, 2,0 đương lượng), ethyl (E)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)acrylat (1,94 g, 8,6 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (40 mL) đã được thêm $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,57 g, 0,8 mmol, 0,1 đương lượng) trong môi trường N_2 , hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản

ứng đã được pha loãng bằng H₂O (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (50 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột trên gel silica để tạo ra ethyl (E)-3-(4-amino-1-benzyl-5-cloro-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat là chất rắn màu nâu (1,89 g, 71% sản lượng). LC-MS (ESI): *m/z* 334 [M+H]⁺.

Bước C: 2-benzyl-4-cloropyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion

Dung dịch được khuấy của ethyl (E)-3-(4-amino-1-benzyl-5-cloro-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat (1,89 g, 5,66 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (20 mL) đã được thêm vào K₂CO₃ (2,34 g, 16,98 mmol, 3,0 đương lượng), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (30 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-benzyl-4-cloropyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion thô là chất rắn màu nâu (1,5 g), mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh lọc thêm. LC-MS (ESI): *m/z* 288 [M+H]⁺.

Bước D: 2-benzyl-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion

Dung dịch được khuấy của 2-benzyl-4-cloropyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion (1,5 g, 5,2 mmol, 1,0 đương lượng), 2-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (2 g, 7,2 mmol, 1,4 đương lượng), K₂CO₃ (1,54 g, 11,1 mmol, 2,1 đương lượng), X-Phos (0,52 g, 1,1 mmol, 0,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/H₂O (88 mL, 10/1, theo thể tích) đã được thêm vào Pd(OAc)₂ (0,12 g, 0,55 mmol, 0,1 đương lượng) trong môi trường N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, được tinh lọc bằng sắc ký cột trên gel silica để tạo ra 2-benzyl-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion (1,4 g, 68% sản lượng) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI): *m/z* 396 [M+H]⁺.

Bước E: 2-benzyl-6-cloro-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

2-benzyl-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion (400 mg, 1,01 mmol, 1,0 eq) đã được hòa tan trong POCl₃ (4 mL), hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. POCl₃ thừa đã được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm

và phần dư đã được rót lên trên NaHCO_3 làm mát bằng đá (bảo hòa có nước) (20 mL) và được chiết xuất bằng DCM (30 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 2-benzyl-6-cloro-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on thô, là chất rắn màu vàng (400 mg, 95% sản lượng). LC-MS (ESI): m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước F: 6-(2,2-difloetoxi)-4-(4-(diflometoxi)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 2-benzyl-6-cloro-4-(4-(diflometoxi)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (400 mg, 0,97 mmol, 1,0 đương lượng), 2,2-difloetan-1-ol (396 mg, 4,8 mmol, 5,0 đương lượng) trong THF khan (8 mL) đã được thêm t-BuOK (541 mg, 4,8 mmol, 5,0 đương lượng) theo một số phần ở 0°C , sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng bằng H_2O (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (30 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 6-(2,2-difloetoxi)-4-(4-(diflometoxi)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on là chất rắn màu vàng (150 mg, 42% sản lượng). LC-MS (ESI): m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước G: 6-(2,2-difloetoxi)-4-(4-(diflometoxi)phenyl)-2-(2,3-đimetyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Phương pháp A)

Huyền phù được khuấy của 6-(2,2-difloetoxi)-4-(4-(diflometoxi)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (70 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (3 mL) đã được thêm 5-bromo-2,3-đimetyl-2H-indazol (64,0 mg, 0,28 mmol, 1,5 đương lượng), CuI (36,2 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng), N^1,N^2 -đimetylxclohexan-1,2-điamin (26,9 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) và CsF (57,6 mg, 0,38 mmol, 2,0 đương lượng). Phản ứng đã được khuấy lên trong ống kín ở 85°C qua đêm trong môi trường N_2 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế để tạo ra 6-(2,2-difloetoxi)-4-(4-(diflometoxi)phenyl)-2-(2,3-đimetyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 166).

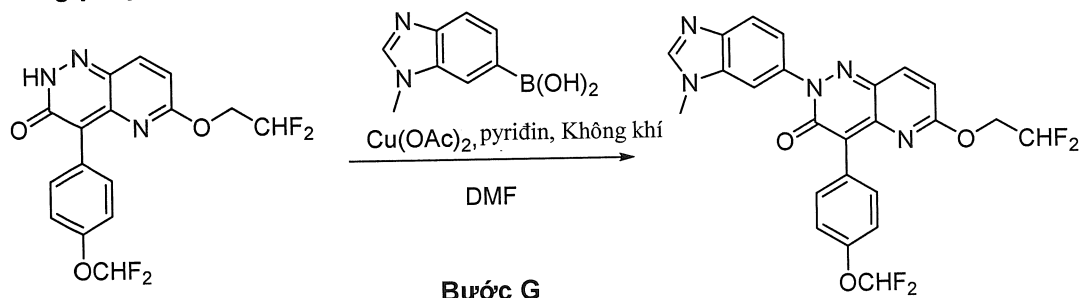
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,07 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, $J_{\text{HF}} = 72,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,41 (tt,

$J_{\text{HF}} = 54,4 \text{ Hz}$, $J = 3,3 \text{ Hz}$, 1H), 4,59 (td, $J_{\text{HF}} = 15,1 \text{ Hz}$, $J = 3,3 \text{ Hz}$, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế ví dụ 167 thông qua quy trình chung II (Phương pháp B):

Phương pháp B:



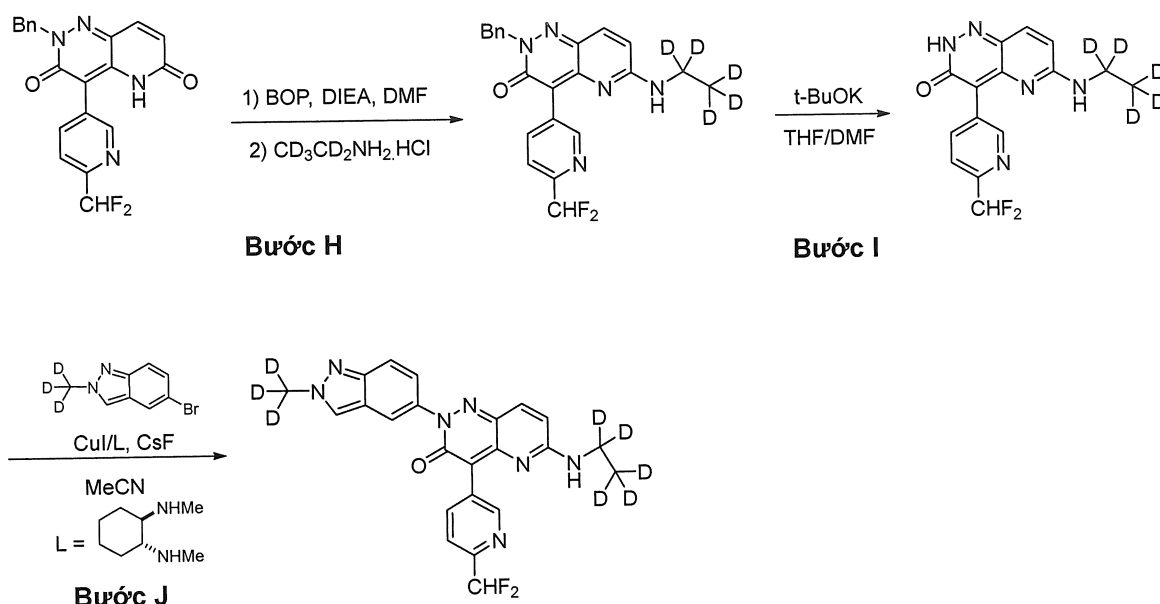
Bước G: 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Phương pháp B)

Huyền phù của 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (70 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (5 mL) đã được thêm axit 1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-6-ylboronic (33,4 mg, 0,23 mmol, 1,2 đương lượng), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (34,5 mg, 0,19 mmol, 1,0 đương lượng) và pyridin (30,0 mg, 0,38 mmol, 2,0 đương lượng). Sau khi hỗn hợp đã được khuấy lên ở 50°C qua đêm trong môi trường không khí, hỗn hợp phản ứng đã được làm dừng bằng cách thêm H_2O (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế để tạo ra 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 167).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,79 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,6 \text{ Hz}$, $2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,35 (t, $J_{\text{HF}} = 72,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,07 (d, $J = 9,4 \text{ Hz}$, 1H), 6,41 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4 \text{ Hz}$, $3,3 \text{ Hz}$, 1H), 4,60 (td, $J_{\text{HF}} = 15,1 \text{ Hz}$, $3,3 \text{ Hz}$, 2H), 3,88 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế ví dụ 321 thông qua quy trình chung II (Phương pháp C):



Bước H: 2-benzyl-4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((etyl-d₅)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 2-benzyl-4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (250 mg, 0,66 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (2 mL) đã được thêm BOP (436 mg, 0,99 mmol, 1,5 đương lượng) và DIEA (584 μ L, 3,29 mmol, 5,0 đương lượng), hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó được thêm etylamin-d₅ hydroclorua (86 mg, 0,99 mmol, 1,5 đương lượng), hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng thêm 0,5 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng đã được làm dừng bằng cách thêm nước đá (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 ml x 3), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((etyl-d₅)amino)pyridopyridazin-3(2H)-on (234 mg, 86%) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 413 [M+H]⁺.

Bước I: 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((etyl-d₅)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 2-benzyl-4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((etyl-d₅)amino)pyridopyridazin-3(2H)-on (185 mg, 0,45 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF/DMF (2 mL, 1/1) đã được thêm t-BuOK (251 mg, 2,25 mmol, 5,0 đương lượng), hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở 70°C trong 8 giờ. Sau khi hoàn thành, độ pH đã được điều chỉnh thành ~7 bằng cách thêm 1 N HCl (có nước), sau đó hỗn hợp đã được chiết xuất bằng DCM (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối

(20mL) và được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký nhanh để tạo ra 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((etyl- d_5)amino)pyridopyridazin-3(2H)-on (50 mg) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

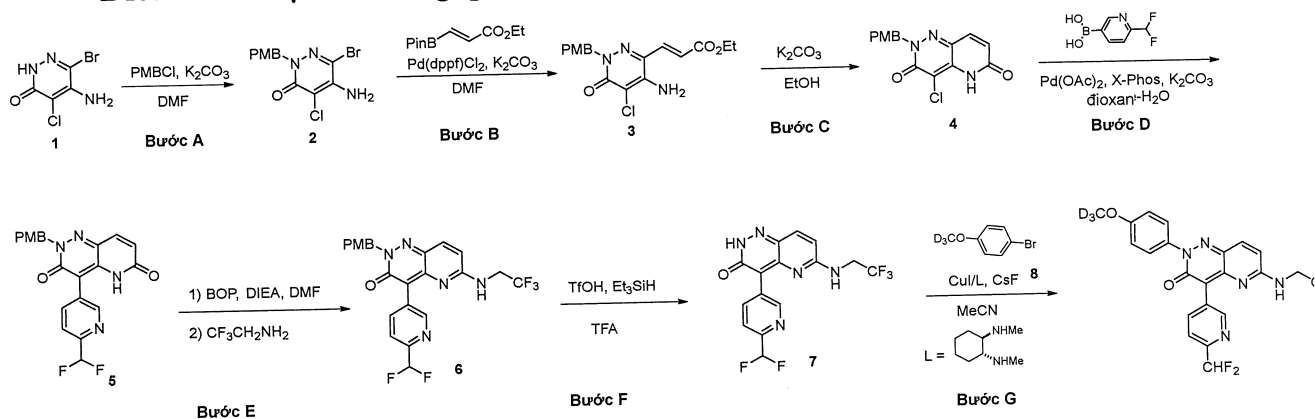
Bước J: 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((etyl- d_5)amino)-2-(2-(metyl- d_3)-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((etyl- d_5)amino)pyridopyridazin-3(2H)-on (50 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng) và 5-bromo-2-(metyl- d_3)-2H-indazol (50 mg, 0,23 mmol, 1,5 đương lượng) trong ACN (1 mL) đã được thêm CuI (30 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng), CsF (47 mg, 0,31 mmol, 2,0 đương lượng), N1,N2-đimetylxyclohexan-1,2-điamin (22 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng), hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở 85°C trong 14 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng bằng H_2O (5 mL), được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL) và được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((etyl- d_5)amino)-2-(2-(metyl- d_3)-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 321).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 9,06 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 8,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 11,5, 9,4$ Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 9,2, 1,9$ Hz, 1H), 6,99 (t, $J = 55,1$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

LC-MS (ESI): m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Điều chế ví dụ 322 thông qua quy trình chung IIa (Phương pháp C):



Bước A: 5-amino-6-bromo-4-chloro-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 5-amino-6-bromo-4-cloropyridazin-3(2H)-on (2,0 g, 8,91 mmol, 1,0 đương lượng) và K_2CO_3 (2,5 g, 17,8 mmol, 2,0 đương lượng) trong DMF (20 mL) đã được thêm PMBCl (1,3 mL, 9,8 mmol, 1,1 đương lượng), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 14 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (50 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(4-metoxymethyl)pyridazin-3(2H)-on (2,0 g, 45%) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI): m/z 344 $[M+H]^+$.

Bước B: etyl (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat

Dung dịch của 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(4-metoxymethyl)pyridazin-3(2H)-on (2,0 g, 5,8 mmol, 1,0 đương lượng), K_2CO_3 (2,0 g, 14,5 mmol, 2,5 đương lượng) và etyl (E)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)acrylat (1,44 g, 6,4 mmol, 1,1 đương lượng) trong DMF (20 mL) đã được thêm $Pd(dppf)Cl_2$ (0,43 g, 0,6 mmol, 0,1 đương lượng), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường N_2 trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng bằng H_2O (30 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (50 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (40 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột để tạo ra trên gel silica để tạo ra etyl (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat là chất rắn màu nâu (1,4 g, 53%). LC-MS (ESI): m/z 364 $[M+H]^+$.

Bước C: 4-cloro-2-(4-metoxymethyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion

Dung dịch được khuấy của etyl (E)-3-(4-amino-5-cloro-1-(4-metoxymethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl)acrylat (1,4 g, 3,85 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (20 mL) đã được thêm vào K_2CO_3 (1,6 g, 11,54 mmol, 3,0 đương lượng), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (30 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 4-cloro-2-(4-metoxymethyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion thô (0,6 g, thô) là chất rắn màu nâu, mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh lọc thêm. LC-MS (ESI): m/z 318 $[M+H]^+$.

Bước D: 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-2-(4-metoxybenzyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion

Dung dịch của 4-cloro-2-(4-metoxybenzyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (0,2 g, 0,63 mmol, 1,0 đương lượng), 2-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (152 mg, 0,88 mmol, 1,4 đương lượng), K₂CO₃ (217 mg, 1,57 mmol, 2,5 đương lượng) và X-Phos (33 mg, 0,06 mmol, 0,1 đương lượng) trong hỗn hợp 1,4-dioxan/H₂O (8 mL, 10/1, theo thể tích) đã được thêm Pd(OAc)₂ (15 mg, 0,06 mmol, 0,1 đương lượng), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong môi trường N₂ qua đêm. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột trên gel silica để tạo ra 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-2-(4-metoxybenzyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (120mg, 46%) là chất rắn màu trắng. LC-MS (ESI): *m/z* 411 [M+H]⁺.

Bước E: 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-2-(4-metoxybenzyl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-2-(4-metoxybenzyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (100 mg, 0,24 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (2 mL) đã được thêm BOP (180 mg, 0,36 mmol, 1,5 đương lượng) và DIEA (157 mg, 1,22 mmol, 5,0 đương lượng), hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó 2,2,2-trifloetan-1-amin (36 mg, 0,36 mmol, 1,5 đương lượng) đã được thêm vào, hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng thêm 0,5 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng đã được làm dừng bằng cách thêm nước đá (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 ml x 3), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-2-(4-metoxybenzyl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (80 mg, 67%) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): *m/z* 492 [M+H]⁺.

Bước F: 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-2-(4-metoxybenzyl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (80 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (2 mL) đã được thêm TfOH (142 μ L, 1,6 mmol, 10,0 đương lượng) và Et₃SiH (128 μ L, 0,8 mmol, 5,0 đương lượng), hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở nhiệt độ

phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, phản ứng đã được làm dừng với 10 mL NaHCO_3 (bão hòa có nước), được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20mL) và được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký nhanh trên gel silica để tạo ra 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (40 mg, 66 %) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

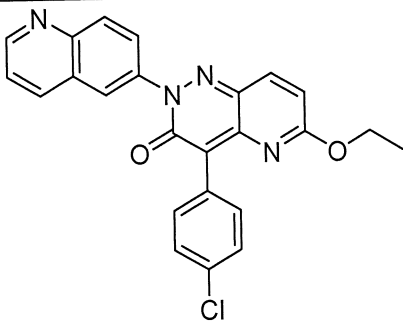
Bước G: 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-2-(4-(metoxy- d_3)phenyl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 322)

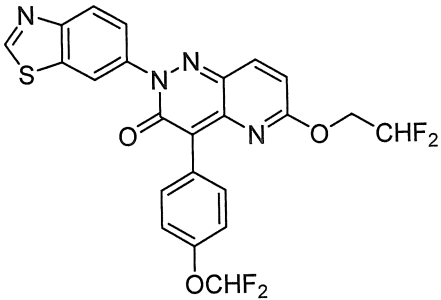
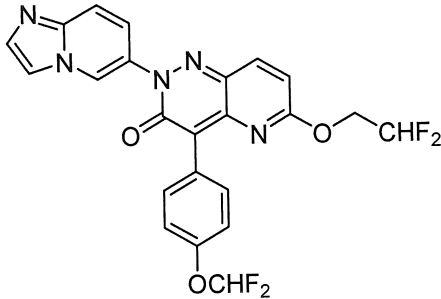
4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-2-(4-(metoxy- d_3)phenyl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 322) đã được tổng hợp từ 4-(6-(diflometyl)pyridin-3-yl)-6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on & 1-bromo-4-(metoxy- d_3)benzen thông qua quy trình chung II (Phương pháp C, Bước J).

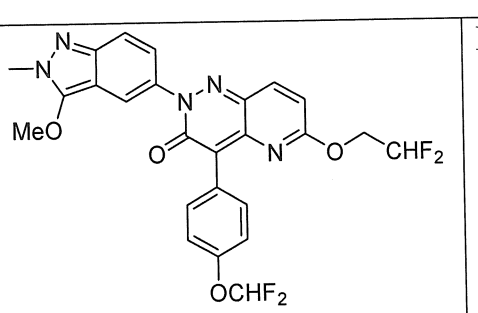
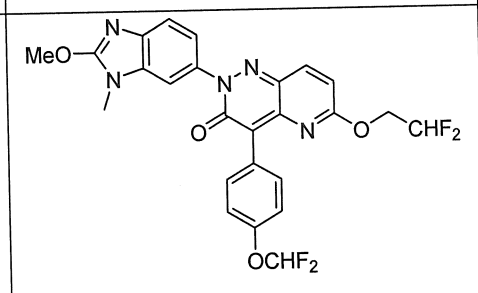
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,98 (s, 1H), 8,93 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 7,00 (t, $J_{\text{HF}} = 56,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H).

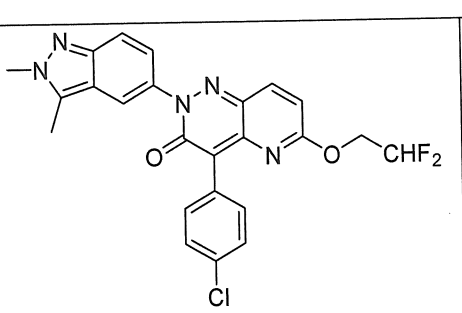
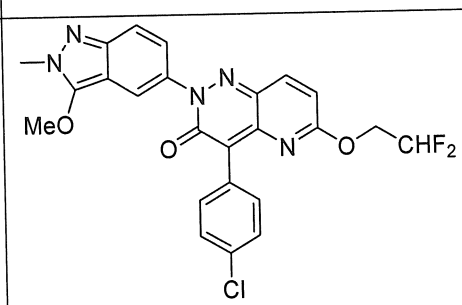
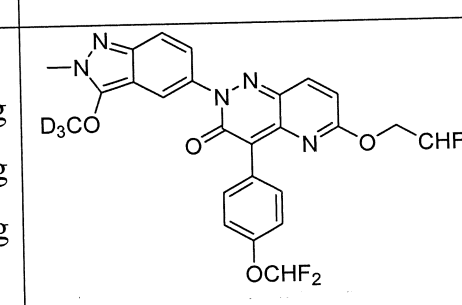
LC-MS (ESI): m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

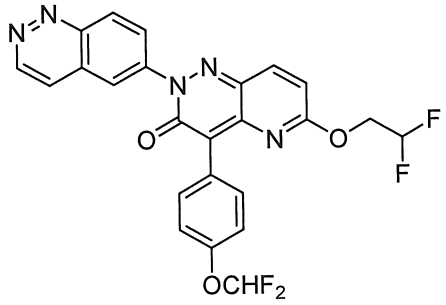
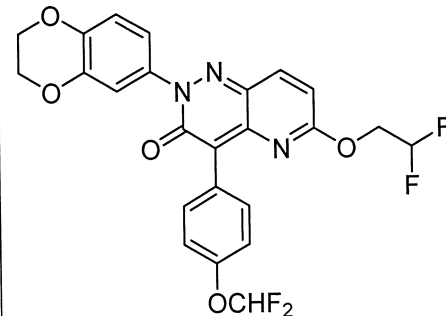
Quy trình đã nói trên dùng cho quy trình chung II (Phương pháp A) đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sau bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp:

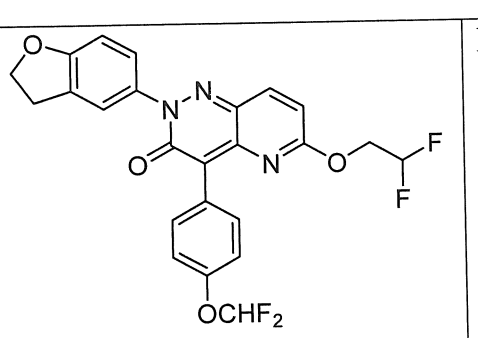
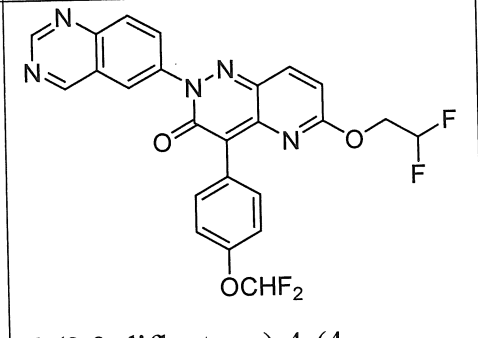
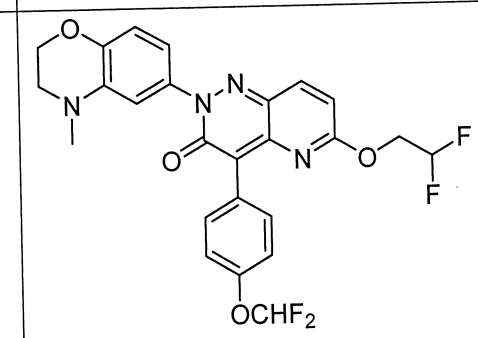
Số hợp chất	Cấu trúc	Đặc điểm
Ví dụ 168	 4-(4-clorophenyl)-6-etoxy-2-(quinolin-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 429,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ: 9,00 (dd, $J = 4,4$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 8,4$ Hz, 4,4 Hz, 1H),

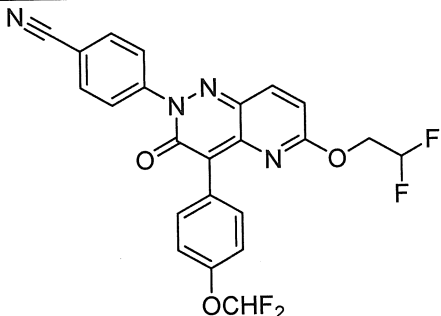
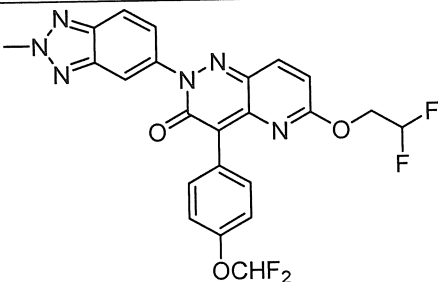
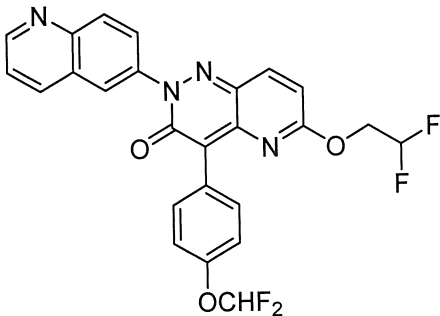
		7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,0 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 169	 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 503,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,53 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,41 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H).
Ví dụ 170	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 486,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 9,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,37 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H).

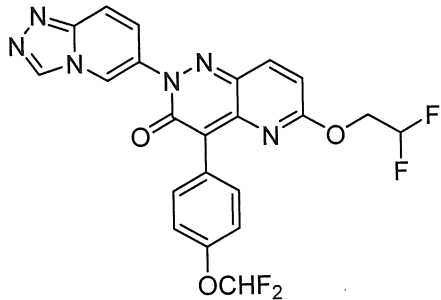
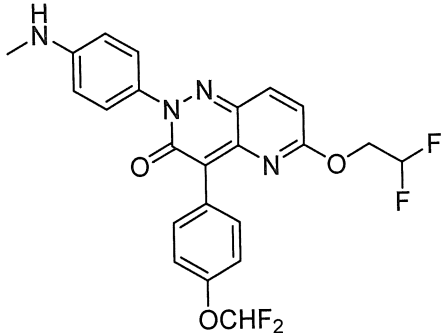
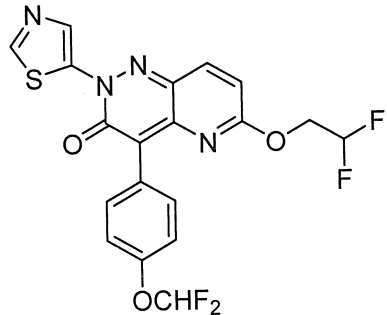
Ví dụ 171 (được tổng hợp bằng cách sử dụng 5-bromo-3-metoxyl-2-metyl-2H-indazol (Tài liệu tham khảo: Organic Letters, 2011, 13, 3138-3141))	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(3-methoxy-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 530,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
Ví dụ 172 (được tổng hợp bằng cách sử dụng 6-bromo-2-metoxyl-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol (Tài liệu tham khảo: Heterocycles, 2008, 75, 1907-1911))	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-metoxyl-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 530,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,60 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).

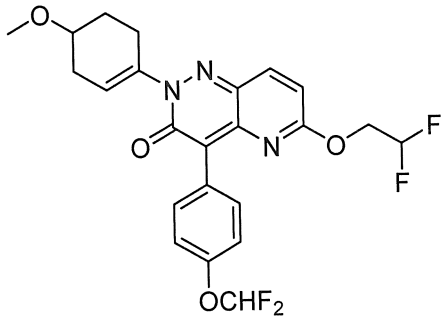
Ví dụ 173	 4-(4-clorophenyl)-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2,3-dimetyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 482,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,41 (tt, J_{HF} = 54,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).
Ví dụ 174 (được tổng hợp bằng cách sử dụng 5-bromo-3-metoxi-2-metyl-2H-indazol (Tài liệu tham khảo: Organic Letters, 2011, <i>13</i>, 3138-3141))	 4-(4-clorophenyl)-6-(2,2-difloetoxy)-2-(3-metoxi-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 498,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,58 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
Ví dụ 175 (được tổng hợp bằng cách sử dụng 5-bromo-3-(metoxi-d₃)-		LC-MS (ESI): m/z 533,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,12 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 9,2 Hz,

2-metyl-2H-indazol (Tài liệu tham khảo: Organic Letters, 2011, 13, 3138-3141)	6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(3-(metoxy-d₃)-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	1H), 7,37 (dd, J = 9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 (tt, J_{HF} = 54,2 Hz, J = 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 3,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).
Ví dụ 176	 2-(cinnolin-6-yl)-6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,36 (t, J = 73,9 Hz, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (tt, J = 54,3, 3,3 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,1, 3,3 Hz, 2H).
Ví dụ 177	 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2,3-đihydrobenzo[b][1,4]đioxin-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 504 [M+H]⁺. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,39 (tt, J = 54,1, 3,3 Hz, 1H), 4,57 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 4H).

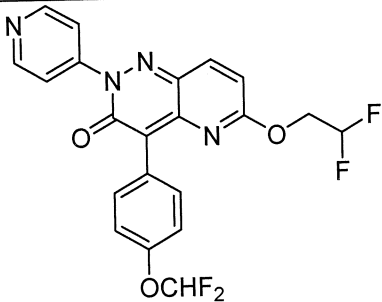
Ví dụ 178	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 488 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,35 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,39 (tt, J = 54,4, 3,3 Hz, 1H), 4,67-4,51 (m, 4H), 3,26 (t, J = 8,8 Hz, 2H).
Ví dụ 179	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(quinazolin-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,41 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,61 (td, J = 15,1, 3,3 Hz, 2H).
Ví dụ 180	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 517 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,87-7,79 (m, 2H), 7,32 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (br s, 2H), 6,38 (tt, J = 54,4, 3,4 Hz, 1H), 4,57 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 2H), 4,29 (dd, J = 5,3, 3,5 Hz, 2H).

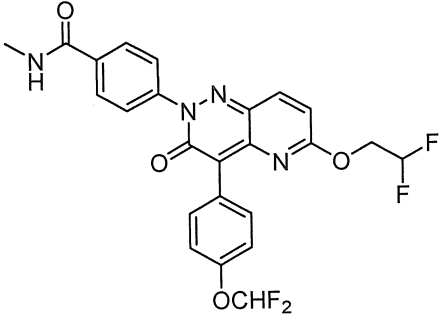
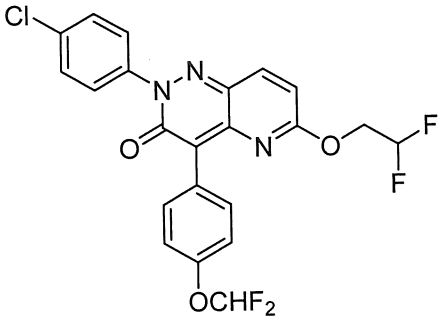
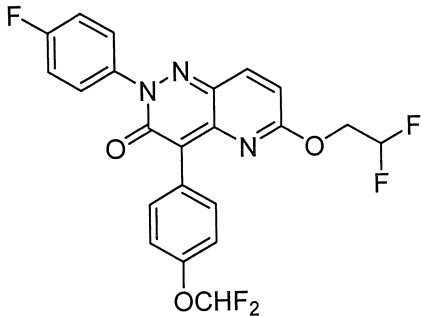
	yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	2H), 3,29 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H).
Ví dụ 181	 4-(6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(difluoromethoxy)phenyl)-3-oxopyrido[3,2-c]pyridazin-2(3H)-yl)benzonitril	LC-MS (ESI): m/z 471 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10-8,01 (m, 3H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,40 (tt, J = 54,3, 3,4 Hz, 1H), 4,59 (td, J = 15,1, 3,4 Hz, 2H).
Ví dụ 182	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 501,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,40 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,56 (s, 3H).
Ví dụ 183	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(quinolin-2-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 497,1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,01 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68-7,59 (m, 1H), 7,35 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,41

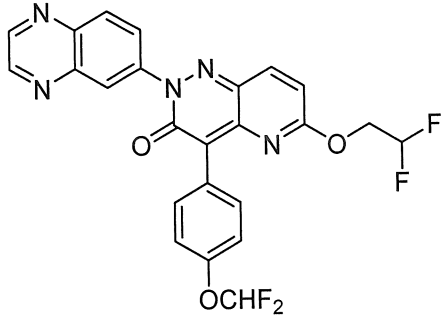
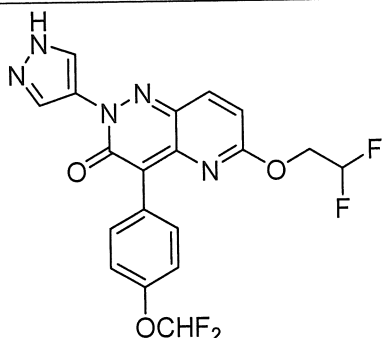
	(quinolin-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	(tt, $J_{\text{HF}} = 54,4 \text{ Hz}$, 3,6 Hz, 1H), 4,60 (td, $J = 14,8 \text{ Hz}$, 3,6 Hz, 2H).
Ví dụ 184	 2-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl)-6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 487,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,41 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,94 (d, $J = 9,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H), 7,75 (dd, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H), 7,12 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,40 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4 \text{ Hz}$, 3,6 Hz, 1H), 4,60 (td, $J = 14,8 \text{ Hz}$, 3,6 Hz, 2H).
Ví dụ 185	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(4-(methylamino)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 475,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,02 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,33 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,03 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,62 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 6,39 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4 \text{ Hz}$, 3,2 Hz, 1H), 6,06 (q, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H), 4,56 (td, $J_{\text{HF}} = 14,8 \text{ Hz}$, 3,2 Hz, 2H), 2,73 (d, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 3H).
Ví dụ 186		LC-MS: m/z 466,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,05 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,37 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,17 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,40 (tt,

	6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(thiazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	$J_{HF} = 54,4 \text{ Hz}, 3,2 \text{ Hz}, 1\text{H}), 4,58 \text{ (td, } J_{HF} = 15,2 \text{ Hz}, 3,2 \text{ Hz}, 2\text{H})$.
Ví dụ 187 (được tổng hợp bằng cách sử dụng 4-metoxycyclohex-1-en-1-yl triflometansulfonat (Tài liệu tham khảo: Journal of American Chemical Society, 2018 , 140, 2446-2449))	 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-metoxycyclohex-1-en-1-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 480,1 (M+H)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,03 (d, $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,81 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H), 7,33 (t, $J_{HF} = 74,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,02 (d, $J = 9,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,37 (tt, $J_{HF} = 54,4 \text{ Hz}, 3,2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5,94-5,89 (m, 1H), 4,55 (td, $J_{HF} = 14,8 \text{ Hz}, 3,2 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,61-2,41 (m, 3H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H).

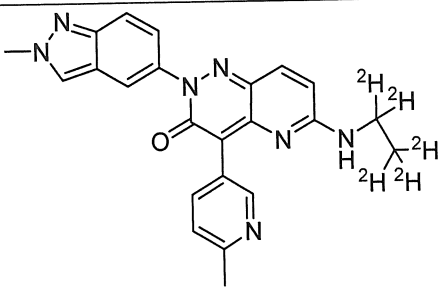
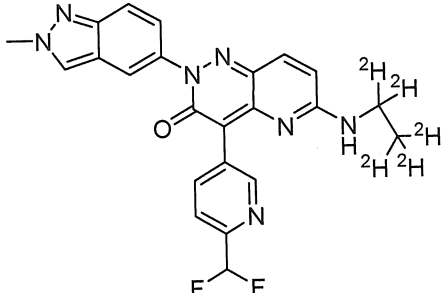
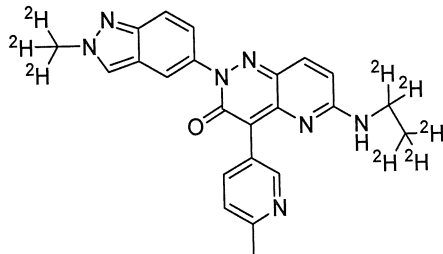
Quy trình đã nói trên dùng cho quy trình chung II (Phương pháp B) đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sau bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp:

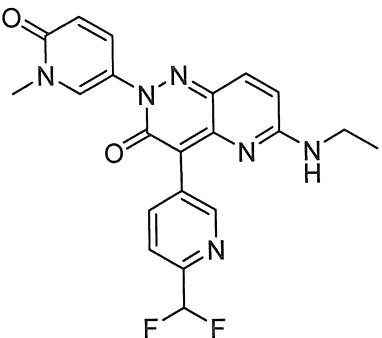
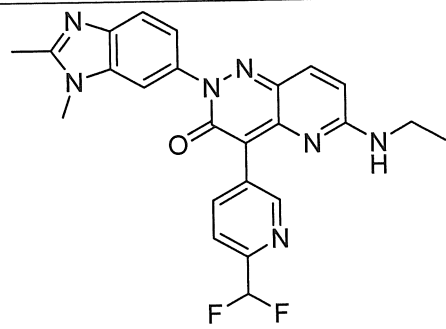
Hợp chất số	Cấu trúc	Đặc điểm
Ví dụ 188		LC-MS (ESI): m/z 447 [M+H]+. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,82-8,76 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,35 (t, $J = 74,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,26 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H), 7,10 (d, $J = 9,4 \text{ Hz}$, 1H), 6,40 (tt, $J = 54,3, 3,3 \text{ Hz}$,

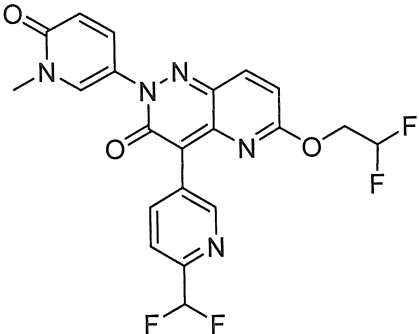
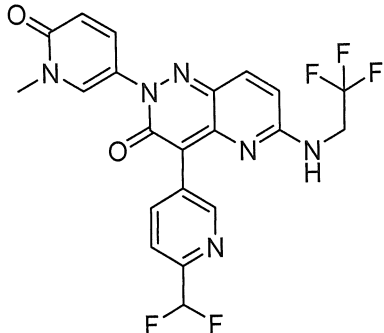
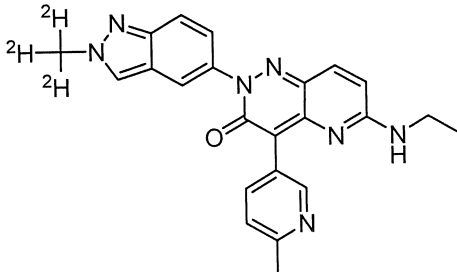
	6-(2,2-difloetoxo)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(pyridin-4-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	1H), 4,59 (td, J = 15,1, 3,3 Hz, 2H).
Ví dụ 189	 4-(6-(2,2-difloetoxo)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-3-oxopyrido[3,2-c]pyridazin-2(3H)-yl)-N-metylbenzamid	LC-MS: m/z 503,1 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,59 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,39 (tt, J_{HF} = 54,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 14,8 Hz, 3,2 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H).
Ví dụ 190	 2-(4-clorophenyl)-6-(2,2-difloetoxo)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 480,1 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,39 (tt, J_{HF} = 54,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,58 (td, J = 15,2 Hz, 3,2 Hz, 2H).
Ví dụ 191	 6-(2,2-difloetoxo)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 464,1 (M+H)+. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (t, J_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz,

	(diflometoxy)phenyl)-2-(4-fluorophenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	1H), 6,40 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,0$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,58 (td, $J = 15,2$ Hz, 3,6 Hz, 2H).
Ví dụ 192	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(quinoxalin-6-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 498,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9,06-9,04 (m, 2H), 8,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,41 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,61 (td, $J = 14,8$ Hz, 3,6 Hz, 2H).
Ví dụ 193	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 436,1 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 13,23 (br s, 1H), 8,60-8,51 (m, 1H), 8,22-8,13 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,38 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,56 (td, $J = 14,8$ Hz, 3,2 Hz, 2H).

Quy trình đã nói trên dùng cho quy trình chung II (Phương pháp C) đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sau bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp:

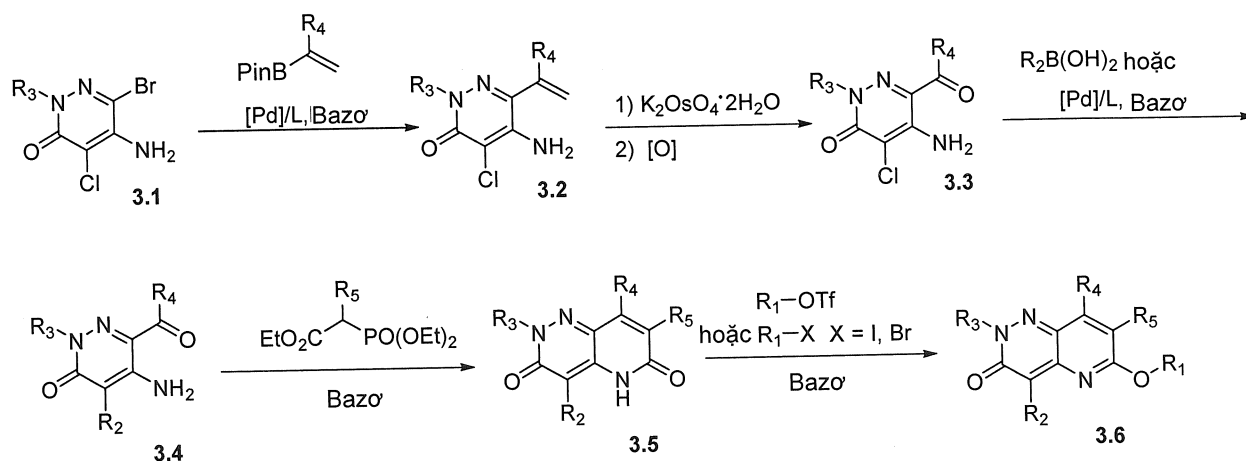
Hợp chất số	Cấu trúc	Đặc điểm
Ví dụ 323	 6-((ethyl-d₅)amino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-4-(6-methylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 417 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).
Ví dụ 324	 4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)-6-((ethyl-d₅)amino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 8,38 (dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J_{HF} = 55,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H).
Ví dụ 325	 6-((ethyl-d₅)amino)-2-(2-(methyl-d₃)-2H-indazol-5-yl)-4-(6-methylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 420 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 326	 4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)-6-(ethylamino)-2-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 425 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,03 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,06 (t, J_{HF} = 55,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,31 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 327	 4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)-2-(1,2-dimethyl-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)-6-(ethylamino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 462 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,06 (s, 1H), 8,50 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (t, J_{HF} = 55,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,32 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 328	 6-(2,2-difluoroethoxy)-4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)-2-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 462 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,03 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J_{HF} = 54,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,39 (t, J_{HF} = 54,4 Hz, 1H), 4,59 (td, J_{HF} = 15,2 Hz, J = 2,8 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H).
Ví dụ 329	 4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)-2-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 479 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,20 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (t, J_{HF} = 55,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,50 (s, 3H).
Ví dụ 330	 6-(ethylamino)-2-(2-(methyl-d₃)-2H-indazol-5-yl)-4-(6-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS: m/z 415 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,35 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1 Hz, 1,9

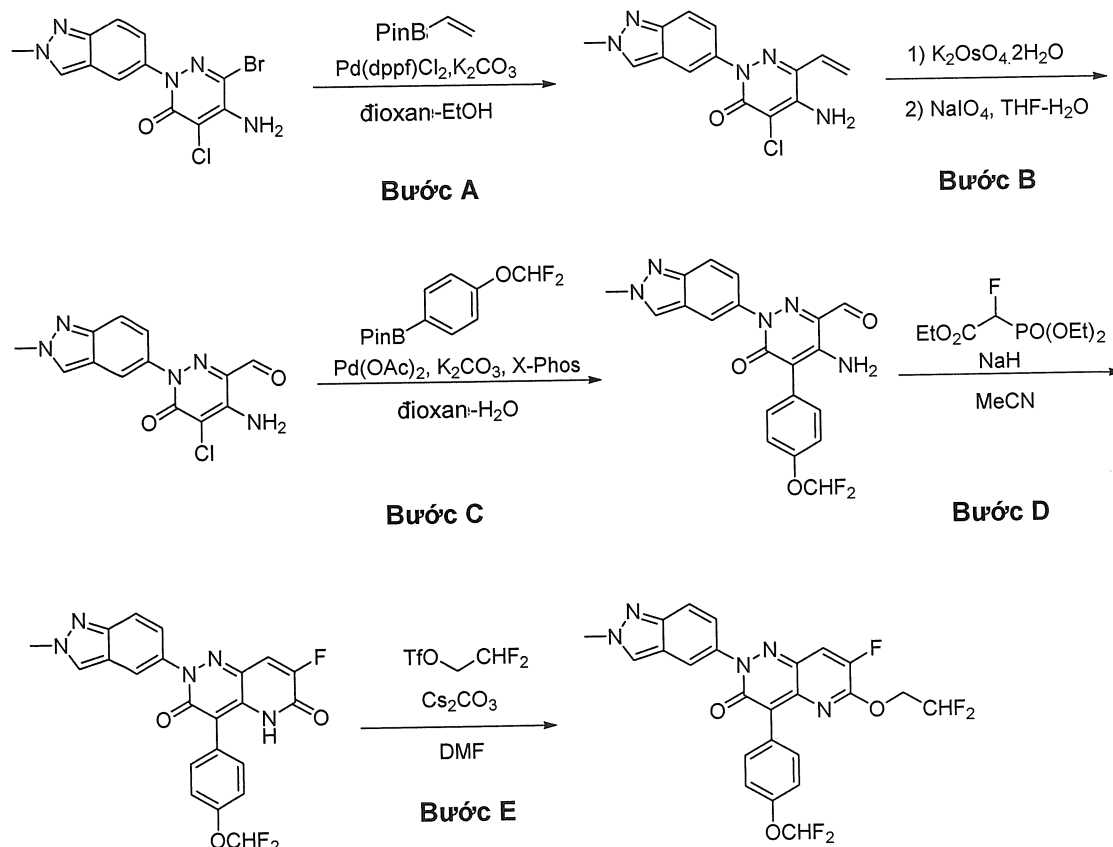
	methylpyridin-3-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,36 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
--	--	--

Quy trình chung III:



Các hợp chất có cấu trúc **3.6** đã thu được nhờ sơ đồ được mô tả như quy trình chung III. Bắt đầu với pyridazinon **3.1** được thế (được tổng hợp thông qua quy trình chung I (các bước A-B)), nhóm R_4 mong muốn đã được đưa vào bằng cách sử dụng ghép cặp chéo Suzuki để tạo ra hợp chất vinyl **3.2**. Liên kết đôi trong **3.2** sau đó đã được oxy hóa để tạo ra cacbonyl **3.3**. Nhóm R_2 mong muốn đã được đưa vào bằng cách sử dụng ghép cặp chéo Suzuki để tạo ra hợp chất **3.4**. Nhóm R_5 mong muốn đã được đưa vào bằng cách sử dụng phản ứng olefin hóa Horner-Wadsworth-Emmons, điều này dẫn đến tạo ra chất dị vòng hai vòng **3.5** sau quá trình tạo vòng nội phân tử nối tiếp. Cuối cùng, nhóm R_1 mong muốn đã được đưa vào nhờ phản ứng alkyl hóa để tạo ra các hợp chất có cấu trúc **3.6**.

Điều chế ví dụ **194** thông qua quy trình chung III:



Bước A: 5-amino-4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-vinylpyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 5-amino-6-bromo-4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyridazin-3(2H)-on (2 g, 5,67 mmol, 1,0 đương lượng, quy trình chung I, (các bước A-B)), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-diôxaborolan (1,738 g, 11,34 mmol, 2,0 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (0,826 g, 1,13 mmol, 0,2 đương lượng), K₂CO₃ (2,336 g, 16,99 mmol, 3,0 đương lượng) trong đioxan/EtOH (48 mL, 3/1, theo thể tích) trong môi trường N₂ đã được khuấy lên ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được lọc và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 5-amino-4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-vinylpyridazin-3(2H)-on (1,02 g, 60% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): *m/z* 302 [M+H]⁺.

Bước B: 4-amino-5-cloro-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carbaldehyt

Dung dịch của 5-amino-4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-vinylpyridazin-3(2H)-on (1,6 g, 5,3 mmol, 1,0 đương lượng), NaIO₄ (3,4 g, 15,9 mmol, 3,0 đương lượng) và K₂OsO₄·2H₂O (98 mg, 0,26 mmol, 0,05 đương lượng) trong THF/H₂O (20 mL, 3:1) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và hỗn hợp thu được đã được

lọc và được chiết xuất bằng DCM (50 mL x 3). Chất lọc đã được rửa bằng nước muối (30 mL) và các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-amino-5-cloro-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carbaldehyt là chất rắn màu trắng (1 g, 62% sản lượng). LC-MS (ESI): m/z 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước C: 4-amino-5-(4-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carbaldehyt

Dung dịch của 4-amino-5-cloro-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carbaldehyt (650 mg, 2,15 mmol, 1,0 đương lượng), 2-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (934 mg, 3,46 mmol, 1,6 đương lượng), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (52 mg, 0,215 mmol, 0,1 đương lượng), X-Phos (205 mg, 0,43 mmol, 0,2 đương lượng), K_2CO_3 (594 mg, 4,3 mmol, 2,0 đương lượng) trong đioxan/ H_2O (11 mL, 10/1, theo thể tích) đã được khuấy lên ở 110°C trong môi trường N_2 trong 3 giờ. H_2O đã được thêm vào và hỗn hợp thu được đã được chiết xuất bằng EtOAc (30 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-amino-5-(4-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carbaldehyt (650 mg, 69% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước D: 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-7-fluoro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion

Huyền phù của 4-amino-5-(4-(diflometoxy)phenyl)-1-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-carbaldehyt (150 mg, 0,36 mmol, 1,0 đương lượng) và etyl 2-(diethoxyphosphoryl)-2-fluoroacetat (132 mg, 0,55 mmol, 1,5 đương lượng) trong MeCN (5 mL) đã được thêm vào NaH (30% tạo huyền phù trong dầu khoáng, 175 mg, 2,19 mmol, 6,0 đương lượng) thành một số phần ở 0°C trong môi trường N_2 . Sau khi khuấy lên ở nhiệt độ phòng qua đêm, hỗn hợp thu được đã được rót vào trong NH_4Cl làm mát bằng đá (bão hòa có nước) (10 mL), sau đó được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL) và được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-7-fluoro-2-(2-metyl-

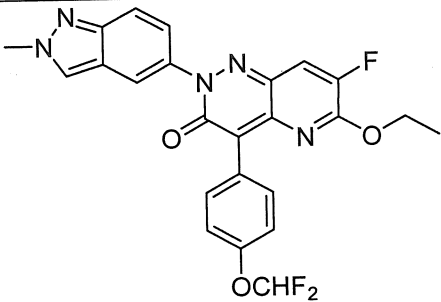
2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion (120 mg, 73% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 454 $[M+H]^+$.

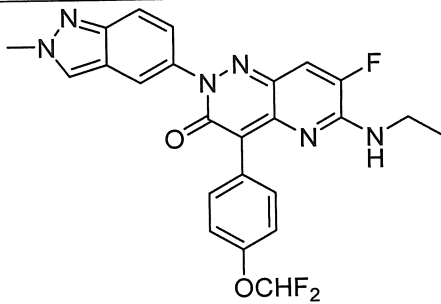
6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-7-fluoro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 194) đã được tổng hợp từ 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-7-fluoro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion và 2,2-difloetyl triflometansulfonat thông qua quy trình tương tự được mô tả trong quy trình chung I (Bước F).

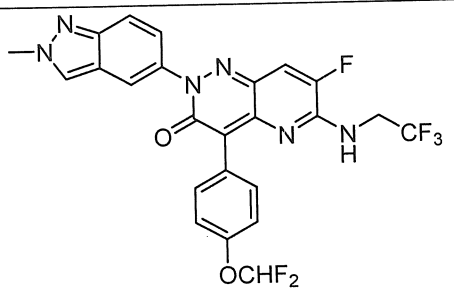
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,50 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,0$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,71 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,28 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 518 $[M+H]^+$.

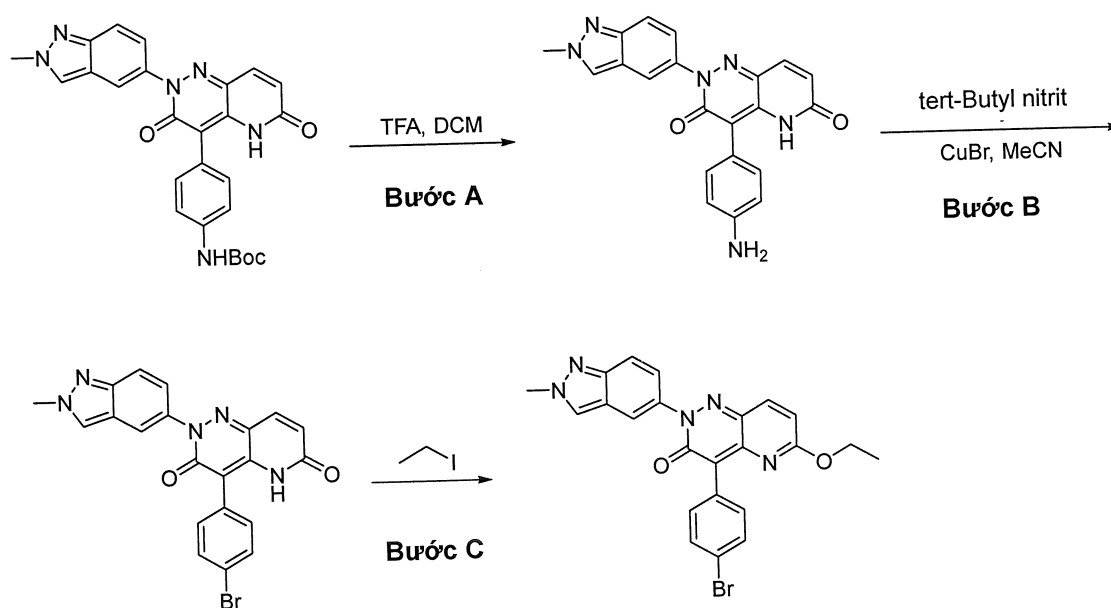
Quy trình đã nói trên dùng cho quy trình chung III đã được sử dụng để tổng hợp các hợp chất sau bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu thích hợp:

Hợp chất số	Cấu trúc	Đặc điểm
Ví dụ 195	 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-etoxy-7-fluoro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 482,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 4,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H),

		1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
Ví dụ 196	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-6-(ethylamino)-7-fluoro-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 481,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,90-7,79 (J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J_{HF} = 74,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,55-3,33 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 197	 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-7-fluoro-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-((2,2,2-trifluoethyl)amino)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on	LC-MS (ESI): m/z 535,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J_{HF} = 74,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,22-4,14 (m, 2H).
-----------	---	---

Tổng hợp 4-(4-bromophenyl)-6-etoxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 198)



Bước A: 4-(4-aminophenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion

Dung dịch của tert-butyl (4-(2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahydropyrido[3,2-c]pyridazin-4-yl)phenyl)carbamate (được tổng hợp từ 4-chloro-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion & axit (4-((tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)boronic thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước E)) (180 mg, 0,372 mmol) trong TFA/DCM (1 mL/5 mL) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được chiết xuất bằng EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-(4-aminophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (116 mg, 79% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): *m/z* 385 [M+H]⁺.

Bước B: 4-(4-bromophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion

Dung dịch của 4-(4-aminophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion (200 mg, 0,52 mmol, 1,0 đương lượng) và CuBr (299 mg, 2,08 mmol, 4,0 đương lượng) trong ACN (10 mL) đã được thêm tert-butyl nitrit (215 mg, 2,08 mmol, 4,0 đương lượng) ở 0°C từng giọt trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp thu được đã được làm dừng với Na₂SO₃ (bão hòa có nước) (20 mL), được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-(4-bromophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion là chất rắn màu vàng (70 mg, 30% sản lượng). LC-MS (ESI): *m/z* 448 [M+H]⁺.

Bước C:

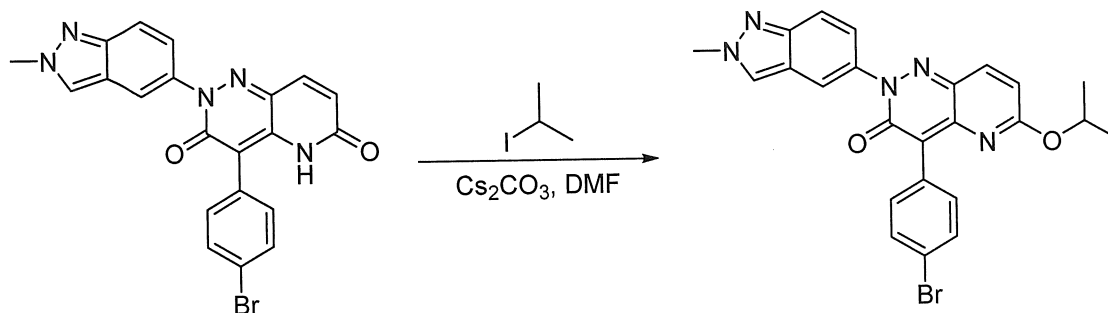
4-(4-Bromophenyl)-6-etoxy-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 198) đã được tổng hợp từ 4-(4-bromophenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion & iodoetan thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước F).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* =

8,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,33 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 476, 478 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-(4-bromophenyl)-6-isopropoxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 199)

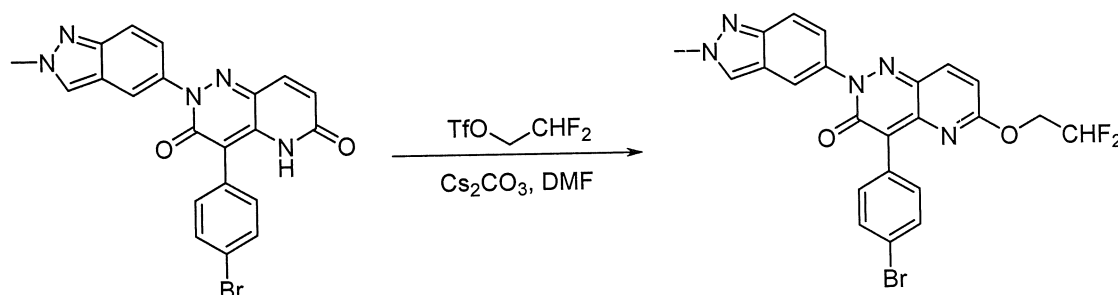


4-(4-Bromophenyl)-6-isopropoxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 199) đã được tổng hợp từ 4-(4-bromophenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion & 2-iodopropan thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 2,0$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,74–7,68 (m, 3H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,15 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 490, 492 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-(4-bromophenyl)-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 200)

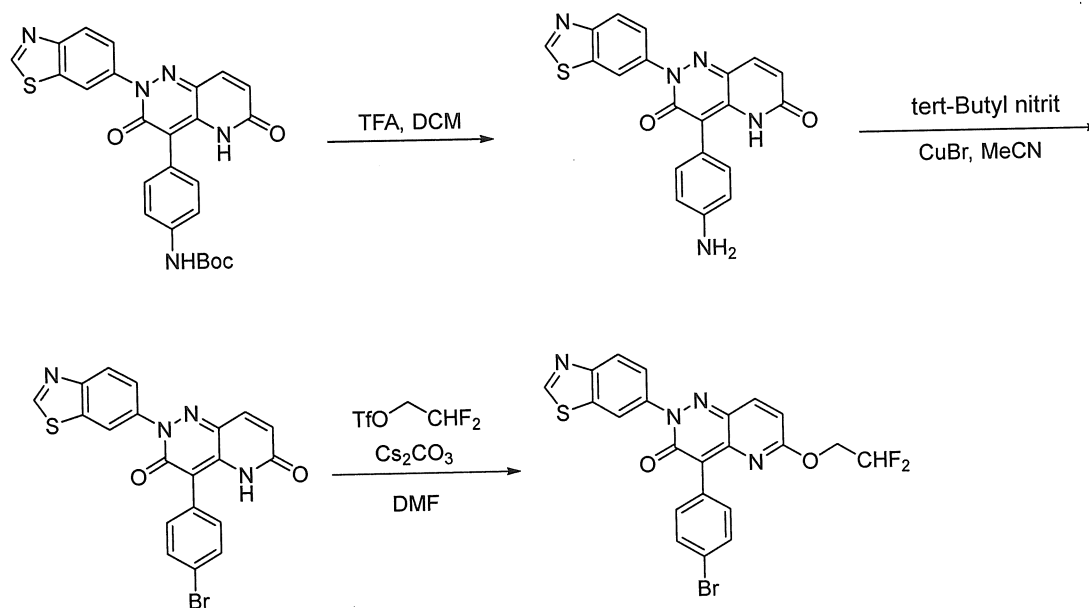


4-(4-bromophenyl)-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 200) đã được tổng hợp từ 4-(4-bromophenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion & 2,2-difloetyl triflometansulfonat thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,51 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,41 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,59 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 512, 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-bromophenyl)-6-(2,2-difloetoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 201)

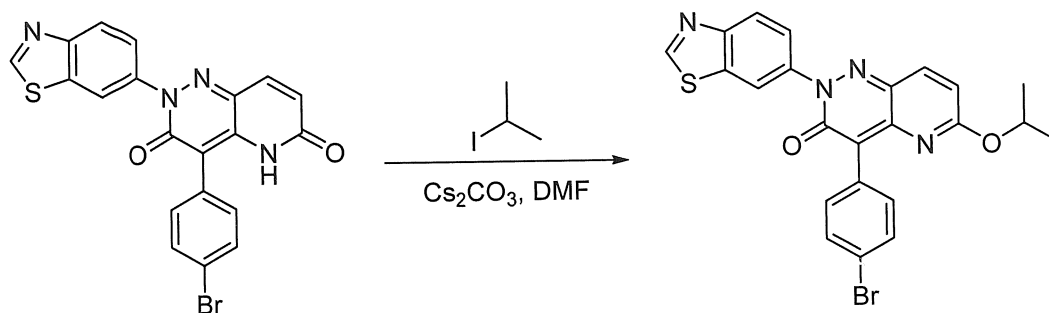


Thực hiện theo các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả cho ví dụ 198. 2-(Benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-bromophenyl)-6-(2,2-difloetoxy)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 201) đã được tổng hợp từ tert-butyl (4-(2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-3,6-dioxo-2,3,5,6-tetrahydropyrido[3,2-c]pyridazin-4-yl)phenyl)carbamate thông qua bước A-B (Ví dụ 198) và 2,2-difloetyl triflometansulfonat thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,53 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,41 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$, 3,4 Hz, 1H), 4,60 (td, $J = 15,2$, 3,4 Hz, 2H).

LC-MS (ESI): m/z 515, 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-bromophenyl)-6-isopropoxypyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 202)

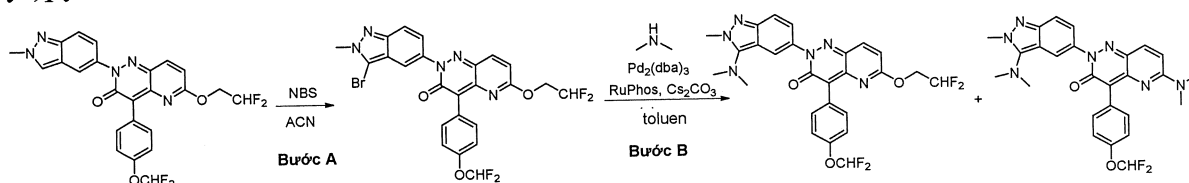


2-(Benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-bromophenyl)-6-isopropoxypyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 202) đã được tổng hợp từ 2-(benzo[d]thiazol-6-yl)-4-(4-bromophenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion và 2-iodopropan thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước F).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,16 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 493, 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(3-(đimetylamin)-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 203) & 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-(đimetylamin)-2-(3-(đimetylamin)-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 204)



Bước A: 2-(3-bromo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Huyền phù của 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 125) (200 mg, 0,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong ACN (4 mL) đã được thêm NBS (75 mg, 0,42 mmol, 1,05 đương lượng). Sau đó phản ứng đã được khuấy lên tại 80°C trong 3 giờ. Phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm và phần dư đã được tinh lọc trực tiếp bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 2-(3-bromo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (160 mg, 69% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 578; 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước B: 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(3-(đimetylamin)-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on & 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-(đimetylamin)-2-(3-(đimetylamin)-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Huyền phù của 2-(3-bromo-2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (160 mg, 0,28 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen (3 mL) đã được thêm Cs₂CO₃ (90 mg, 0,28 mmol, 1,0 đương lượng), Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0,028 mmol, 0,10 đương lượng), Ru-Phos (26 mg, 0,055 mmol, 0,2 đương lượng) và đimetylamin (2 M trong THF) (1,4 mL, 2,8 mmol, 10,0 đương lượng). Sau đó phản ứng đã được làm kín trong ống chịu áp lực và khuấy lên ở 100°C trong 5 giờ trong môi trường N₂. Phản ứng đã được làm nguội về nhiệt độ phòng và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, và phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica và HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(3-(đimetylamin)-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 203) và 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-(đimetylamin)-2-(3-(đimetylamin)-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 204).

Ví dụ 203:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,35 (t, *J*_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,41 (tt, *J*_{HF} = 54,4 Hz, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,59 (td, *J*_{HF} = 15,1 Hz, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,97 (s, 6H).

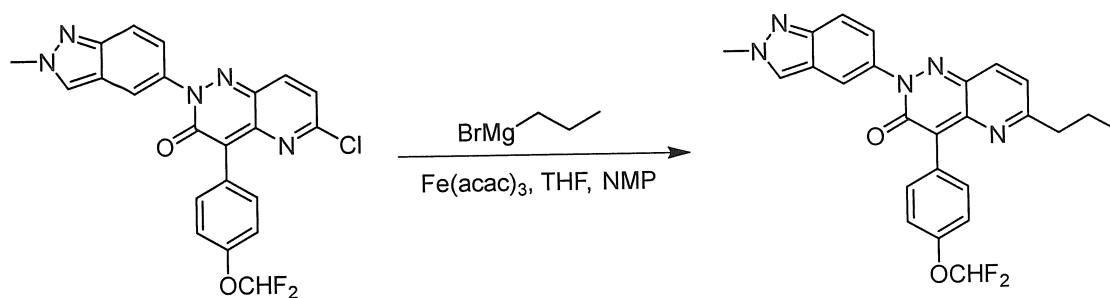
LC-MS (ESI): *m/z* 543 [M+H]⁺.

Ví dụ 204:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,04 (dd, *J* = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,93–7,84 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J*_{HF} = 74,2, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,22–7,16 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,96 (s, 6H).

LC-MS (ESI): *m/z* 506 [M+H]⁺.

Tổng hợp 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-6-propylpyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 205)

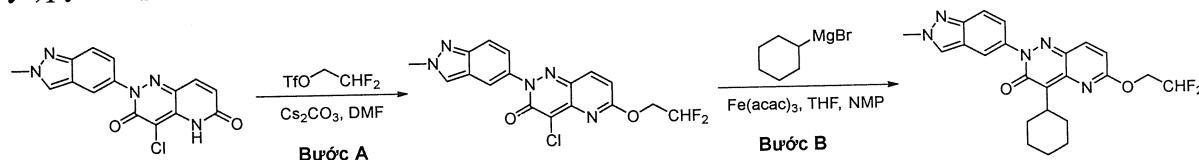


Hỗn hợp của 6-cloro-4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (được tổng hợp từ 4-cloro-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-đion & 2-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan thông qua quy trình chung I (Phương pháp C, Bước E, G) (120 mg, 0,26 mmol, 1,0 đương lượng) và Fe(acac)₃ (93 mg, 0,26 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (5 mL) và NMP (1 mL) đã được thêm n-propylmagie bromua (1 M trong diethyl ete) (4,0 mL, 4,0 mmol, 15,4 đương lượng) từng giọt ở 0°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng qua đêm và được làm dừng từ từ bằng nước đá (10 mL). Hỗn hợp thô đã được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 4-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-6-propylpyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 205).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,51 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,35 (t, *J*_{HF} = 72,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 2,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,82-1,61 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 462 [M+H]⁺.

Tổng hợp 4-xyclohexyl-6-(2,2-difluoromethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 206)



Bước A: 4-chloro-6-(2,2-difluoromethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Hỗn hợp của 4,6-điclolo-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (300 mg, 0,87 mmol, 1,0 đương lượng, được tổng hợp thông qua quy trình

chung I (Phương pháp A, các bước A-D), 2,2-difloetyl triflometansulfonat (278 mg, 1,3 mmol, 1,49 đương lượng) và Cs_2CO_3 (565 mg, 1,7 mmol, 1,95 đương lượng) trong DMF (8 mL) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và được làm dừng với nước đá (10 mL). Hỗn hợp thô đã được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 4-cloro-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (250 mg, 74% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

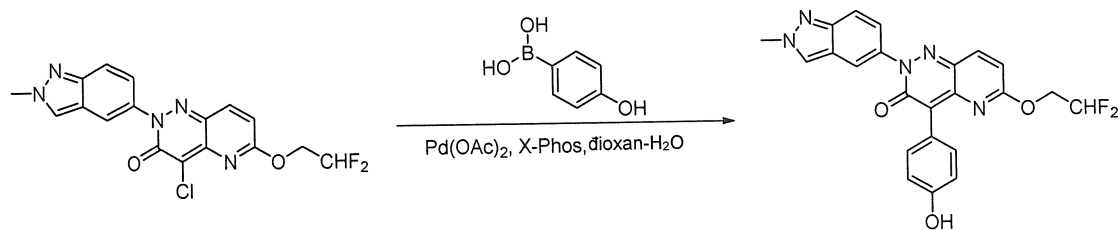
Bước B: 4-xyclohexyl-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Hỗn hợp của 4-cloro-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-2H,3H-pyrido[3,2-c]pyridazin-3-on (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 đương lượng), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (90 mg, 0,26 mmol, 1,0 đương lượng) và hỗn hợp NMP/THF (0,5mL/5 mL) đã được khuấy lên ở 0°C trong môi trường N_2 . Xyclohexylmagie bromua (1 M trong dietyl ete) (2,6 mL, 2,6 mmol, 10,0 đương lượng) đã được thêm vào từng giọt ở 0°C. Sau đó hỗn hợp này đã được để ấm về nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm, phản ứng đã được điều chỉnh bởi TLC, sau khi hoàn thành, phản ứng đã được làm dừng với nước đá (10 mL), hỗn hợp thô đã được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3), các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư thô đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 4-xyclohexyl-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 206).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8,48 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 9,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,50 (t, $J_{\text{HF}} = 54,2$ Hz, 1H), 4,79 (td, $J_{\text{HF}} = 15,1, 3,2$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,43-1,19 (m, 4H).

LC-MS (ESI): m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 207)

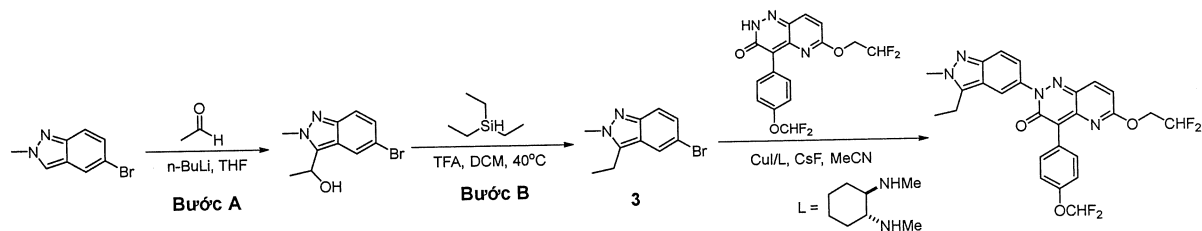


Hỗn hợp của 4-cloro-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (100 mg, 0,25 mmol, 1,0 đương lượng), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,05 mmol, 0,2 đương lượng), K₂CO₃ (105 mg, 0,75 mmol, 3,0 đương lượng) và axit (4-hydroxyphenyl)boronic (53 mg, 0,38 mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (5 mL, 10/1, theo thể tích) đã được khuấy lên ở 100°C trong môi trường N₂. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được rót vào trong nước đá (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 207).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,04-7,97 (m, 2H), 7,77-7,62 (m, 3H), 7,44 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,42 (tt, *J*_{HF} = 54,5, 3,5 Hz, 1H), 4,61 (td, *J* = 15,0, 3,5 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 450 [M+H]⁺.

Tổng hợp 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(difloetoxy)phenyl)-2-(3-etyl-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 208)



Bước A: 1-(5-bromo-2-metyl-2H-indazol-3-yl)etanol

Dung dịch của 5-bromo-2-metyl-2H-indazol (500 mg, 2,37 mmol, 1 đương lượng) trong THF (10 mL) đã được thêm n-BuLi (2,5 M trong hexan) (4,7 mL, 11,85 mmol, 5 đương lượng) từng giọt ở -65°C trong môi trường N₂. Sau 3 giờ, axetaldehyt (5 M trong THF) (0,6 mL, 3,0 mmol, 1,27 đương lượng) đã được thêm vào. Sau đó phản ứng đã được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được rót vào trong NH₄Cl có nước bão hòa (10 mL) và đã được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL),

được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 1-(5-bromo-2-metyl-2H-indazol-3-yl)etanol (500 mg, 83% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 255, 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước B: 5-bromo-3-etyl-2-metyl-2H-indazol

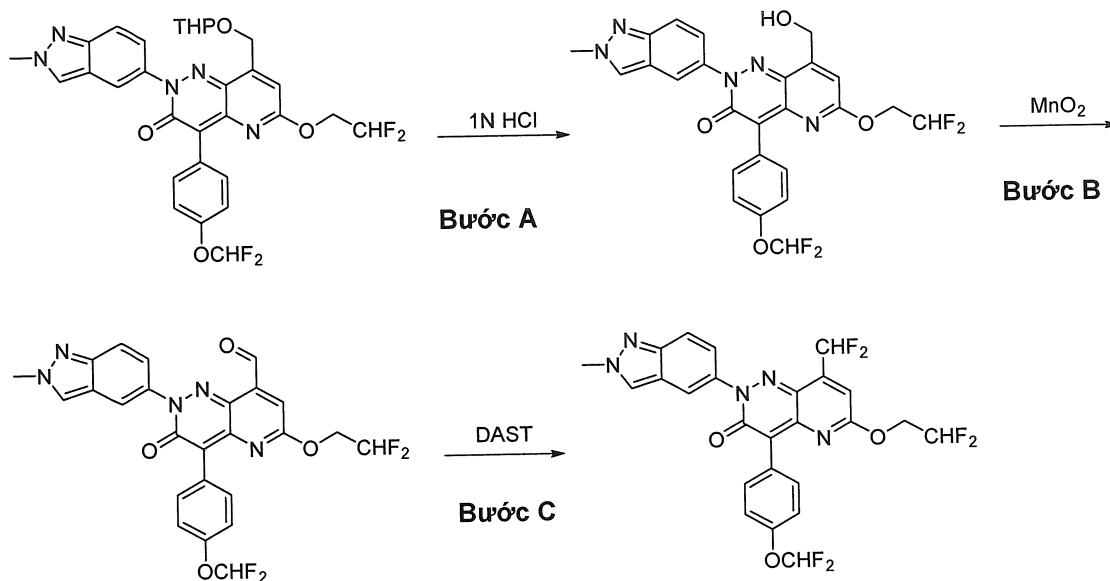
Hỗn hợp của 1-(5-bromo-2-metyl-2H-indazol-3-yl)etanol (200 mg, 0,78 mmol, 1 đương lượng), triethylsilan (453 mg, 3,9 mmol, 5 đương lượng), TFA (889 mg, 7,8 mmol, 10 đương lượng) trong DCM (5 mL) đã được khuấy lên ở 40°C trong 16 giờ. Sau đó hỗn hợp đã được rót vào trong NaHCO_3 có nước bão hòa (10 mL) ở 0°C , và đã được chiết xuất bằng DCM (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 5-bromo-3-etyl-2-metyl-2H-indazol (80 mg, 43% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 239, 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(3-etyl-2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 208) đã được tổng hợp từ 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on và 5-bromo-3-etyl-2-metyl-2H-indazol thông qua quy trình chung II (Phương pháp A, Bước G).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 2,0$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,68 (dd, $J = 9,2$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,47 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,65 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-(hydroxymetyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 209) và 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-(diflometyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 210)



Bước A: 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-(hydroxymetyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-8-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 142, được tổng hợp từ (*E*)-metyl 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-2-enoat (Tài liệu tham khảo: Tetrahedron 2012, 68, 3444-3449) thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước E-F) (180 mg, 0,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong đioxan (3 mL) đã được thêm 1N HCl (có nước) (1 mL, 1 mmol, 3,3 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Và hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó phản ứng đã được làm dừng với nước đá (20 mL), được chiết xuất bằng EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-(hydroxymetyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 209).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,50 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,39 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,58 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước B: 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-8-carbaldehyt

Dung dịch của 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-(hydroxymetyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (60 mg, 0,1 mmol, 1,0 đương lượng) trong CHCl_3 (5 mL) đã được thêm vào MnO_2 mới được hoạt hóa (96 mg, 1,0 mmol, 10,0 đương lượng) trong một phần. Sau đó hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng đã được điều chỉnh bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng đã được lọc qua miếng đệm ngăn Celite®, chất lọc đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-8-carbaldehyt thô (50 mg) là chất rắn màu vàng, mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh lọc thêm. LC-MS: m/z 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

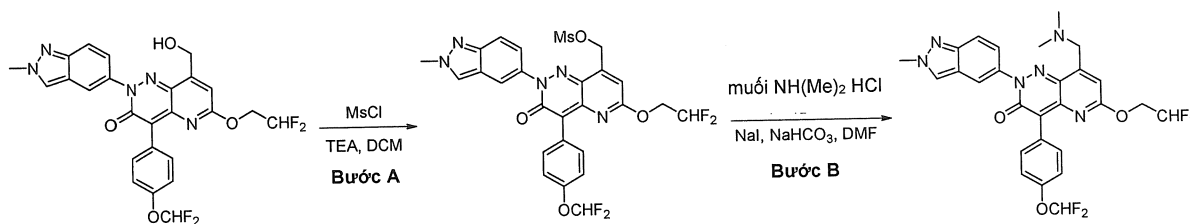
Bước C: 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-(diflometyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Dung dịch của 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-8-carbaldehyt (50 mg, thô) trong DCM (3 mL) đã được thêm DAST (46 mg) ở -60°C . Sau khi thêm, nó đã được để ấm về nhiệt độ phòng và được khuấy thêm trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước đá (10 mL) đã được thêm vào và được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-(diflometyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 210).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (t, $J_{\text{HF}} = 53,6$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,41 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,61 (td, $J_{\text{HF}} = 15,2$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-((dimetyl-amino)metyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 211)



Bước A: (6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihiđropyrido[3,2-c]pyridazin-8-yl)metyl metansulfonat

Dung dịch của 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-(hydroxymetyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (90 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq., Ví dụ 209) trong DCM (3 mL) đã được thêm vào MsCl (29 mg, 0,25 mmol, 1,47 đương lượng) và TEA (34 mg, 0,34 mmol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Và hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được rót vào trong nước đá (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra (6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihiđropyrido[3,2-c]pyridazin-8-yl)metyl metansulfonat (90 mg, 87% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS: m/z 608 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước B: 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-((đimetyl-amino)metyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

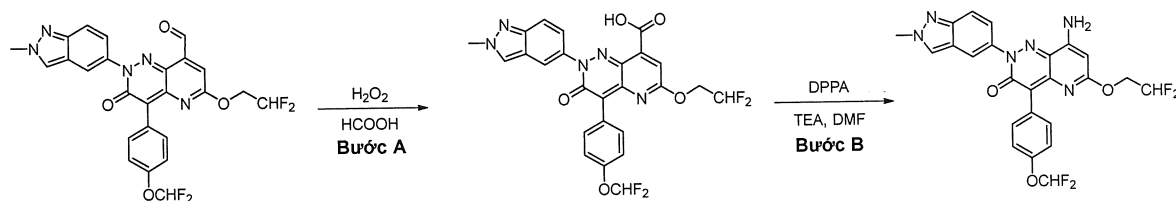
Dung dịch của (6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihiđropyrido[3,2-c]pyridazin-8-yl)metyl metansulfonat (50 mg, 0,08 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMSO (3 mL) đã được thêm muối $\text{NH}(\text{Me})_2 \text{HCl}$ (33 mg, 0,41 mmol, 5,1 đương lượng), NaI (23 mg, 0,16 mmol, 2,0 đương lượng) và NaHCO_3 (14 mg, 0,16 mmol, 2,0 đương lượng) ở nhiệt độ phòng. Và hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được rót vào trong nước đá (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-8-((đimetyl-amino)metyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 211).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 7,36

(t, $J_{HF} = 74,0$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,40 (tt, $J_{HF} = 54,4$, 3,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,29 (s, 6H).

LC-MS (ESI): m/z 557 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 8-amino-6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 212)



Bước A: Axit 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-8-carboxylic

Hỗn hợp của 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-8-carbaldehyt (120 mg, 0,23 mmol, 1,0 đương lượng, được tổng hợp như trong Ví dụ 210, bước B) và HCO_2H (0,1 mL, 2,65 mmol, 11,5 đương lượng) trong H_2O (0,5 mL) đã được thêm từ từ H_2O_2 (30 % theo trọng lượng trong H_2O , 0,1 mL, 1,14 mmol, 5 đương lượng) ở $4^\circ C$. Và hỗn hợp đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau đó hỗn hợp đã được rót vào trong H_2O (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra axit 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-8-carboxylic (80 mg, 52% sản lượng) là chất rắn màu vàng. LC-MS (ESI): m/z 544 $[M+H]^+$.

Bước B: 8-amino-6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

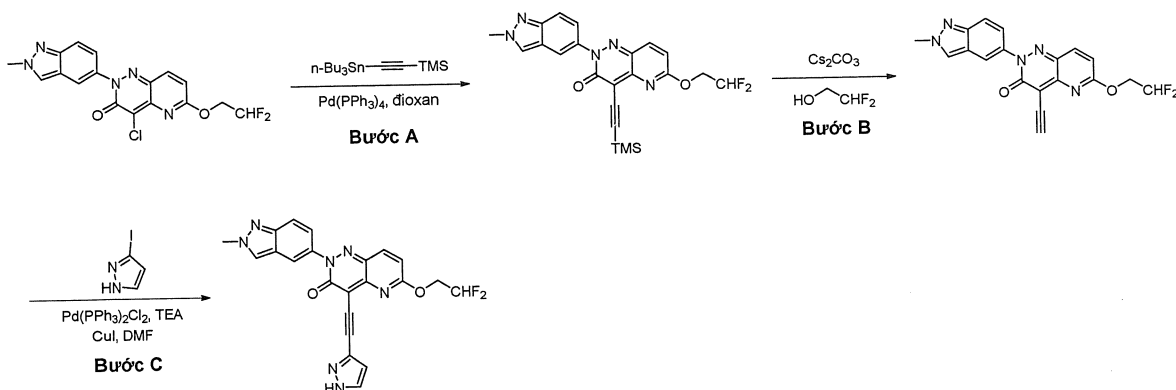
Dung dịch của axit 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-8-carboxylic (80 mg, 0,15 mmol, 1,5 đương lượng) trong DMF (2 mL) đã được thêm TEA (22 mg, 0,22 mmol, 1,45 đương lượng) và DPPA (61 mg, 0,22 mmol, 1,45 đương lượng). Và hỗn hợp đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó 0,3 mL nước đã được thêm vào dung dịch và hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở $100^\circ C$ qua đêm. Phản ứng đã được làm nguội về nhiệt độ phòng, và được rót vào trong H_2O (10 mL) và được chiết xuất

bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư thô đã được tinh lọc bằng RP-Prep-TLC để tạo ra 8-amino-6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 212).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J*_{HF} = 74,0 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 6,31 (tt, *J*_{HF} = 54,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,47 (td, *J* = 14,8 Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 515 [M+H]⁺.

Tổng hợp 6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-4-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 213), 6-(2,2-difloetoxy)-4-ethynyl-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 214) & 4-((1H-pyrazol-3-yl)ethynyl)-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 215)



Bước A: 6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-4-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Hỗn hợp của 4-cloro-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (180 mg, 0,46 mmol, 1,0 đương lượng, được tổng hợp như trong ví dụ 206, bước A), trimetyl((tributylstannyl)ethynyl)silan (268 mg, 0,69 mmol, 1,5 đương lượng) và Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol, 0,11 đương lượng) trong dioxan (5 mL) đã được khuấy lên ở 80°C trong môi trường N₂ trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-4-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 213).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,54 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,8$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,82 (td, $J_{\text{HF}} = 14,4$ Hz, 3,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 0,28 (s, 9H).

LC-MS (ESI): m/z 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước B: 6-(2,2-difloetoxi)-4-ethynyl-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

Hỗn hợp của 6-(2,2-difloetoxi)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-4-((trimetylsilyl)ethynyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (126 mg, 0,28 mmol, 1,0 đương lượng) và Cs_2CO_3 (183 mg, 0,56 mmol, 2,0 eq) trong 2,2-difloetan-1-ol (4 mL) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp thu được đã được rót vào trong H_2O (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica để tạo ra 6-(2,2-difloetoxi)-4-ethynyl-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 214).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,52 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,83 (td, $J_{\text{HF}} = 14,8$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước C: 4-((1H-pyrazol-3-yl)ethynyl)-6-(2,2-difloetoxi)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on

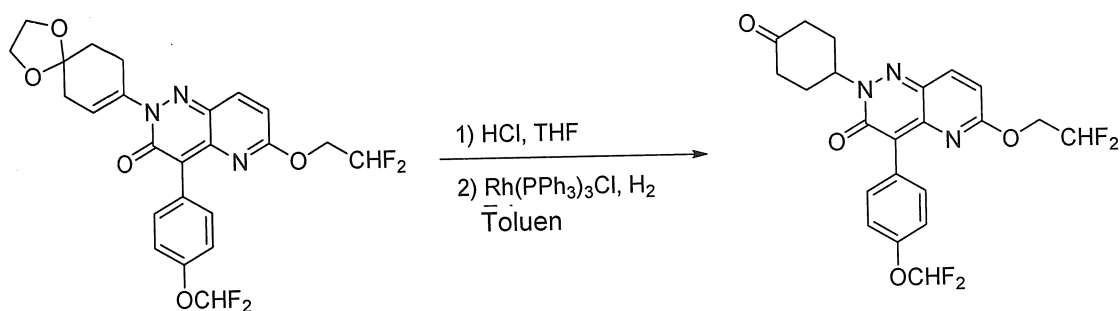
Hỗn hợp của 6-(2,2-difloetoxi)-4-ethynyl-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (50 mg, 0,13 mmol, 1,0 đương lượng), DIPEA (50 mg, 0,39 mmol, 3,0 đương lượng), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg, 0,013 mmol, 0,1 đương lượng) và 3-iodo-1H-pyrazol (101 mg, 0,52 mmol, 4,0 đương lượng) và CuI (25 mg, 0,13 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (5 mL) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong môi trường N_2 trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được rót vào trong H_2O (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 4-((1H-

pyrazol-3-yl)ethynyl)-6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 215).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,39 (br, s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,55 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,88 (td, $J_{\text{HF}} = 14,8$ Hz, 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-oxoxyclohexyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 216)



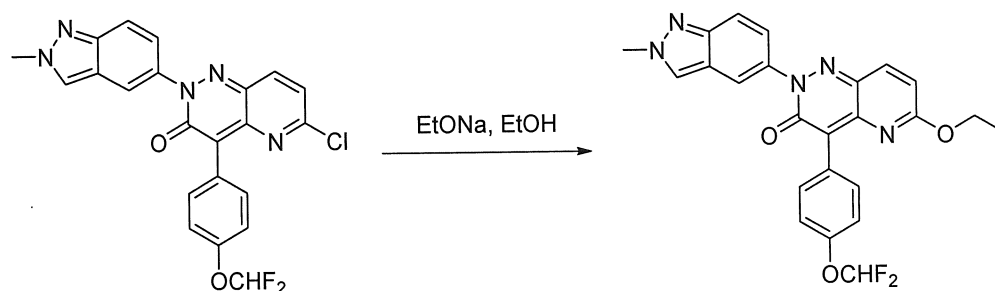
Dung dịch của 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(1,4-đioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (được tổng hợp từ 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on & 1,4-đioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl triflometansulfonat thông qua quy trình chung II (Phương pháp A, Bước G)) (10 mg, 0,0197 mmol) và HCl cô đặc (0,1 mL) trong THF (1,5 mL) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng đã được rót vào trong NaHCO_3 có nước bão hòa (5 mL) và được chiết xuất bằng EA (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Sau đó hỗn hợp của phần dư và $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (18 mg, 0,0197 mmol) trong toluen (3 mL) đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng qua đêm trong môi trường H_2 . Sau đó hỗn hợp đã được rót vào trong H_2O (5 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 6-(2,2-difloetoxy)-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(4-oxoxyclohexyl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 216).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,02 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J_{\text{HF}} = 74,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 9,6$ Hz,

1H), 6,37 (tt, $J_{HF} = 54,4$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 5,62 (hept, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,54 (td, $J_{HF} = 14,8$ Hz, 2,8 Hz, 2H), 2,78-2,63 (m, 2H). 2,45-2,23 (m, 2H), 2,29-2,14 (m, 1H) (muối HCO_2H).

LC-MS (ESI): m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-etoxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 217)

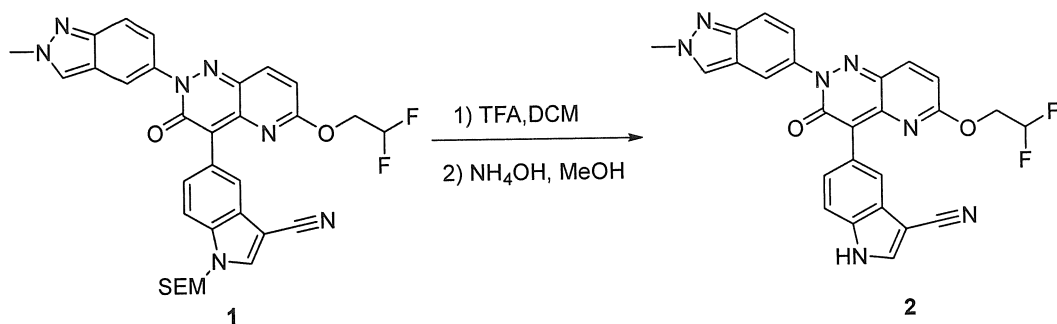


Hỗn hợp của 6-chloro-4-(4-(diflometoxy)phenyl)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (được tổng hợp từ 4-chloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion & 2-(4-(diflometoxy)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan thông qua quy trình chung I (Phương pháp C, Bước E, G) (120 mg, 0,26 mmol, 1,0 đương lượng) và EtONa (177 mg, 2,6 mmol, 10,0 đương lượng) trong EtOH (8 mL) đã được khuấy lên ở 40°C trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được rót vào trong nước đá (10 mL) và được chiết xuất bằng DCM (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp đã được làm khô qua Na_2SO_4 , được cô lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần dư thô đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 4-(4-(diflometoxy)phenyl)-6-etoxy-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3(2H)-on (Ví dụ 217).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,49 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (t, $J_{HF} = 74,0$, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp 5-(6-(2,2-difloetoxy)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-4-yl)-1H-indol-3-carbonitril (Ví dụ 331)

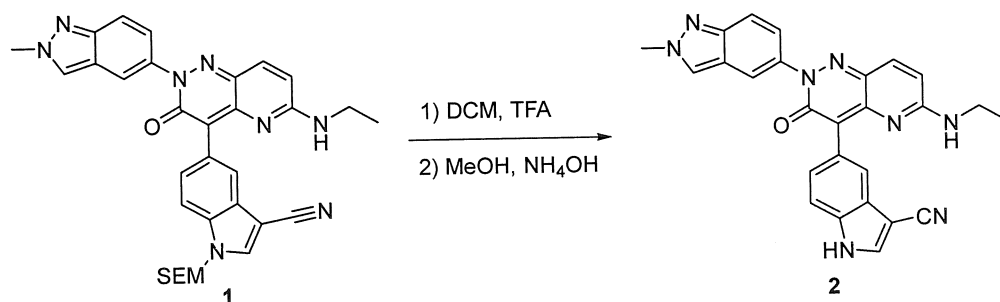


Dung dịch của 7-(2,2-difluoroethoxy)-3-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-5-yl)-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (54 mg, 0,09 mmol, 1,0 eq) (được tổng hợp từ 4-chloro-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion & 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indol-3-carbonitril (Tài liệu tham khảo: WO2018215316) thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước E & F)) trong DCM (3 mL) đã được thêm vào TFA (1 mL), hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được hòa tan lại trong MeOH (2 mL) và NH₄OH cô đặc (1 mL), hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng RP-Prep-HPLC để tạo ra 5-(6-(2,2-difluoroethoxy)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-4-yl)-1H-indol-3-carbonitril (Ví dụ 331).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): δ 12,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,10-8,01 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 8,6$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 9,1$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,38 (tt, $J_{\text{HF}} = 54,5$ Hz, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,54 (td, $J_{\text{HF}} = 15,0$ Hz, $J = 3,4$ Hz, 2H), 4,22 (s, 3H).

LC-MS (ESI): m/z 498 [M+H]⁺.

Tổng hợp 5-(6-(ethylamino)-2-(2-methyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydropyrido[3,2-c]pyridazin-4-yl)-1H-indol-3-carbonitril (Ví dụ 332)



Dung dịch của 5-(6-(etylamin)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihiđropyrido[3,2-c]pyridazin-4-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indol-3-carbonitril (100 mg, 0,17 mmol) (được tổng hợp từ 4-cloro-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)pyrido[3,2-c]pyridazin-3,6(2H,5H)-dion & 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-diđoxaborolan-2-yl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-indol-3-carbonitril (Tài liệu tham khảo: WO2018215316) thông qua quy trình chung I (Phương pháp A, Bước E; Phương pháp D, Bước I)) trong DCM (6 mL) đã được thêm TFA (6 mL), hỗn hợp phản ứng đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được hòa tan lại bằng MeOH (4 mL) và NH₄OH cô đặc (2 mL), hỗn hợp thu được đã được khuấy lên ở nhiệt độ phòng thêm 6 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng đã được cô lại trong điều kiện áp suất giảm, phần dư đã được tinh lọc bằng HPLC điều chế pha đảo để tạo ra 5-(6-(etylamin)-2-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihiđropyrido[3,2-c]pyridazin-4-yl)-1H-indol-3-carbonitril (Ví dụ 332).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (ppm): δ 12,17 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

LC-MS (ESI): *m/z* 461 [M+H]⁺.

Thử nghiệm hóa sinh

Protein Mat2A đã được biểu hiện bởi baculovirut tái tổ hợp trong các tế bào bị nhiễm SF9 bằng cách sử dụng hệ thống Bac to Bac được nhân bản thành vector pFASTBAC1 (Invitrogen, Carlsbad, CA). MAT2A tái tổ hợp đã được tách từ 150 g dịch ly giải tế bào của các tế bào bị nhiễm bằng cách sử dụng sắc ký cột sepharoza HP Ni. Homodime MAT2A tái tổ hợp đã được rửa giải bằng 250 và 500 mM imidazol, và các phần chứa MAT2A đã được xác định bằng điện di gel natri dodecyl sulfat polyacrylamit và được gộp lại.

Để xác định khả năng ức chế của các hợp chất kháng lại homodime MAT2A, protein đã được pha loãng thành 4 µg/mL trong chất đệm thử nghiệm (50 mM Tris, pH 8,0, 50 mM KCl, 15 mM MgCl₂, 0,3 mM EDTA, 0,005% [trọng lượng/thể tích] albumin huyết thanh bò [BSA]). Hợp chất kiểm tra đã được điều chế trong đimetyl sulfoxit 100% (DMSO) ở 50× nồng độ cuối mong muốn. 1 µL thể tích dung dịch pha loãng hợp chất

đã được thêm vào 40 μ L dung dịch pha loãng enzym và hỗn hợp đã được để cân bằng trong 60 phút ở 25°C. Thử nghiệm enzym này đã được bắt đầu bằng cách thêm 10 μ L hỗn hợp cơ chất (500 μ M ATP, độ pH 7,0, 400 μ M L-methionin trong 1 $\times$ chất đệm thử nghiệm), và hỗn hợp đã được ủ thêm trong 60 phút ở 25°C. Phản ứng đã được tạm dừng và phosphat giải phóng ra đã được giải phóng bởi enzym theo lượng theo hệ số tỷ lệ bằng sự sản xuất S-adenosyl methionin (SAM) đã được đo bằng cách sử dụng kit PiColorLock Gold (Hãng Innova Biosciences, UK). Các lượng tuyệt đối của sản phẩm đã được xác định bằng cách so sánh với đường cong tiêu chuẩn của chất đệm kali phosphat, độ pH 8,0.

Các hợp chất cụ thể được bộc lộ trong tài liệu này đã được kiểm tra trong thử nghiệm đã nói trên và chúng được xác định là ức chế MAT2A với IC₅₀ theo các điểm sau: (A) nhỏ hơn 100 nM (> 40% ức chế tối đa), (B) nằm giữa 100 nM và 1 μ M (> 40% ức chế tối đa), và (C) nằm giữa 1 μ M và 10 μ M (> 40% ức chế tối đa), như được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Thử nghiệm tế bào về mức độ đạt mục tiêu (SAM)

Việc đo hoạt động của MAT2A trong các tế bào đã được thực hiện bằng cách định lượng trực tiếp độ giàu sản phẩm của hoạt động enzym của tế bào đó, SAM. Các tế bào ung thư đã được xử lý bằng các chất ức chế MAT2A tham gia trong thời kỳ ủ thích hợp, và các tế bào sau đó đã được ly giải bằng cách sử dụng chất phản ứng mà làm dừng hoạt động bất kỳ khác của enzym. Các chất chuyển hóa tan được gồm SAM đã được thu gom lại và chính SAM này đã được đo ngay từ bước ly giải bằng cách sử dụng LC-MS/MS định lượng.

Thử nghiệm thông thường đã được thực hiện bằng cách sử dụng dòng tế bào ung thư biểu mô đại tràng HCT116 ở người mà đã được biến đổi gen để xóa gen MTAP (có sẵn trên thị trường từ nhà cung cấp Horizon Discovery). Dòng tế bào này đã được dùng bởi vì đã xác định được rằng sự mất gen MTAP nó sẽ dự báo độ nhạy đối với các chất ức chế MAT2A. Các tế bào đã được đặt vào trong các đĩa 96 giếng với mật độ tế bào thích hợp. 24 giờ sau, các tế bào sau đó đã được xử lý bằng chất ức chế MAT2A tham gia. Trước khi thêm vào các tế bào, hợp chất trước tiên đã được pha loãng liên tiếp trong 100% DMSO, thông thường là pha loãng liên tiếp 3 lần bắt đầu từ 500 $\times$ liều đầu tiên với 10 mức liều lượng chứa chỉ đối chứng duy nhất DMSO. Hợp chất sau đó đã được chuyển vào tấm phối liệu đang hoạt động trong môi trường nuôi cấy tế bào bằng cách

thêm 5 μL hợp chất trong DMSO vào 495 μL môi trường nuôi cấy tế bào. Phôi liệu đang hoạt động này sau đó đã được thêm vào các tế bào qua pha loãng 5 lần nữa, bằng cách thêm 25 μL phôi liệu đang hoạt động vào 100 μL các tế bào trong môi trường nuôi cấy. Sau khi thêm hợp chất, các tế bào đã được ủ ở 37°C / 5% CO_2 trong 72 giờ.

Để định lượng các mức SAM sau khi xử lý hợp chất, các tế bào đã được rửa nhẹ một lần trong chất đệm amoni cacbonat (75mM ở độ pH là 7,4), được đặt trên đá khô, và được ly giải với chất đệm chiết xuất sản phẩm trao đổi chất (80% metanol lạnh và 20% nước (theo thể tích) với axit axetic ở nồng độ cuối 1M với 200 ng/mL d_3 -SAM được đơteri hóa là chất đối chứng nội). Sau khi quay ly tâm ở 4°C tại 3.200 vòng/phút trong 30 phút, các chất nổi trên bề mặt đã được thu gom lại và được lưu trữ ở -80°C cho đến khi phân tích bởi thiết bị sắc ký lỏng với khối phổ nối tiếp (Liquid Chromatography with tandem Mass Spectrometry - LC-MS/MS). Phân tích LC-MS/MS đã được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị API6500 Mass Spectrometer (Sciex, Framingham, MA, USA) vận hành ở chế độ phun ion dương và được trang bị thiết bị Waters UPLC Acquity (Waters, Milford, MA, USA) cột BEH Amide. Nhiều dữ liệu theo dõi phản ứng đã thu nhận được cho SAM và tiêu chuẩn d_3 -SAM, bằng cách sử dụng cặp chuyển tiếp khối ở lần lượt $399,2 \rightarrow 250,1$ và $402,2 \rightarrow 250,1$ m/z. Trong phân tích LC-MS/MS thông thường, tốc độ dòng chảy ban đầu là 0,5 ml/phút của 25% pha di động A (axetonitril và nước ở 5:95 (theo thể tích) với 1% axit formic và 10 mM amoni axetat) và 75% pha di động B (axetonitril và nước ở 95:5 (theo thể tích) với 1% axit formic và 10 mM amoni axetat), 0,2–0,5 phút với 75% - 35% pha di động B, 25%-65% pha di động A, ở 0,5 phút 65% pha di động A và 35% pha di động B, 1,0–1,1 phút với 35% –75% pha di động B, 65%-25% pha di động A, ở 1,1 phút 25% pha di động A và 75% pha di động B với tổng thời gian chạy là 1,5 phút.

Các hợp chất cụ thể được bọc lộ trong tài liệu này đã được kiểm tra trong thử nghiệm đã nói trên và chúng được xác định là ức chế SAM bằng IC_{50} theo các điểm sau: (A) nhỏ hơn 100 nM (> 60% ức chế tối đa), (B) nằm giữa 100 nM và 1 μM (> 60% ức chế tối đa), (C) lớn hơn hoặc bằng 1 μM (> 60% ức chế tối đa), và (NT) không được kiểm tra, như được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Thử nghiệm về ức chế tăng sinh tế bào

Hợp chất kiểm tra ảnh hưởng đến sự tăng trưởng của tế bào ung thư đã được đánh giá bằng việc điều trị các tế bào ung thư bằng hợp chất trong 4 ngày và sau đó đo sự

tăng sinh bằng cách sử dụng màn hình hiển thị sự tăng sinh tế bào dựa trên ATP (Cell Titer Glo, Tập đoàn Promega Corporation).

Trong thử nghiệm thông thường cặp dòng tế bào ung thư biểu mô đại tràng HCT116 ở người có cùng nguồn gốc mà chỉ khác nhau về trạng thái khuyết MTAP (HCT116 MTAP+/+ và HCT116 MTAP-/-) đã được đặt vào trong các đĩa 96 giếng với mật độ tế bào thích hợp. 24 giờ sau, các tế bào sau đó đã được xử lý bằng chất ức chế MAT2A tham gia. Trước khi thêm vào các tế bào, hợp chất trước tiên đã được pha loãng liên tiếp trong 100% DMSO, thông thường là pha loãng liên tiếp 3 lần bắt đầu từ 500× liều đầu tiên với 10 mức liều lượng chứa đối chứng duy nhất DMSO. Hợp chất sau đó đã được chuyển vào tấm phôi liệu đang hoạt động trong môi trường nuôi cấy tế bào bằng cách thêm 5 μ L hợp chất trong DMSO vào 495 μ L môi trường nuôi cấy tế bào. Phôi liệu đang hoạt động này sau đó đã được thêm vào các tế bào qua pha loãng 5 lần nữa, bằng cách thêm 25 μ L phôi liệu đang hoạt động vào 100 μ L các tế bào trong môi trường nuôi cấy. Sau khi thêm hợp chất, các tế bào đã được ủ ở 37°C / 5% CO₂ trong 4 ngày.

Để đo sự ức chế tăng sinh tế bào, các tế bào được cân bằng về nhiệt độ phòng trong 30 phút, và sau đó đã được xử lý bằng 125 μ L chất phản ứng Cell Titer Glo. Tấm này sau đó đã được đập lại bằng giấy nhôm và được lắc lên trong 15 phút để đảm bảo trộn lẫn hoàn toàn và ly giải tế bào toàn bộ. Tín hiệu phát quang sau đó được đo bằng máy đo độ sáng dạng tấm Veritas phiên bản 1.9.2 sử dụng đường cong chuẩn ATP để xác nhận khả năng tái lập của thử nghiệm mỗi lần chạy. Phép đo phát quang này đã được chuyển đổi thành chỉ số tăng sinh bằng cách lấy mỗi điểm dữ liệu trừ đi tín hiệu phát quang ATP được đo từ một giếng trống (không tế bào) và chia cho tín hiệu phát quang ATP được đo trong 0,2% giếng đối chứng DMSO được điều chỉnh cho tín hiệu trong giếng trống. Hoạt động hợp chất sau đó đã được biểu diễn dưới dạng phần trăm thay đổi về sự tăng sinh liên quan tới đối chứng DMSO trong tấm đối với log₁₀ của nồng độ hợp chất theo các đơn vị mol (M).

Các hợp chất cụ thể được bộc lộ trong tài liệu này đã được kiểm tra trong thử nghiệm đã nói trên và chúng được xác định để ức chế sự tăng sinh tế bào bằng IC₅₀ theo các điểm sau: (A) nhỏ hơn 100 nM (> 30% ức chế tối đa đối với MTAP -/-; > 10% ức chế tối đa đối với MTAP +/+), (B) nằm giữa 100 nM và 1 μ M (> 30% ức chế tối đa đối với MTAP -/-; > 10% ức chế tối đa đối với MTAP +/+), (C) lớn hơn hoặc bằng 1 μ M, và (NT) không được kiểm tra, như được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ	Ức chế enzym	Ức chế SAM 72 giờ trong tế bào (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP +/-)
101	A	A	B	C
102	A	A	B	C
103	A	A	A	C
104	A	B	B	C
105	A	B	B	C
106	A	A	A	B
107	A	A	A	C
108	A	A	A	C
109	A	A	A	C
110	A	A	A	B
111	A	A	A	C
112	A	B	B	C
113	A	A	B	C
114	A	A	A	C
115	A	A	A	B
116	A	A	A	C
117	A	A	A	C
118	B	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
119	A	A	A	C
120	A	A	A	C
121	A	A	A	C
122	A	B	A	C
123	A	A	A	B
124	A	A	A	B
125	A	A	A	B
126	A	A	A	C
127	A	A	A	C
128	A	A	A	C
129	A	A	A	C
130	A	A	A	B
131	A	B	C	C
132	A	B	B	C
133	A	A	B	C
134	A	B	C	C
135	A	A	B	C
136	A	B	B	C
137	A	A	A	C
138	A	A	A	C
139	A	A	A	B
140	A	B	A	C

Ví dụ	Ức chế enzym	Ức chế SAM 72 giờ trong tế bào (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP +/-)
141	A	A	B	C
142	A	B	B	C
143	A	A	A	C
144	A	A	A	C
145	A	A	A	C
146	A	A	A	C
147	A	B	B	C
148	A	B	B	C
149	A	A	B	C
150	A	A	A	C
151	A	A	A	C
152	A	A	A	B
153	B	C	C	C
154	A	A	A	C
155	A	A	A	C
156	A	A	A	C
157	A	B	B	C
158	A	A	A	C
159	A	A	A	C
160	A	A	A	C
161	A	A	A	C
162	A	A	A	C
163	A	C	C	C
164	B	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
165	A	A	A	B
166	A	A	A	C
167	A	A	A	C
168	A	A	B	C
169	A	A	A	A
170	A	A	B	C
171	A	A	A	C
172	A	A	A	C
173	A	A	A	B
174	A	A	A	C
175	A	A	A	B
176	A	A	B	B
177	A	A	A	B
178	A	A	A	B
179	A	A	B	C
180	A	A	A	C

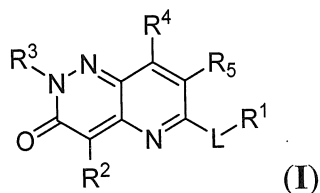
Ví dụ	Ức chế enzym	Ức chế SAM 72 giờ trong tế bào (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP +/-)
181	C	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
182	A	A	A	B
183	A	A	A	B
184	A	A	B	C
185	B	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
186	B	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
187	A	B	C	C
188	A	B	B	C
189	A	B	B	C
190	C	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
191	B	B	C	C
192	A	A	B	B
193	A	B	B	C
194	A	B	A	C
195	A	A	C	C
196	A	A	A	C
197	A	A	A	C
198	A	A	A	C
199	A	A	A	C
200	A	A	A	C
201	A	A	A	C
202	A	A	A	C
203	A	A	A	B
204	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
205	A	A	A	C
206	A	B	B	C
207	A	A	B	C
208	A	A	A	B
209	A	A	A	C
210	A	A	B	C
211	A	B	B	C
212	A	A	A	B
213	B	Không được kiểm tra	C	C
214	B	C	C	C
215	A	C	B	C

Ví dụ	Ức chế enzym	Ức chế SAM 72 giờ trong tế bào (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP +/-)
216	B	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
217	A	A	A	B
301	A	A	A	C
302	A	A	A	C
303	A	A	A	C
304	A	A	B	B
305	A	A	A	C
306	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
307	A	A	A	C
308	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
309	A	A	A	C
310	A	A	A	C
311	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
312	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
313	A	A	A	B
314	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
315	A	A	A	C
316	A	A	A	C
317	A	A	A	C
318	A	A	A	C
319	A	A	A	C
320	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
321	A	A	A	C
322	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
323	A	A	A	A
324	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
325	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
326	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
327	A	A	A	C
328	B	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra

Ví dụ	Ức chế enzym	Ức chế SAM 72 giờ trong tế bào (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP -/-)	Ức chế tăng trưởng tương đối trong 4 ngày (MTAP +/+)
329	B	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
330	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra
331	A	A	A	C
332	A	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra	Không được kiểm tra

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



trong đó

L là O, S, NR, hoặc liên kết;

R là H hoặc C₁-C₆-alkyl;

R¹ được chọn từ nhóm gồm có C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₃-C₆-carboxycyl, - (C₁-C₆-alkyl)(C₃-C₆-carboxycyl), và -(C₁-C₆-alkyl)(C₃-C₆-xycloalkenyl) trong đó

alkyl bất kỳ trong R¹ là thẳng hoặc nhánh, và

R¹ được thể tùy chọn bởi 1 đến 6 halo hoặc 1 đến 6 đoteri;

hoặc khi L là NR, thì R và R¹ kết hợp với L là xycloalkyl dị vòng 3 đến 6 cạnh (trong đó 1 đến 4 thành phần vòng được chọn độc lập từ N, O, và S) được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều R^A;

R² và R³ được chọn độc lập từ nhóm gồm có (C₂-C₆)alkynyl, C₆-C₁₀-aryl, C₃-C₆-carboxycyl, aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkyl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S),

trong đó R² và R³ được thể độc lập và tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thể mà được chọn từ nhóm gồm có R^A, OR^A, halo, -N=N-R^A, NR^AR^B, -(C₁-C₆-alkyl)NR^AR^B, -C(O)OR^A, -C(O)NR^AR^B, -OC(O)R^A, -Si(C₁-C₆-alkyl)₃ và -CN;

R⁴ được chọn từ nhóm gồm có H, C₁-C₆-alkyl (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo, hydroxy hoặc xycloalkoxy dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkoxy dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S)), -O(C₁-C₆-alkyl) (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo), -OH, halo, -CN, -(C₁-C₆-alkyl)NR^AR^B, và -NR^AR^B;

R⁵ được chọn từ nhóm gồm có H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, halo, -CN, và -NR^CR^D;

R^A và R^B được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, -CN, -hydroxy, oxo, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, -NH₂, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-alkyl), -S(O)₀₋₂-(C₆-C₁₀-aryl), -C(O)(C₁-C₆-alkyl), -C(O)(C₃-C₁₄-carboxycyl), -C₃-C₁₄-carboxycyl, -(C₁-

C₆-alkyl)(C₃-C₁₄-carboxycyl), C₆-C₁₀-aryl, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh và -(C₁-C₆-alkyl)-(xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh) (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkyl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S);

trong đó mỗi gốc alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, carboxycyl, xycloalkyl dị vòng, và aryl dị vòng của R^A và R^B được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có đoteri, hydroxy, halo, -NR'₂ (trong đó mỗi R' được chọn độc lập từ nhóm gồm có C₁-C₆-alkyl, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkynyl, C₆-C₁₀-aryl, xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh và -(C₁-C₆-alkyl)-(xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh) (trong đó 1 đến 4 thành phần vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh (trong đó 1 đến 4 thành phần aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), -NHC(O)(OC₁-C₆-alkyl), -NO₂, -CN, oxo, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-alkyl), -C₁-C₆-alkyl(C₁-C₆-alkoxy), -C(O)NH₂, C₁-C₆-alkyl, -C(O)C₁-C₆-alkyl, -OC₁-C₆-alkyl, -Si(C₁-C₆-alkyl)₃, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-alkyl), C₆-C₁₀-aryl, -(C₁-C₆-alkyl)(C₆-C₁₀-aryl), xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh, và -(C₁-C₆-alkyl)-(chất dị vòng 3 đến 14 cạnh) (trong đó 1 đến 4 thành phần chất dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S), và -O(C₆-C₁₄-aryl),

trong đó mỗi nhóm thế alkyl, alkenyl, aryl, và xycloalkyl dị vòng trong R^A và R^B được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có hydroxy, -OC₁-C₆-alkyl, halo, -NH₂, -(C₁-C₆-alkyl)NH₂, -C(O)OH, CN, và oxo;

mỗi R^C và R^D được chọn độc lập từ H và C₁-C₆-alkyl;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R⁴ được chọn từ nhóm gồm có H, C₁-C₆-alkyl (được thể tùy chọn bởi một hoặc nhiều halo, hydroxy hoặc xycloalkoxy dị vòng 3 đến 14 cạnh (trong đó 1 đến 4 các thành phần xycloalkoxy dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S)), -O(C₁-C₆-alkyl), -(C₁-C₆-alkyl)NR^AR^B, và -NR^AR^B (trong đó R^A và R^B được chọn độc lập từ H và C₁-C₆-alkyl); và

R⁵ được chọn từ nhóm gồm có H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, và -NR^CR^D.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó ít nhất một trong số R⁴ và R⁵ là H.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R⁴ là H.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R⁵ là H.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó mỗi trong số R^4 và R^5 là H.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là C_6 - C_{10} -aryl được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn.
8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R^2 là C_6 - C_{10} -aryl được thể tùy chọn.
9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R^2 là phenyl được thể tùy chọn.
10. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R^2 là aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn, và trong đó 1 thành phần vòng là N.
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R^2 là aryl dị vòng 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy chọn.
12. Hợp chất theo điểm 10 hoặc điểm 11, trong đó R^2 là aryl dị vòng 6 cạnh được thể tùy chọn.
13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 12, trong đó R^2 là pyridyl được thể tùy chọn.
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn.
15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R^3 được chọn từ nhóm gồm có benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoxazolyl, pyridinyl, pyridinonyl, pyridazinyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, indazolyl, quinoxaliny, quinoliny, quinazolinyl, imidazopyridinyl, pyrazolopyridinyl, triazolopyridinyl, cinnoliny, isoxazolyl, pyrazolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzodioxinyl, và tetrahydrobenzodioxinyl, mỗi trong số này có thể được thể tùy chọn.
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^3 là C_6 - C_{10} -aryl được thể tùy chọn.
17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó R^3 là phenyl được thể tùy chọn.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là phenyl được thể tùy chọn và R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn.
19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó L là O hoặc NR.
20. Hợp chất theo điểm 19, trong đó R^1 là C_1 - C_6 -alkyl được thể tùy chọn hoặc C_3 - C_6 -carboxycyl được thể tùy chọn.

21. Hợp chất theo điểm 19 hoặc điểm 20, trong đó R^1 là C_1 - C_3 -alkyl mà được thể tùy chọn bởi 1 đến 3 F.

22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

L là O hoặc NR và R là H;

R^1 là C_1 - C_3 -alkyl mà được thể tùy chọn bởi 1 đến 3 F;

R^2 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn (trong đó 1 thành phần xycloalkyl dị vòng hoặc aryl dị vòng là N) hoặc C_6 - C_{10} -aryl được thể tùy chọn;

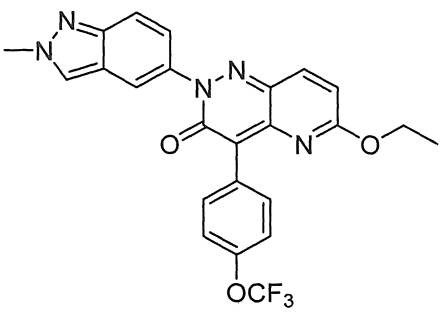
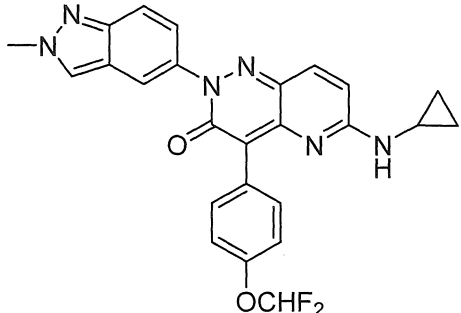
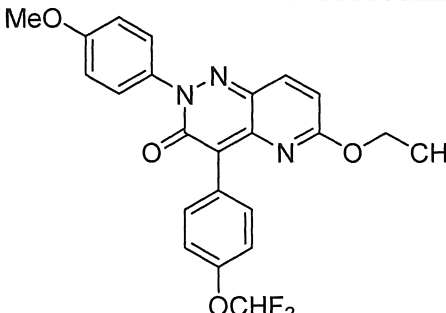
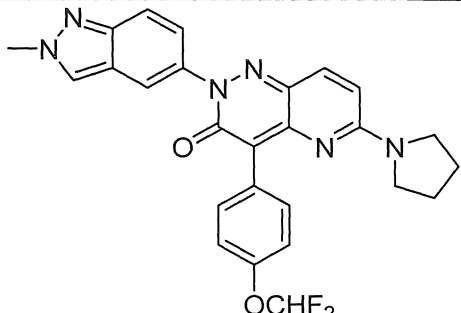
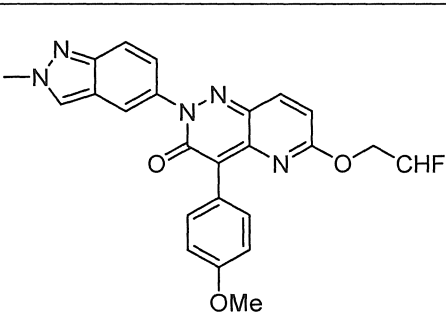
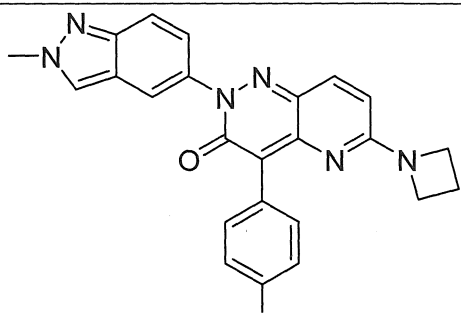
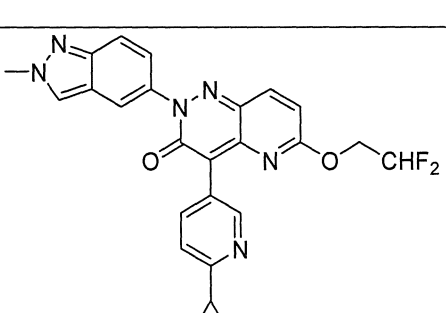
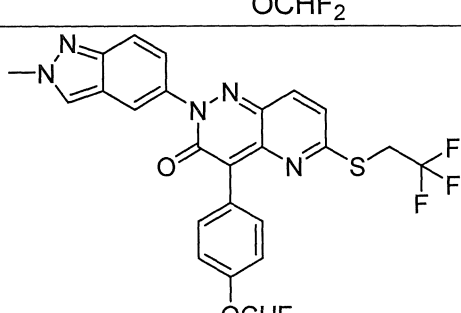
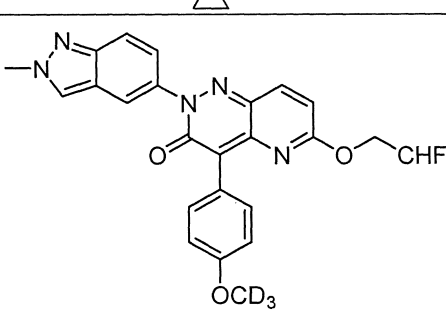
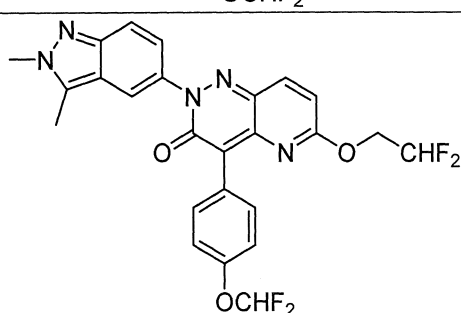
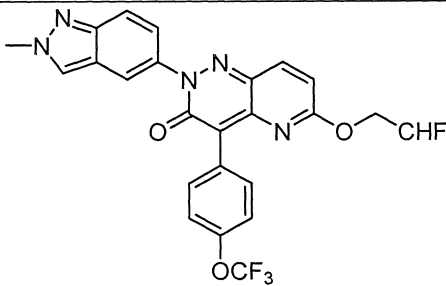
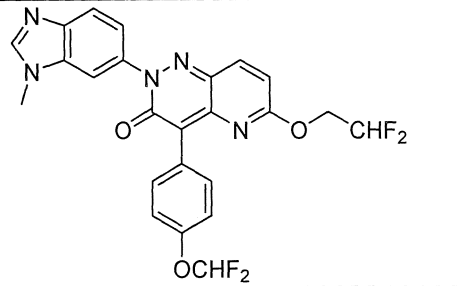
R^3 là xycloalkyl dị vòng 3 đến 14 cạnh được thể tùy chọn hoặc aryl dị vòng 5 đến 10 cạnh được thể tùy chọn trong đó 1 đến 3 thành phần xycloalkyl dị vòng hoặc aryl dị vòng được chọn độc lập từ N, O, và S; và

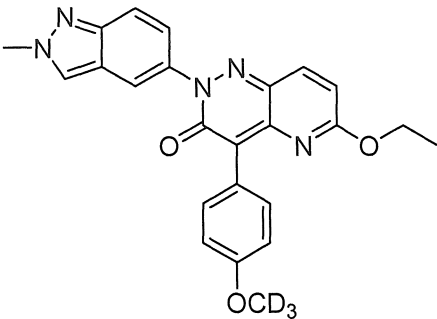
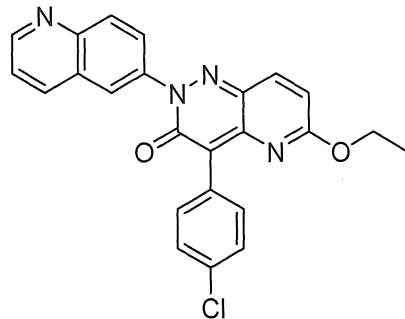
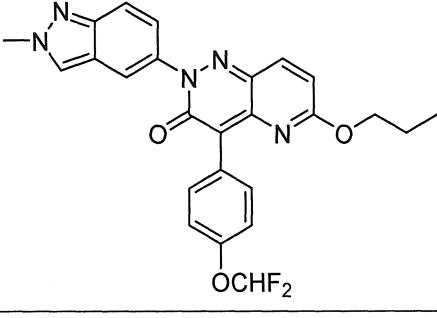
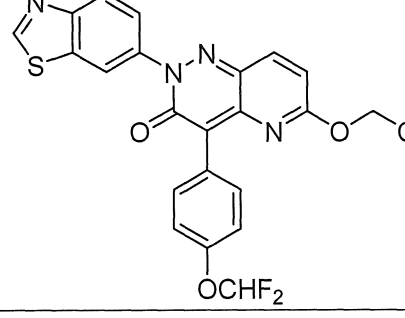
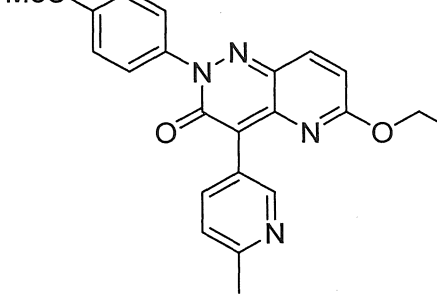
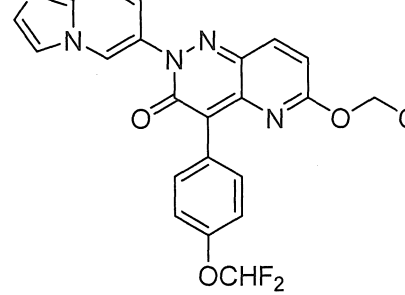
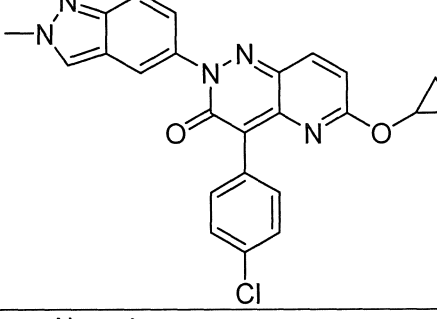
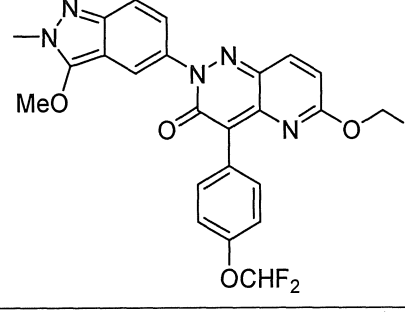
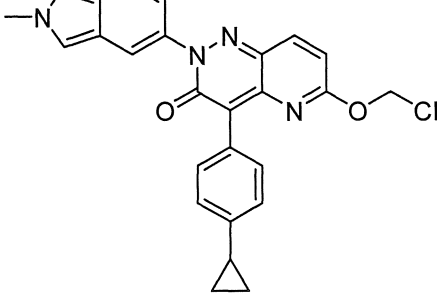
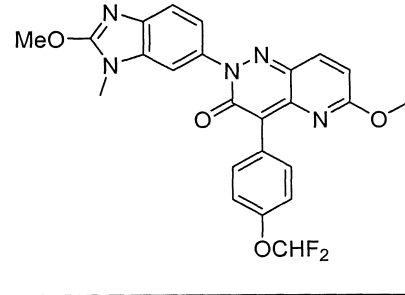
mỗi trong số R^4 và R^5 là H.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó L là NR.

24. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ bảng sau:

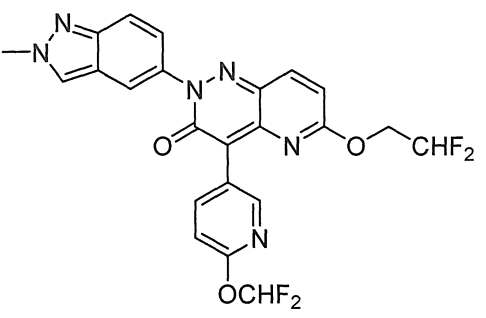
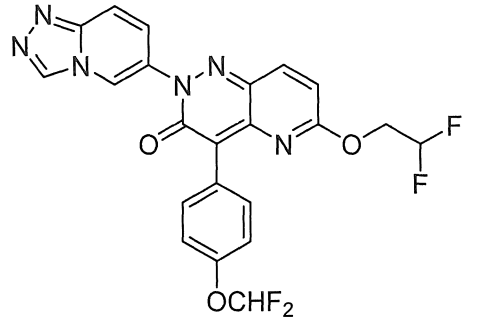
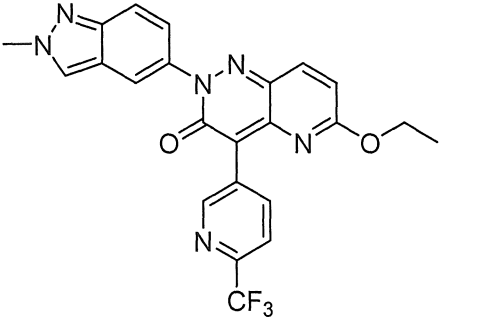
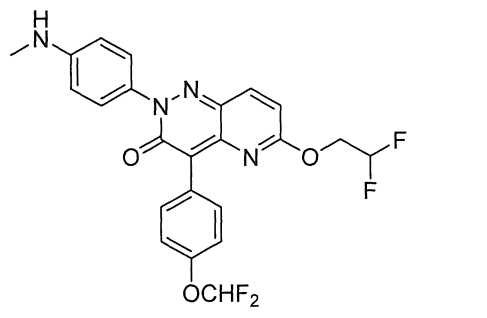
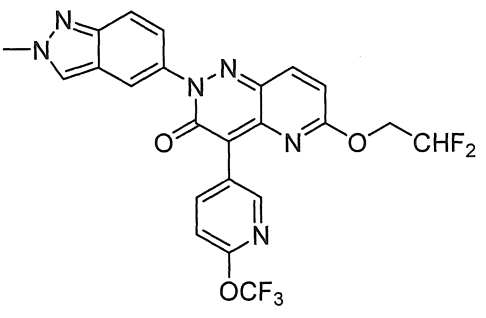
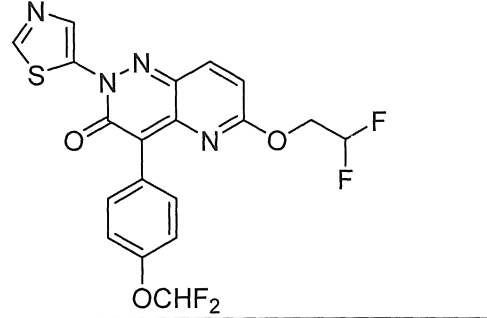
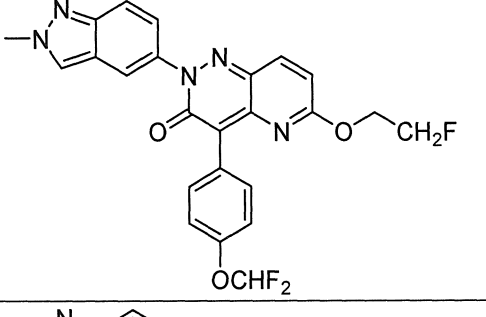
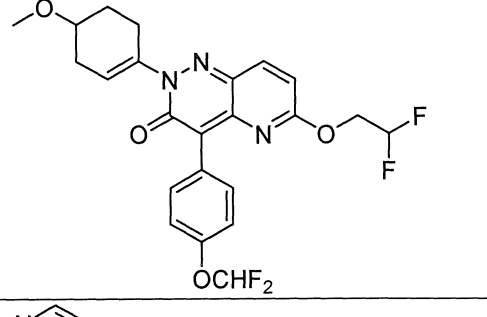
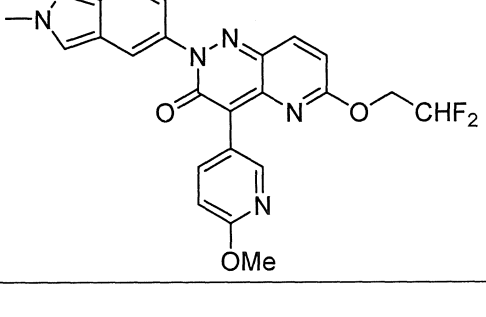
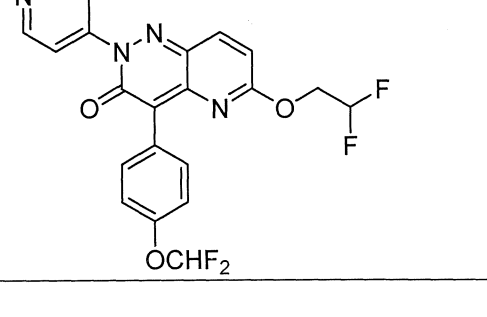
101		159	
102		160	
103		161	

104		162	
105		163	
106		164	
107		165	
108		166	
109		167	

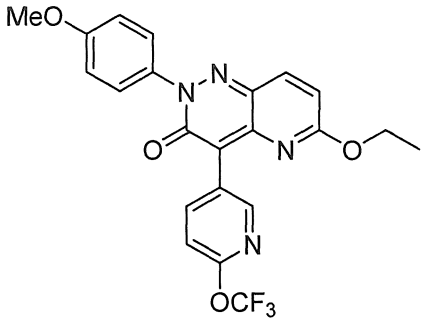
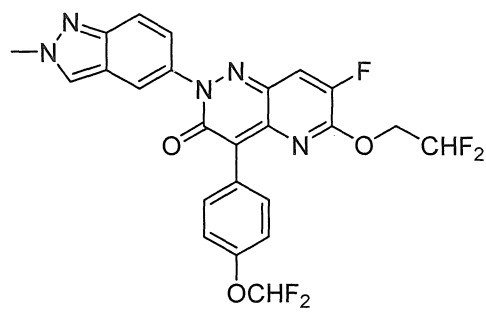
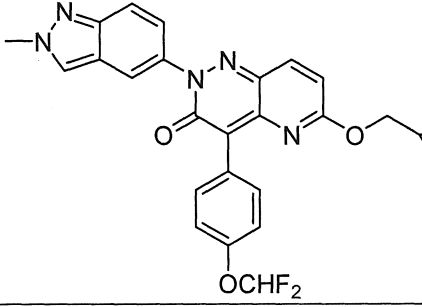
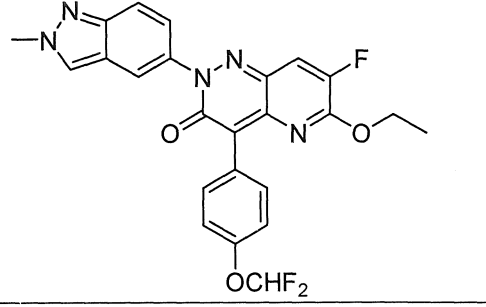
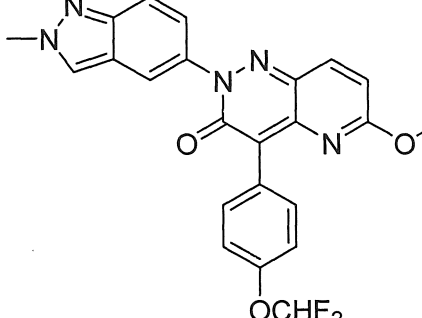
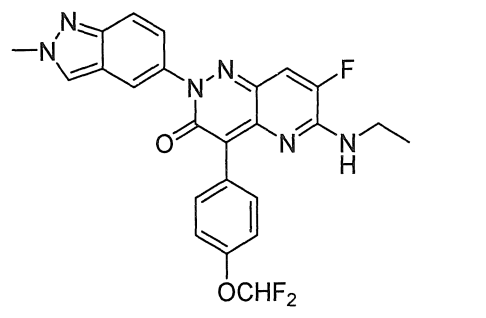
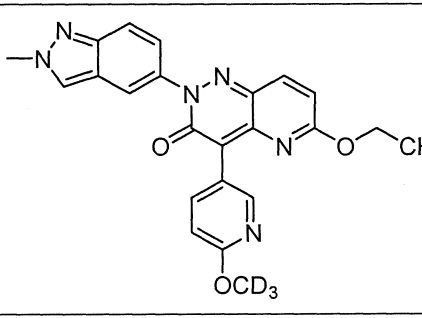
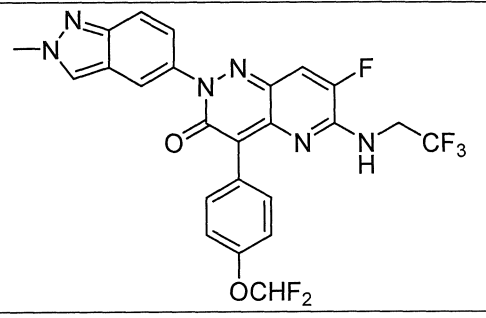
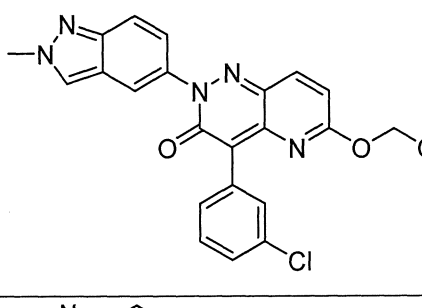
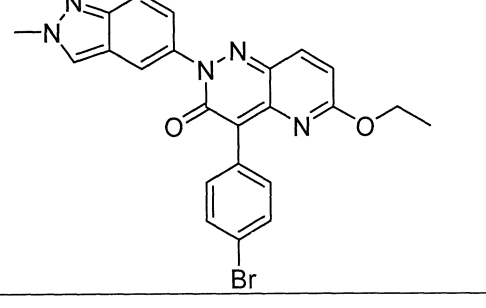
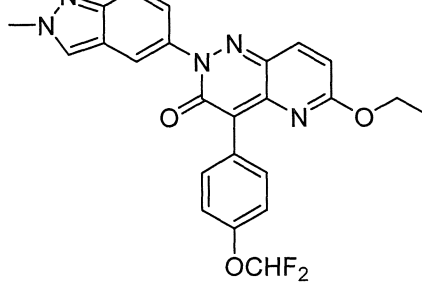
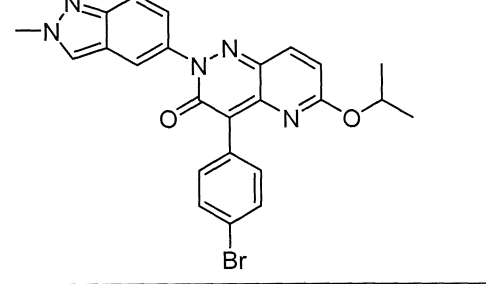
110		168	
111		169	
112		170	
113		171	
114		172	

115		173	
116		174	
117		175	
118		176	
119		177	

120		178	
121		179	
122		180	
123		181	
124		182	
125		183	

126		184	
127		185	
128		186	
129		187	
130		188	

131	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>	189	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>
132	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>	190	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>
133	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>	191	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>
134	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>	192	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>
135	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>	193	 <chem>Cc1cc2nc3c(nc(=O)n3c2c1OCF)C(=O)c4ccc(OCF)cc4</chem>

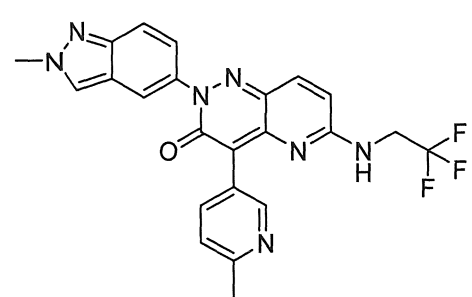
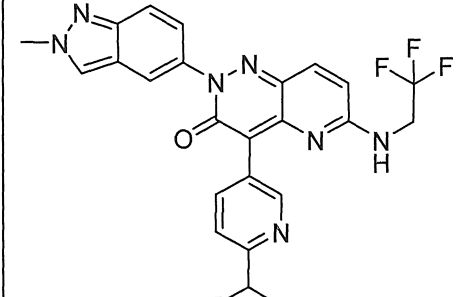
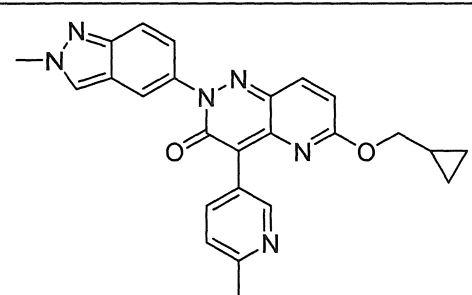
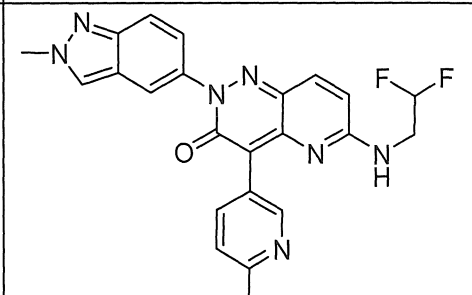
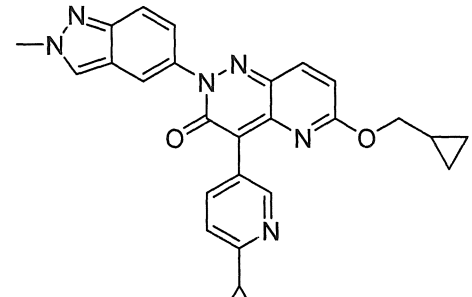
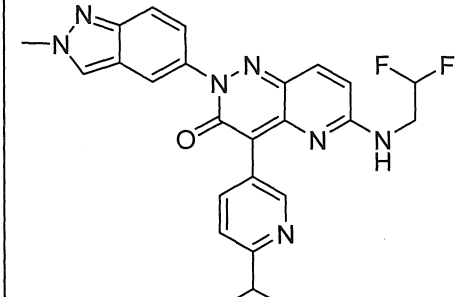
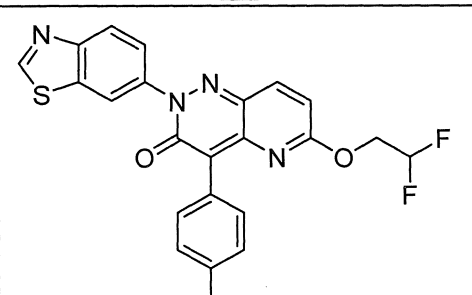
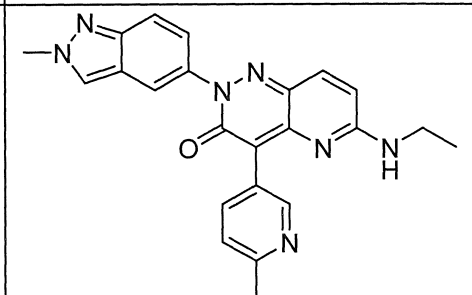
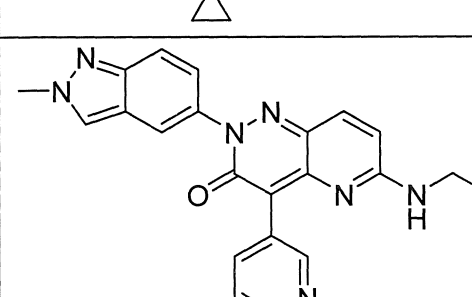
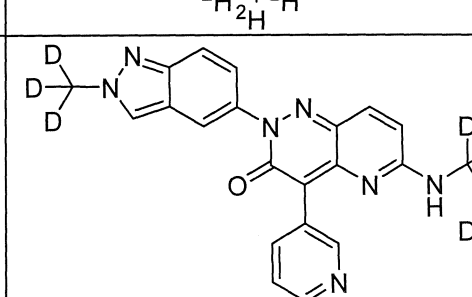
136		194	
137		195	
138		196	
139		197	
140		198	
141		199	

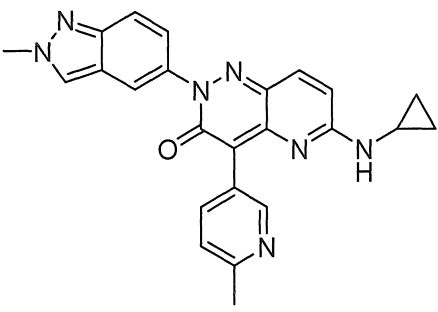
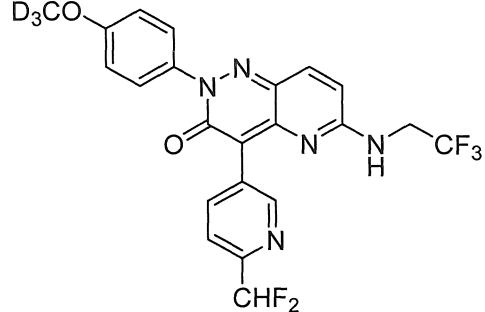
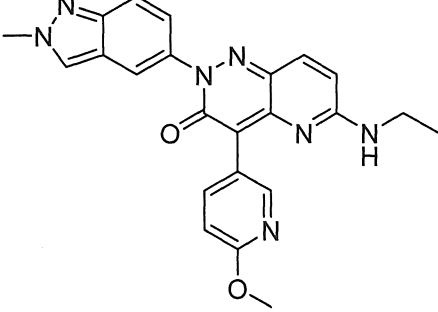
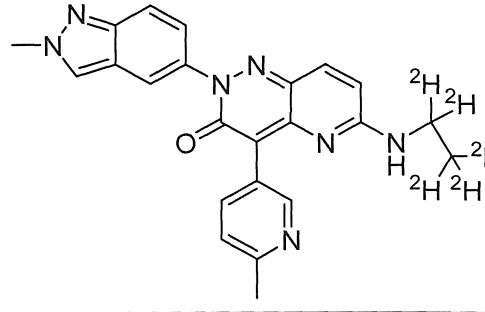
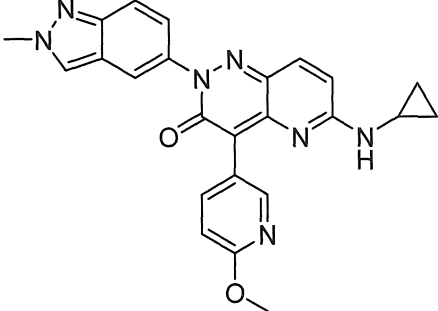
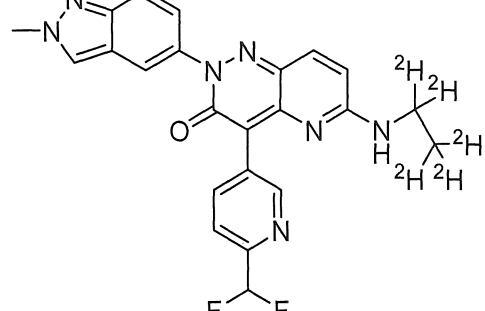
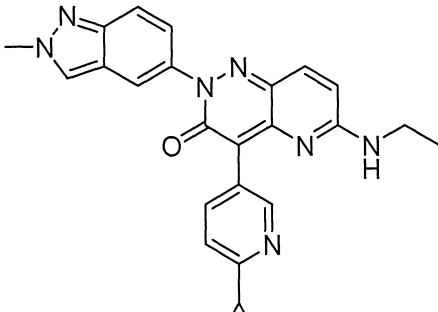
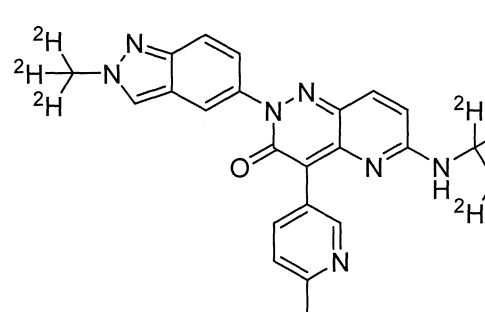
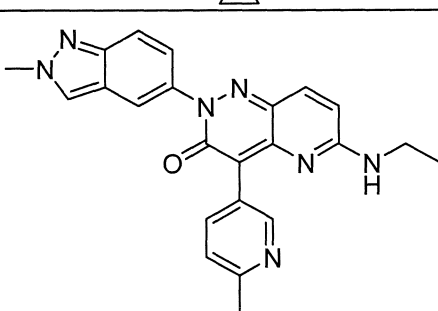
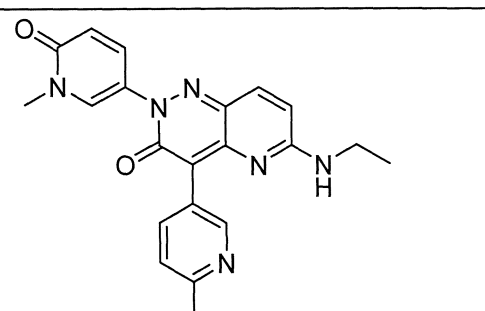
142		200	
143		201	
144		202	
145		203	
146		204	
147		205	

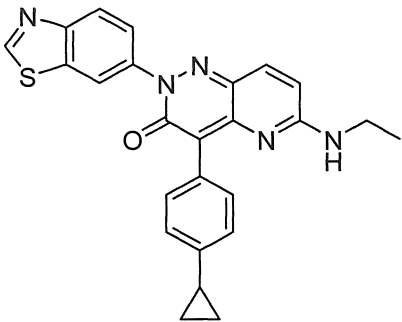
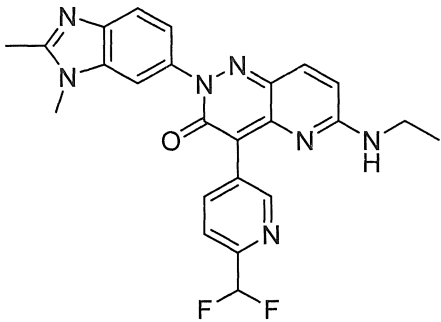
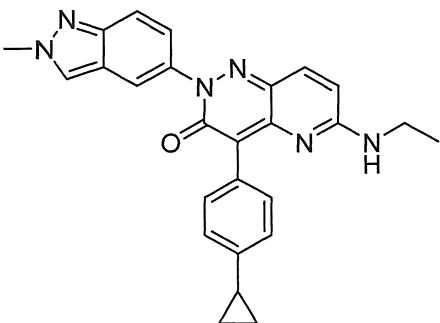
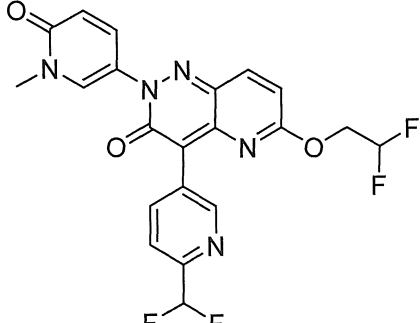
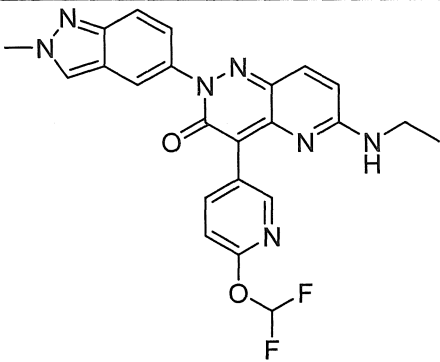
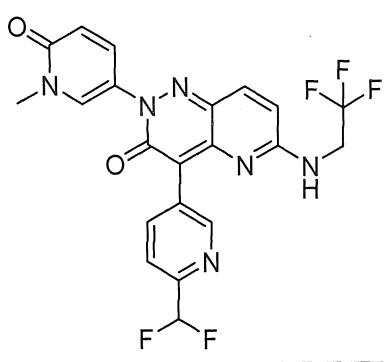
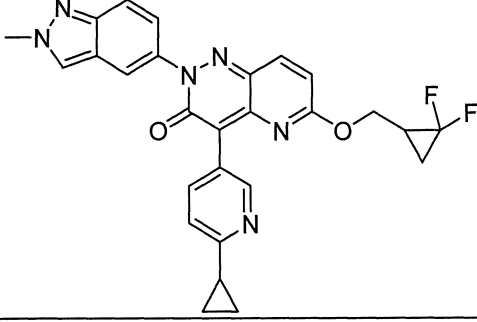
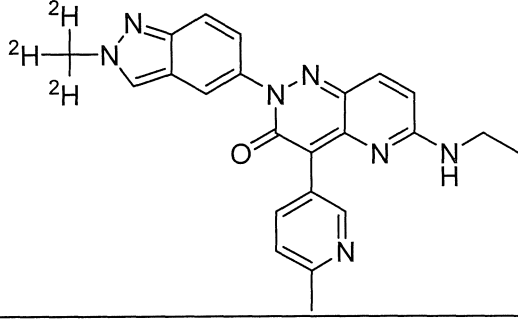
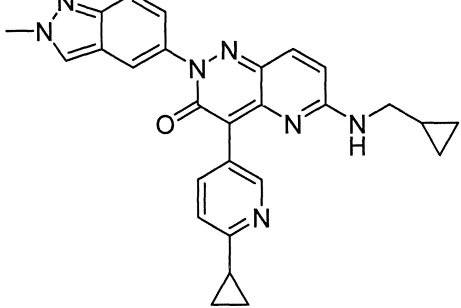
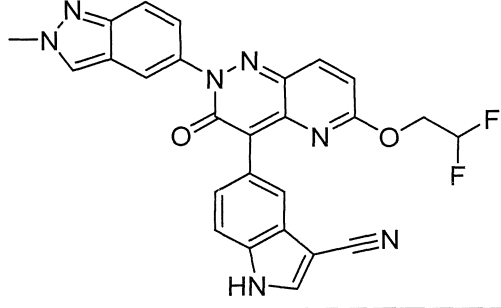
148		206	
149		207	
150		208	
151		209	
152		210	
153		211	

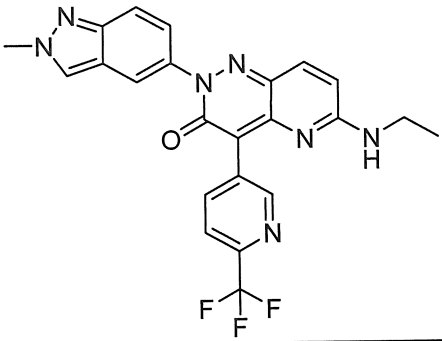
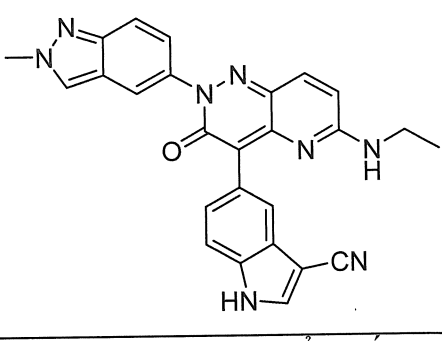
154		212	
155		213	
156		214	
157		215	
158		216	
		217	

25. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất này được chọn từ bảng sau:

301		317	
302		318	
303		319	
304		320	
305		321	

306		322	
307		323	
308		324	
309		325	
310		326	

311		327	
312		328	
313		329	
314		330	
315		331	

316		332	
-----	---	-----	--

26. Dược phẩm bao gồm lượng hợp chất có hiệu quả trị liệu theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25 hoặc muối dược dụng của chúng, và chất mang dược dụng.