



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

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

(11)



1-0048014

(51)^{2020.01} C07D 417/14; C07D 487/04; A61K 31/427; A61K 31/428; A61K 31/437; A61K 31/4439; A61K 31/4709; A61K 31/5025; A61K 31/538; A61K 31/55; A61P 35/00; A61P 37/00; A61P 37/02; C07D 471/04; A61K 31/404; A61K 31/4155 (13) B

(21) 1-2022-00926

(22) 28/07/2020

(86) PCT/EP2020/071181 28/07/2020

(87) WO2021/018858 04/02/2021

(30) 19188749.6 29/07/2019 EP

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/05/2022 410A

(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35 rue de Verdun, 92284 SURESNES, France

2. VERNALIS (R&D) LIMITED (GB)

Granta Park, CAMBRIDGE, Cambridgeshire CB21 6GB, United Kingdom

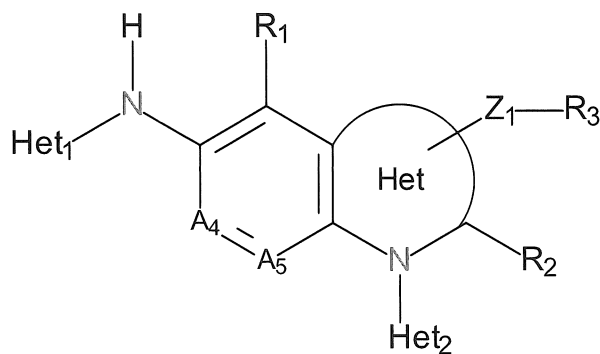
(72) NOVAK, Tibor (HU); DAVIDSON, James Edward Paul (GB); PACZAL, Attila (HU); STARCK, Jérôme-Benoit (FR); KOTSCHY, András (HU); MURRAY, James Brooke (NZ); BEDFORD, Simon (GB); CHANRION, Maïa (FR); COLLAND, Frédéric (FR); DODSWORTH, Mark Philip (GB); HERNER, András (HU); MARAGNO, Ana Leticia (FR); SANDERS, Emma (GB); TIMÁRI, Mátyás Pál (HU); WEBB, Paul (GB).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT LÀ DẪN XUẤT CỦA 6,7-DIHYDRO-5H-PYRIDO[2,3-C]PYRIDAZIN-8-YL, VÀ HỢP CHẤT LIÊN QUAN CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ PROTEIN BCL-XL VÀ LÀ CHẤT THỨC ĐẦY VÀ GÂY CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

(21) 1-2022-00926

(57) Sáng chế bộc lộ các dẫn xuất 6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3- c]pyridazin, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin, 1H-indol, 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl, 7H- pyrrolo[2,3-c]pyridazin, 5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin và các hợp chất liên quan có công thức (I) là các chất ức chế protein Bcl-xL để sử dụng làm các chất thúc đẩy và gây ra sự chết tế bào theo chương trình để điều trị bệnh ung thư, bệnh tự miễn hoặc bệnh hệ miễn dịch. Sáng chế bộc lộ sự điều chế các hợp chất làm ví dụ (ví dụ, các Ví dụ 1 đến 221) cũng như nghiên cứu dược lý học với số liệu liên quan (ví dụ, Ví dụ A đến E; bảng 1 đến 5). Các hợp chất làm ví dụ là ví dụ axit 2-{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl) amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic (ví dụ 1) hoặc ví dụ axit 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5- metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4- metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic (ví dụ 24). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất đã nêu để điều trị bệnh ung thư.



Công thức (I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất 6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl, được phẩm chứa chúng và các sử dụng của chúng làm các chất thúc đẩy và gây chết tế bào theo chương trình. Các hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính của protein Bcl-xL và có thể được quan tâm trong điều trị bệnh ung thư, các bệnh miễn dịch và tự miễn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chết theo chương trình (sự chết tế bào theo chương trình) là con đường được bảo toàn về mặt tiến hóa cần thiết cho nội cân bằng mô, sự phát triển và loại bỏ các tế bào bị tổn thương. Sự phi điều tiết của sự chết theo chương trình góp phần gây bệnh ở người, bao gồm các bệnh ác tính, các rối loạn thoái hóa thần kinh, các bệnh của hệ miễn dịch và các bệnh tự miễn (Hanahan and Weinberg, *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74; Marsden and Strasser, *Annu Rev Immunol*. 2011 Mar 4;144(5):646-74; Marsden and Strasser, *Annu Rev Immunol*. 2000 Dec;12(6):719-24). Sự lẩn tránh sự chết theo chương trình được ghi nhận là dấu hiệu của bệnh ung thư, tham gia vào sự phát triển cũng như sự mở rộng liên tục của các khối u và tính kháng đối với các điều trị chống bệnh ung thư (Hanahan and Weinberg, *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70).

Họ protein Bcl-2 bao gồm các chất điều hòa then chốt cho sự sống sót của tế bào mà có thể ức chế (ví dụ, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) hoặc thúc đẩy (ví dụ, Bad, Bax) sự chết theo chương trình (Gross *et al.*, *Genes Dev*. 1999 Aug 1;13(15):1899-911, Youle and Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2008 Jan;9(1):47-59).

Khi đối mặt với các kích thích căng thẳng, việc một tế bào sống sót hay trải qua sự chết tế bào theo chương trình phụ thuộc vào mức độ kết cặp giữa các thành viên họ Bcl-2 mà thúc đẩy quá trình chết của tế bào với các thành viên trong họ mà thúc đẩy sự sống sót của tế bào. Phần lớn, những tương tác này liên quan đến việc gắn miền tương đồng Bcl-2 3 (BH3) của các thành viên họ thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình vào

trong rãnh trên bề mặt của các thành viên hỗ trợ sự sống sót. Sự có mặt của miền tương đồng Bcl-2 (BH) xác định tư cách thành viên của họ Bcl-2, mà được chia thành ba nhóm chính phụ thuộc vào các miền BH cụ thể có mặt bên trong protein này. Các thành viên hỗ trợ sống sót như Bcl-2, Bcl-xL, và Mcl-1 chứa các miền BH 1–4, trong khi Bax và Bak, các yếu tố tác động thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình của quá trình thấm qua màng ngoài của ti thể trong quá trình chết theo chương trình, chứa các miền BH 1–3 (Youle and Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 Jan;9(1):47-59).

Sự biểu hiện quá mức của các thành viên hỗ trợ sự sống sót của họ Bcl-2 là dấu hiệu của bệnh ung thư và đã được chứng minh rằng các protein này đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và duy trì khối u và tính kháng liệu pháp chống ung thư (Czabotar *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014 Jan;15(1):49-63). Bcl-xL (còn có tên là BCL2L1, từ BCL2-giống 1) thường được khuếch đại ở bệnh ung thư (Beroukhi *et al.*, *Nature* 2010 Feb 18;463(7283):899-905) và đã được chứng minh là sự biểu hiện của nó có tương quan nghịch với độ nhạy với hơn 120 phân tử liệu pháp chống ung thư ở bảng đại diện của các dòng tế bào ung thư (NCI-60) (Amundson *et al.*, *Cancer Res.* 2000 Nov 1;60(21):6101-10).

Ngoài ra, một số nghiên cứu sử dụng các mô hình chuột bị bất hoạt gen chuyển và sự biểu hiện quá mức gen chuyển của các thành viên họ Bcl-2 đã nhấn mạnh tầm quan trọng của các protein này ở các bệnh về hệ miễn dịch và bệnh tự miễn (tổng quát xem Merino *et al.*, *Apoptosis* 2009 Apr;14(4):570-83. doi: 10.1007/s10495-008-0308-4.PMID: 19172396). Sự biểu hiện quá mức Bcl-xL chuyển gen bên trong khoang tế bào T dẫn đến tính kháng sự chết theo chương trình được cảm ứng bởi glucocorticoid, bức xạ và sự liên kết ngang CD3, gợi ý rằng sự biểu hiện quá mức Bcl-xL chuyển gen có thể làm giảm sự chết theo chương trình ở các tế bào T nghỉ ngơi và được kích hoạt (Droin *et al.*, *Biochim Biophys Acta* 2004 Mar 1;1644(2-3):179-88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2003.10.011.PMID: 14996502). Ở các mẫu bệnh, sự biểu hiện dai dẳng và cao của các protein họ Bcl-2 kháng sự chết tế bào theo chương trình đã được quan sát thấy (Pope *et al.*, *Nat Rev Immunol.* 2002 Jul;2(7):527-35. doi: 10.1038/nri846.PMID: 12094227). Cụ thể, các tế bào T được phân lập từ khớp của bệnh nhân bị bệnh viêm khớp dạng thấp thể hiện sự biểu hiện Bcl-xL tăng và kháng với sự chết theo chương trình tự phát (Salmon *et al.*, *J Clin Invest.* 1997 Feb 1;99(3):439-46.

doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). Sử dụng các chất bắt chước BH3 cũng đã chứng tỏ lợi ích ở các mô hình tiền lâm sàng của bệnh của hệ miễn dịch và bệnh tự miễn. Điều trị bằng ABT-737 (chất ức chế Bcl-2, Bcl-xL, và Bcl-w) dẫn đến ức chế tiềm năng sự tăng sinh tế bào lympho in vitro. Quan trọng là, chuột nhắt được điều trị bằng ABT-737 ở mô hình động vật bị bệnh viêm khớp và bệnh lupus thể hiện bệnh đáng kể ở mức độ nghiêm trọng của bệnh (Bardwell *et al.*, *J Clin Invest.* 1997 Feb 1;99(3):439-46. doi: 10.1172/JCI119178.PMID: 9022077). Ngoài ra, đã được chứng minh rằng ABT-737 ngăn ngừa sự hoạt hóa, sự tăng sinh và sự gây độc tế bào của tế bào T dị sinh in vitro và ức chế sự đáp ứng tế bào T và B dị sinh sau sự cấy ghép da với tính chọn lọc cao đối với các tế bào dạng lympho (Cippa *et al.*, *Transpl Int.* 2011 Jul;24(7):722-32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01272.x. Epub 2011 May 25.PMID: 21615547).

Các phát hiện được chỉ ra ở trên đã thúc đẩy sự khám phá và phát triển loại được chất mới có tên là các chất bắt chước BH3. Các phân tử này có khả năng làm gián đoạn sự tương tác giữa các thành viên thúc đẩy và gây chết theo chương trình và kháng sự gây chết theo chương trình của họ Bcl-2 và là các chất cảm ứng có tiềm năng đối với sự chết theo chương trình. Nhóm được chất mới này bao gồm các chất ức chế Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w và Mcl-1. Các chất bắt chước BH3 thứ nhất được mô tả là ABT-737 và ABT-263, hướng đích Bcl-2, Bcl-xL và Bcl-w (Park *et al.*, *J. Med. Chem.* 2008 Nov 13;51(21):6902-15; Roberts *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2012 Feb 10;30(5):488-96). Sau đó, các chất ức chế chọn lọc của Bcl-2 (ABT-199 và S55746 – Souers *et al.*, *Nat Med.* 2013 Feb;19(2):202-8; Casara *et al.*, *Oncotarget* 2018 Apr 13;9(28):20075-20088), Bcl-xL (A-1155463 và A-1331852 - Tao *et al.*, *ACS Med Chem Lett.* 2014 Aug 26;5(10):1088-93; Levenson *et al.*, *Sci Transl Med.* 2015 Mar 18;7(279):279ra40) và Mcl-1 (A-1210477, S63845, S64315, AMG-176 và AZD-5991 - Levenson *et al.*, *Cell Death Dis.* 2015 Jan 15;6:e1590.; Kotschy *et al.*, *Nature* 2016, 538, 477-482; Maragno *et al.*, *AACR* 2019, Poster #4482; Kotschy *et al.*, WO 2015/097123; Caenepeel *et al.*, *Cancer Discov.* 2018 Dec;8(12):1582-1597; Tron *et al.*, *Nat. Commun.* 2018 Dec 17;9(1):5341) cũng được khám phá. Chất ức chế Bcl-2 chọn lọc ABT-199 hiện nay được phê chuẩn để điều trị cho bệnh nhân bị CLL và AML trong liệu pháp kết hợp, trong khi các chất ức chế khác vẫn đang ở giai đoạn phát triển tiền lâm sàng và lâm sàng. Ở các mô hình tiền lâm sàng, ABT-263 đã chứng tỏ hoạt tính ở một số bệnh ác tính huyết học và khối

u rắn (Shoemaker *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2008 Jun 1;14(11):3268-77; Ackler *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010 Oct;66(5):869-80; Chen *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 2011 Dec;10(12):2340-9). Ở các nghiên cứu lâm sàng, ABT-263 thể hiện hoạt tính kháng khối u mục tiêu ở các bệnh ác tính dạng bạch huyết (Wilson *et al.*, *Lancet Oncol.* 2010 Dec;11(12):1149-59; Roberts *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2012 Feb 10;30(5):488-96) và hoạt tính của nó đang được điều tra nghiên cứu kết hợp với một số liệu pháp ở các khối u rắn. Các chất ức chế Bcl-xL có chọn lọc, A-1155463 hoặc A-1331852, thể hiện hoạt tính *in vivo* ở các mô hình tiền lâm sàng của T-ALL (Bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tế bào T) và các loại khối u rắn khác nhau (Tao *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.* 2014 Aug 26;5(10):1088-93; Levenson *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2015 Mar 18;7(279):279ra40). Các chất ức chế có chọn lọc Mcl-1 đã chứng tỏ hoạt tính *in vivo* đầy hứa hẹn ở một số loại bệnh ác tính tế bào huyết học ở các mô hình tiền lâm sàng và ba trong số chúng, S64315, AMG176 và AZD5991, gần đây đang được nghiên cứu ở các thử nghiệm lâm sàng (Yang *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* 2019 May 8;177:63-75). Do đó, các chất bất hoạt BH3 thể hiện là phương pháp tiếp cận hấp dẫn cao đối với sự phát triển các liệu pháp mới trong ung thư học và ở lĩnh vực các bệnh miễn dịch và bệnh tự miễn. Cụ thể, hiện đang cần một số phân tử nhỏ mà ức chế một cách có chọn lọc protein Bcl-xL. Sáng chế đáp ứng đầy đủ nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các chất ức chế Bcl-xL có chọn lọc tiềm năng có công thức (I) như được xác định ở dưới đây. Các tác giả sáng chế đã chứng tỏ rằng các hợp chất này có khả năng gây cảm ứng sự chết theo chương trình của các tế bào ung thư *in vivo*, hướng đích sự thoái lui khối u ở chuột nhắt. Dựa các tính chất thúc đẩy và gây sự chết tế bào theo chương trình, các hợp chất theo sáng chế có thể được quan tâm để điều trị mầm bệnh liên quan đến sự phi điều tiết sự chết theo chương trình, như là, ví dụ, bệnh ung thư, bệnh tự miễn và bệnh của hệ miễn dịch. Ngoài ra, các hợp chất này cũng dung nạp tốt ở chuột nhắt, mà không có sự giảm khối lượng cơ thể đáng kể về mặt lâm sàng sau khi điều trị bằng các liều có hiệu quả, chỉ ra biên hạn trị liệu có thể có để sử dụng các phân tử nhỏ hướng đích Bcl-xL này trong điều trị bệnh ung thư. Đồng tình với vai trò của Bcl-xL đã được mô tả trước đó trong việc điều hòa thời gian sống của các tiểu cầu (Zhang *et al.*, *Cell Death Differ.* 2007 May;14(5):943-51; Mason *et al.*,

Cell. 2007 Mar 23;128(6):1173-86), các tác giả sáng chế đã quan sát sự giảm số lượng các tiểu cầu tuần hoàn sau khi điều trị cho chuột nhắt bằng các chất ức chế này, với sự hồi phục sau khi ngừng điều trị. Xem xét đến tác dụng này ở sự sống sót của tiểu cầu, các chất ức chế Bcl-xL theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự dư thừa hoặc hoạt tính không được điều hòa của tiểu cầu, như là, ví dụ, các tình trạng thúc đẩy và gây bệnh huyết khối.

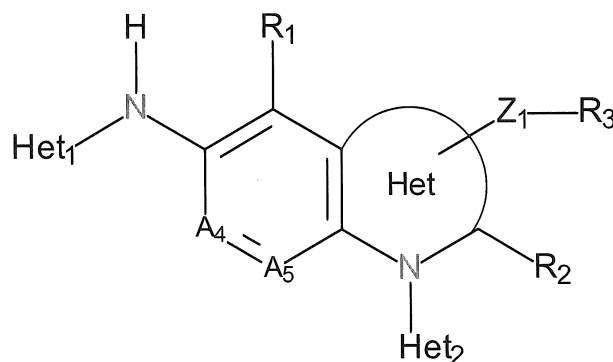
Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig 1: Thể tích khối u (mm^3) của chuột nhắt cái NOD SCID được ghép MOLT-4 sau khi điều trị bằng tá dược lỏng (HPBCD/HCl) hoặc Hợp chất ví dụ 24 (2,5, 5 và 7,5 mg/kg, được sử dụng qua IV, Q3D6, $n=7$).

Fig 2: % Giảm khối lượng cơ thể của chuột nhắt cái NOD SCID được ghép MOLT-4 sau khi điều trị bằng tá dược lỏng (HPBCD/HCl) hoặc Hợp chất ví dụ 24 (2,5, 5 và 7,5 mg/kg, được sử dụng qua IV, Q3D6, $n=7$).

Mô tả chi tiết sáng chế

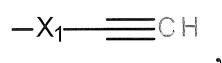
Theo phương án thứ nhất (E1), sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



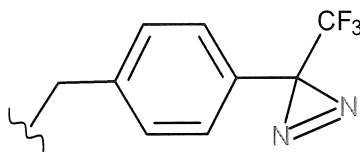
trong đó:

- ♦ gốc Het là vòng thơm hoặc không thơm được dung hợp bao gồm từ 5 đến 7 cạnh vòng, mà có thể chứa, ngoài nitơ, một nguyên tử khác loại bổ sung hoặc nhóm được chọn từ oxy, lưu huỳnh và C=O,
- ♦ A₄ và A₅ độc lập với nhau là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, tốt hơn là mỗi A₄ và A₅ là nguyên tử nitơ,

- ♦ Z_1 là liên kết, $-N(R)-$, hoặc $-O-$, trong đó R là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,
- ♦ R_1 là nhóm được chọn từ: hydro; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế tùy ý bằng hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy; C_3 - C_6 cycloalkyl; triflometyl; C_1 - C_6 alkylen-heteroxycycloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh trong đó nhóm heteroxycycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;
- ♦ R_2 là hydro hoặc metyl;
- ♦ R_3 là nhóm được chọn từ: hydro; C_1 - C_4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$; $-X_1-O-R_c$; $-X_1-COOR_c$; $-X_1-PO(OH)_2$; $-X_1-SO_2(OH)$; $-X_1-N_3$ và :



- ♦ R_a và R_b độc lập với nhau là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycycloalkyl; $-SO_2$ -phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl; C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- ; C_1 - C_6 alkylen- $COOH$; C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alkylen- NR_dR_e ; C_1 - C_6 alkylen- $N^+R_dR_eR_f$; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkoxy; nhóm:



hoặc R_a và R_b với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_1 ;

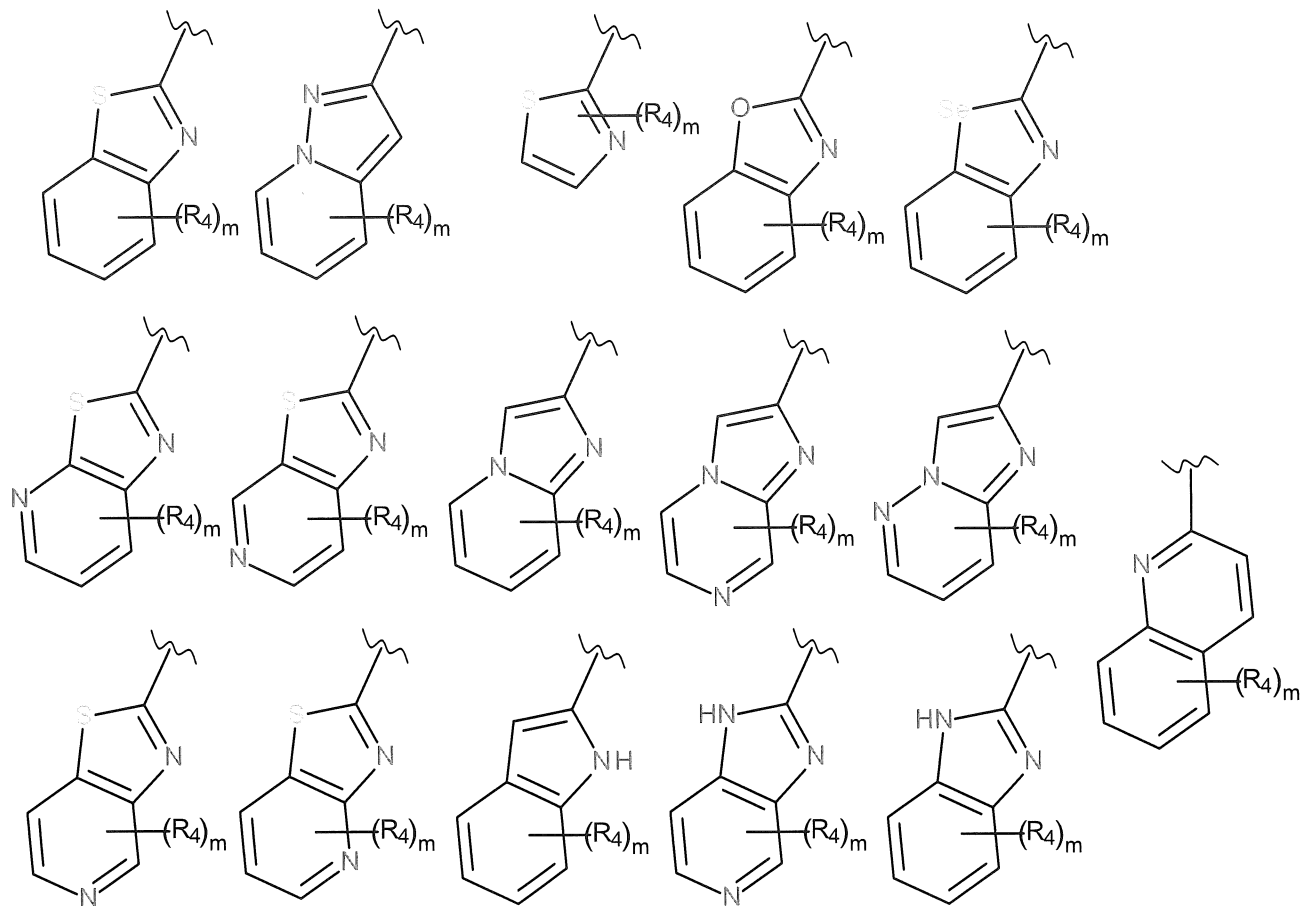
hoặc R_a , R_b và R_c với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 - C_8 heteroxycycloalkyl được bắc cầu,

- ♦ R_c , R_d , R_e , R_f , độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

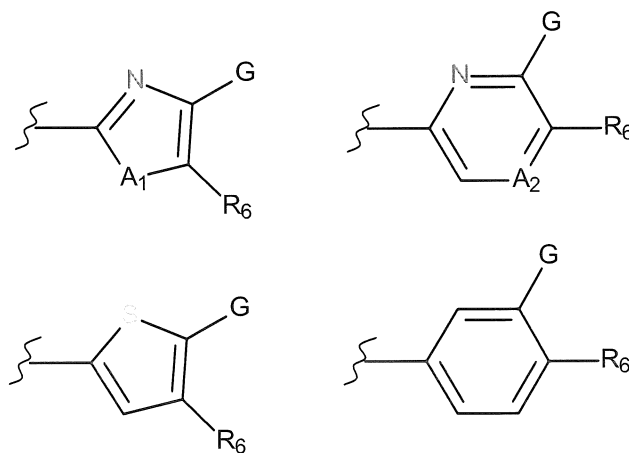
hoặc R_d và R_e với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_2 ,

hoặc R_d , R_e và R_f với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 - C_8 heteroxycloalkyl được bắc cầu,

♦ Het₁ là nhóm được chọn từ:



♦ Het₂ là nhóm được chọn từ:



♦ A_1 là $-NH-$, $-N(C_1-C_3\text{alkyl})$, O, S hoặc Se,

♦ A_2 là N, CH hoặc $C(R_5)$,

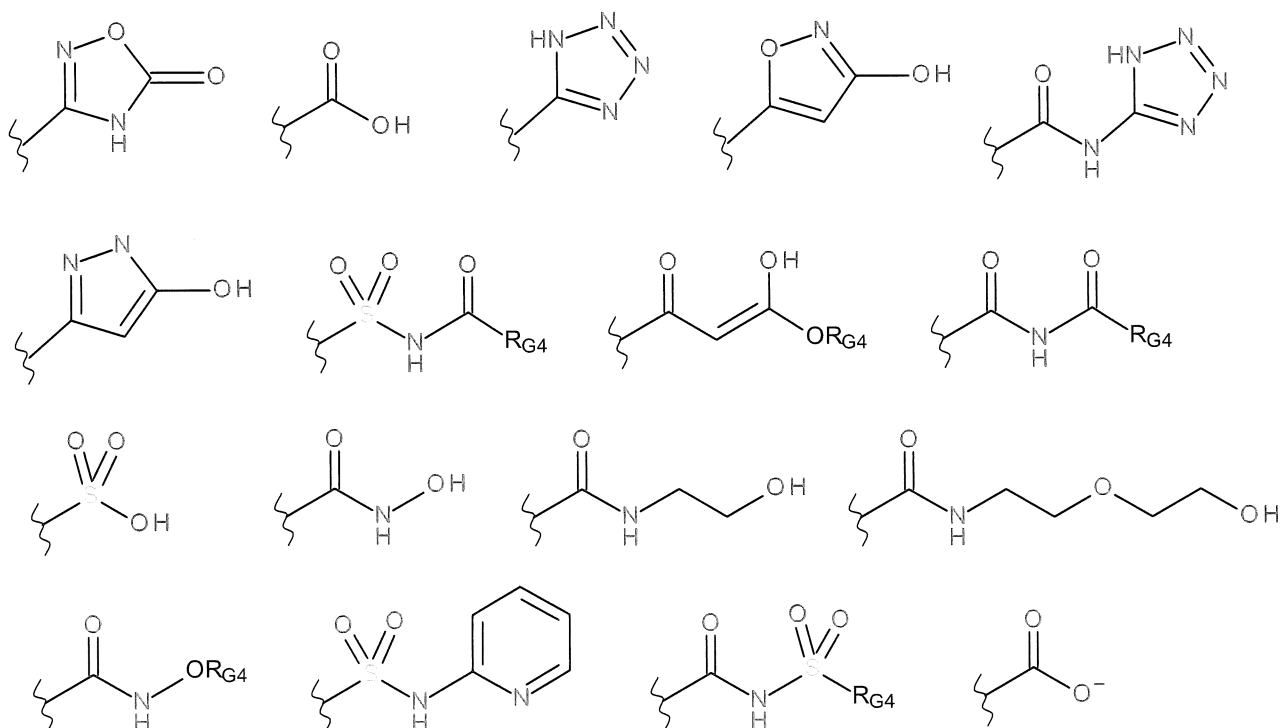
♦ G được chọn từ nhóm bao gồm:

$-C(O)OR_{G3}$, $-C(O)NR_{G1}R_{G2}$, $-C(O)R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)NR_{G1}R_{G2}$,
 $-OC(O)NR_{G1}R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)OR_{G3}$, $-C(=NOR_{G1})NR_{G1}R_{G2}$,
 $-NR_{G1}C(=NCN)NR_{G1}R_{G2}$, $-NR_{G1}S(O)_2NR_{G1}R_{G2}$, $-S(O)_2R_{G3}$, $-S(O)_2NR_{G1}R_{G2}$,
 $-NR_{G1}S(O)_2R_{G2}$, $-NR_{G1}C(=NR_{G2})NR_{G1}R_{G2}$, $-C(=S)NR_{G1}R_{G2}$,
 $-C(=NR_{G1})NR_{G1}R_{G2}$, halogen, $-NO_2$, và $-CN$, trong đó:

mỗi $-R_{G1}$ và R_{G2} ở mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $C_1-C_6\text{alkyl}$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, $C_2-C_6\text{alkenyl}$, $C_2-C_6\text{alkynyl}$, $C_3-C_6\text{xycloalkyl}$, phenyl và $-(CH_2)_{1-4}\text{-phenyl}$;

$-R_{G3}$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1-C_6\text{alkyl}$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, $C_2-C_6\text{alkenyl}$, $C_2-C_6\text{alkynyl}$, $C_3-C_6\text{xycloalkyl}$, phenyl và $-(CH_2)_{1-4}\text{-phenyl}$; hoặc

R_{G1} và R_{G2} , cùng với nguyên tử mà mỗi gốc gắn vào được kết hợp tạo thành $C_3-C_8\text{heteroxycloalkyl}$; hoặc theo cách khác, G được chọn từ nhóm bao gồm:



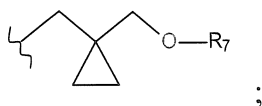
trong đó R_{G4} được chọn từ C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl và C_3 - C_6 cycloalkyl,

- ♦ R_4 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc brom, metyl, hydroxyl hoặc nhóm metoxy,
- ♦ R_5 là nhóm được chọn từ: C_1 - C_6 alkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen; C_2 - C_6 alkenyl; C_2 - C_6 alkynyl; halogen hoặc $-CN$,
- ♦ R_6 là nhóm được chọn từ:

hydro;

$-C_2$ - C_6 alkenyl;

$-X_2-O-R_7$;



$-X_2-NSO_2-R_7$;

$-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7$;

C_3 - C_6 cycloalkyl;

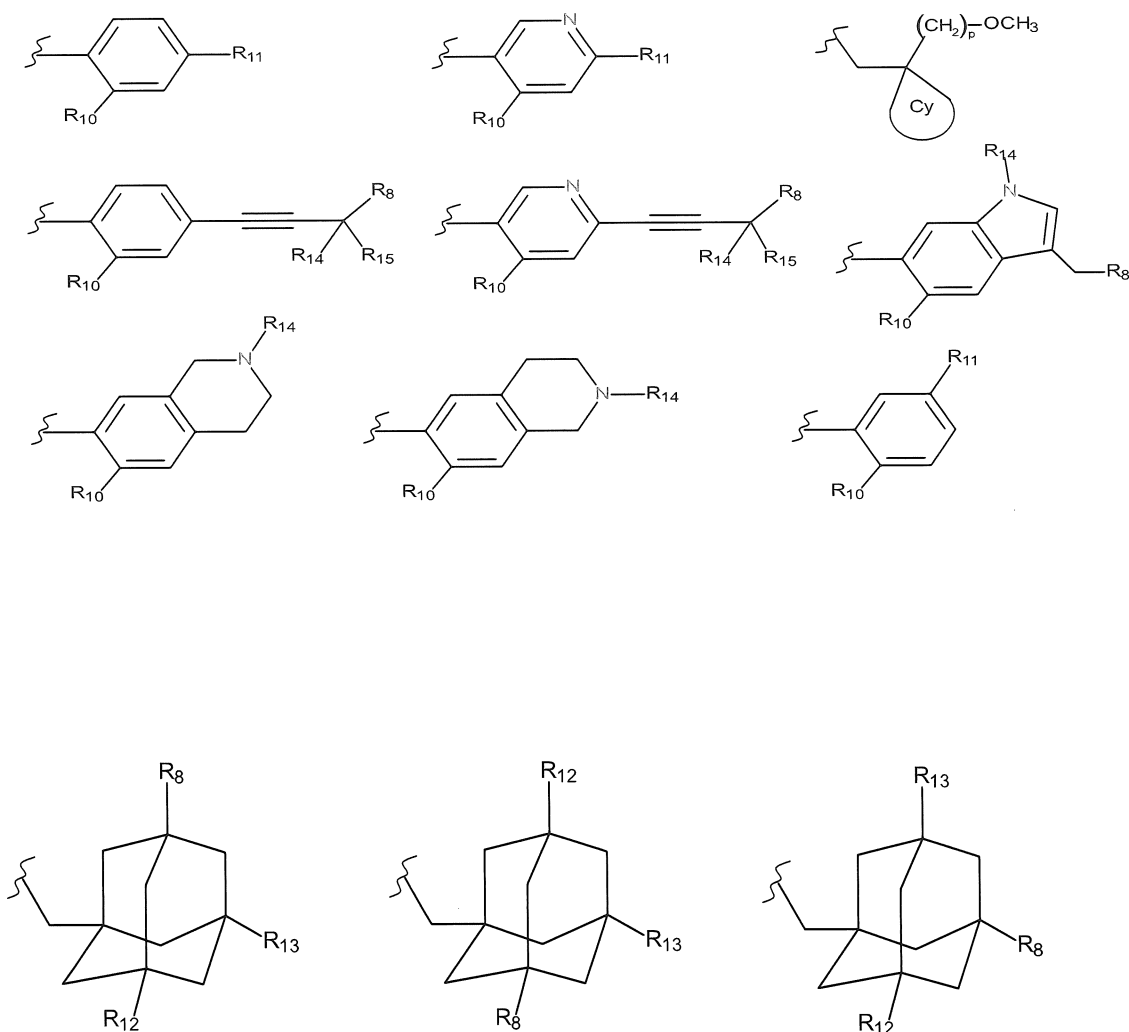
C_3 - C_6 heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm hydroxyl;

C_3 - C_6 cycloalkylen- Y_2-R_7 ;

nhóm C_3 - C_6 heteroxycloalkylen- Y_2-R_7 ,

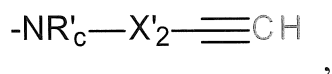
nhóm heteroarylen- R_7 được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

- ♦ R_7 là nhóm được chọn từ: nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; $(C_3$ - $C_6)$ cycloalkylen- R_8 ; hoặc:



trong đó Cy là C₃-C₈cycloalkyl,

- ♦ R₈ là nhóm được chọn từ: hydro; C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -NR'_aR'_b; -NR'_a-CO-OR'_c; -NR'_a-CO-R'_c; -N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-R'_c; -NH-X'₂-N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-X'₂-NR'_aR'_b, -X'₂-NR'_aR'_b, -NR'_c-X'₂-N₃ và :

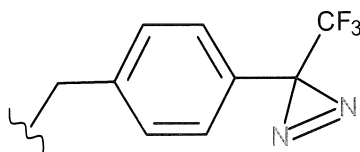


- ♦ R₉ là nhóm được chọn từ C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, triflometyl, hydroxyl, halogen, C₁-C₆alkoxy,
- ♦ R₁₀ là nhóm được chọn từ hydro, flo, clo, brom, -CF₃ và metyl,
- ♦ R₁₁ là nhóm được chọn từ hydro, halogen, C₁-C₃alkylen-R₈, -O-C₁-C₃alkylen-R₈, -CO-NR_hR_i và -CH=CH-C₁-C₄alkylen-NR_hR_i, -CH=CH-CHO, C₃-

C_8 cycloalkylen- CH_2 - R_8 , C_3 - C_8 heteroxycloalkylen- CH_2 - R_8 ,

- ◆ R_{12} và R_{13} , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl,
- ◆ R_{14} và R_{15} , độc lập với nhau, là hydro hoặc nhóm methyl, hoặc R_{14} và R_{15} với nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành cyclohexyl,
- ◆ R_h và R_i , độc lập với nhau, là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,
- ◆ X_1 là nhóm C_1 - C_4 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ triflometyl, hydroxyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy,
- ◆ X_2 là nhóm C_1 - C_6 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ triflometyl, hydroxyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy,
- ◆ X'_2 là C_1 - C_6 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh,
- ◆ R'_a và R'_b độc lập với nhau, là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycloalkyl; - SO_2 -phenyl trong đó phenyl có thể được thể bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy; C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- ; C_1 - C_6 alkylen- $COOH$; C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alkylen- $NR'_dR'_e$; C_1 - C_6 alkylen- $N^+R'_dR'_eR'_f$; C_1 - C_6 alkylen- O - C_1 - C_6 alkylen- OH ; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thể bằng nhóm hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy;

nhóm:



hoặc R'_a và R'_b với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_3 ,

hoặc R'_a , R'_b và R'_c với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 - C_8 heteroxycloalkyl được bắc cầu,

- ◆ R'_c , R'_d , R'_e , R'_f , độc lập với nhau, là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng

hoặc phân nhánh,

hoặc R'_d và R'_e với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_4 ,

hoặc R'_d , R'_e và R'_f với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 - C_8 heteroxycycloalkyl được bắc cầu,

- ◆ Y_1 là C_1 - C_4 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh,
- ◆ Y_2 là liên kết, -O-, -O-CH₂-, -O-CO-, -O-SO₂-, -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CO-, -CH₂-SO₂-, -C₂H₅-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH₂-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-, -SO₂-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-,
- ◆ $m=0, 1$ hoặc 2 ,
- ◆ $p=1, 2, 3$ hoặc 4 ,
- ◆ B_1, B_2, B_3 và B_4 , độc lập với nhau, là nhóm C_3 - C_8 heteroxycycloalkyl, mà nhóm này có thể: (i) là nhóm một vòng hoặc hai vòng, trong đó nhóm hai vòng bao gồm hệ vòng được dung hợp, được bắc cầu hoặc hệ vòng spiro, (ii) có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, (iii) được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ: flo, brom, clo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hydroxyl, -NH₂, oxo hoặc piperidiny,

cũng được hiểu rằng:

- "aryl" nghĩa là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" nghĩa là nhóm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ bao gồm từ 5 đến 10 cạnh vòng, có ít nhất một gốc thơm và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn),
- "xycycloalkyl" nghĩa là nhóm vòng cacbon, không thơm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ chứa từ 3 đến 10 cạnh vòng, mà có thể bao gồm các hệ vòng dung hợp, được bắc cầu hoặc hệ vòng spiro,
- "heteroxycycloalkyl" nghĩa là nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng bất kỳ, bao gồm từ 3 đến 10 cạnh vòng, và chứa từ một đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ, được hiểu là nhóm hai

vòng có thể là loại được dung hợp hoặc loại spiro,

- heteroarylen, xycloalkylen, heteroxycloalkylen nghĩa là heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl hóa trị hai,

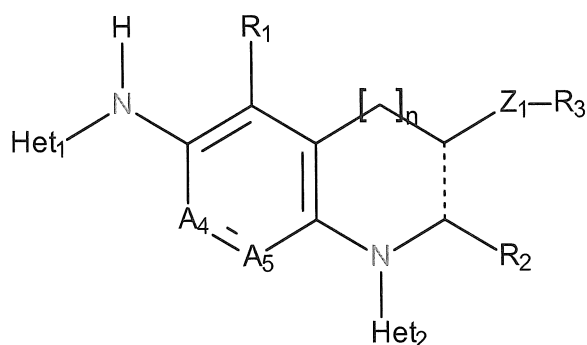
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dụng.

Trong số các axit được dụng, có thể đề cập đến là, nhưng không bị giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit phosphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit suxinic, axit glutaric, axit fumaric, axit tartric, axit maleic, axit xitric, axit ascorbic, axit oxalic, axit metansulphonic và axit camphoric.

Trong số các bazơ được dụng, có thể được đề cập đến là, nhưng không bị giới hạn ở, natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin và *tert*-butylamin.

Các phương án được liệt kê khác (E) theo sáng chế được mô tả ở đây. Nhận thấy rằng các dấu hiệu nêu cụ thể trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu cụ thể khác để tạo ra các phương án khác theo sáng chế.

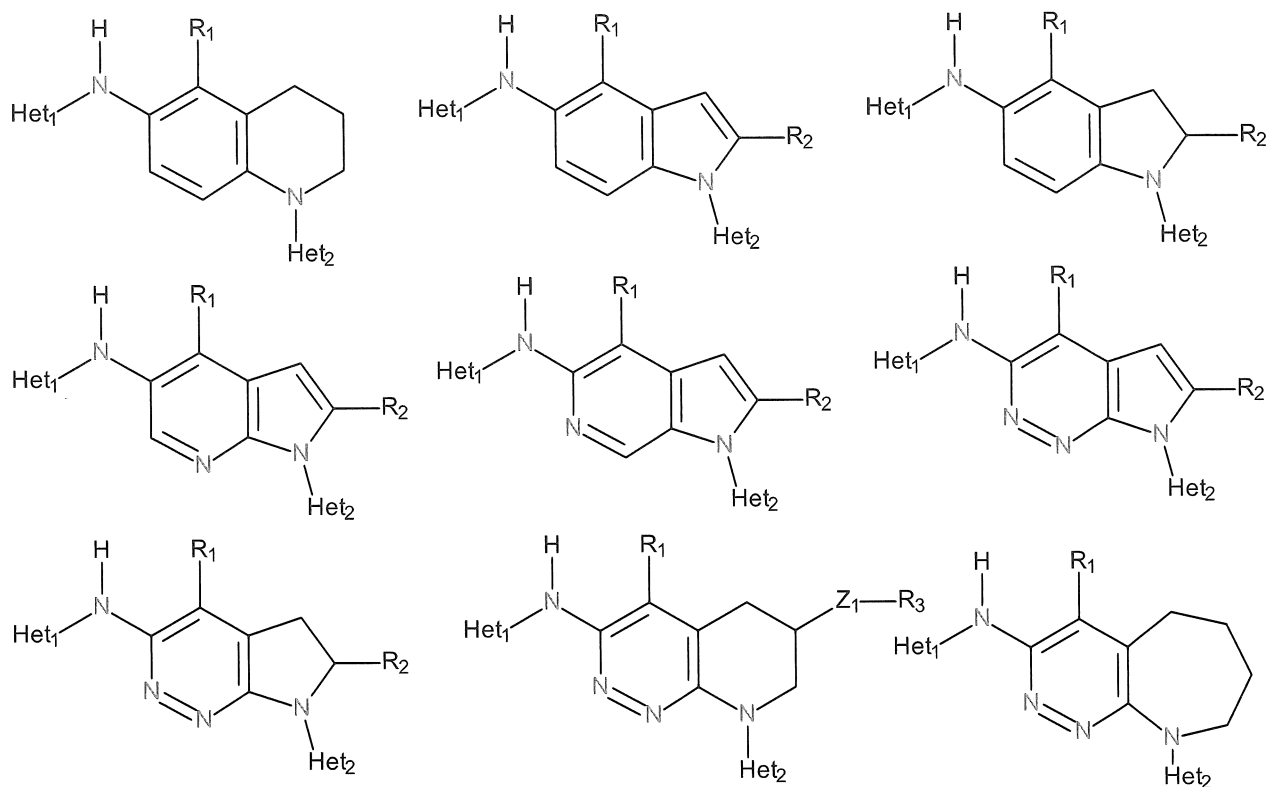
E2. Hợp chất theo phương án E1, mà là hợp chất có công thức (IA):



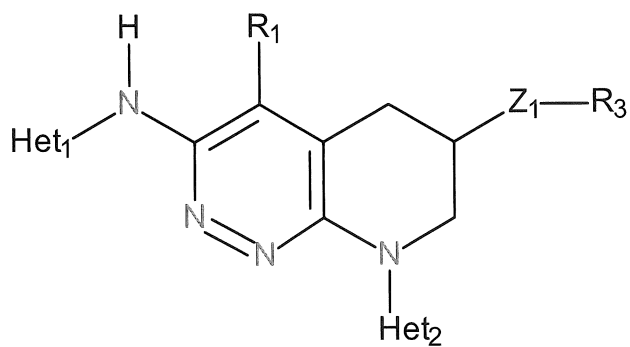
E3. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2 trong đó Z₁ là -NH- hoặc -O-.

E4. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E3 trong đó R₃ là -X₁-NR_aR_b, tốt hơn là nhóm -C₂H₅-NH-CH₃.

E5. Hợp chất theo phương án E1 hoặc E2, mà được chọn từ:

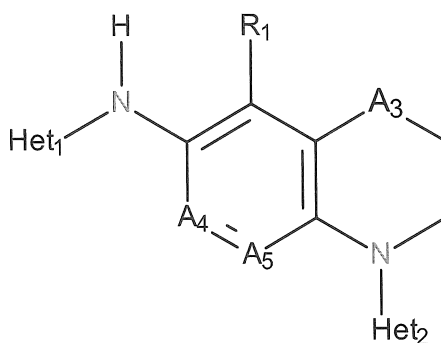


E6. Hợp chất theo phương án E5, mà là hợp chất có công thức (IB):



E7. Hợp chất theo phương án E6 trong đó Z_1 là liên kết và R_3 là nguyên tử hydro.

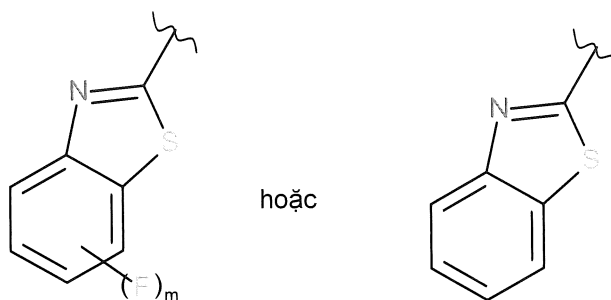
E8. Hợp chất theo phương án E1, mà là hợp chất có công thức (IC):



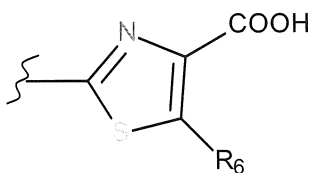
trong đó A₃ là nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh.

E9. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E8 trong đó R₁ là nguyên tử hydro, methyl hoặc nhóm xyclopropyl, tốt hơn là methyl.

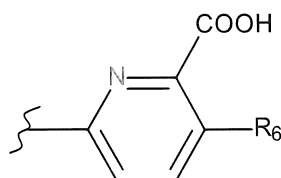
E10. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E9 trong đó Het₁ là:



E11. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E10 trong đó Het₂ là:

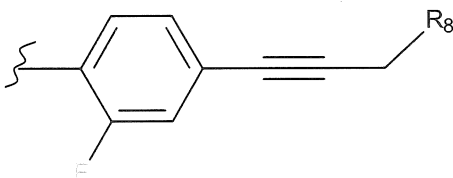


E12. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E10 trong đó Het₂ là:

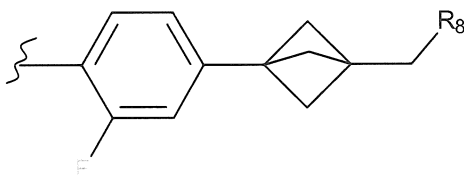


E13. Hợp chất theo phương án E11 trong đó R_6 là nhóm $-X_2-O-R_7$ trong đó X_2 là nhóm propylen.

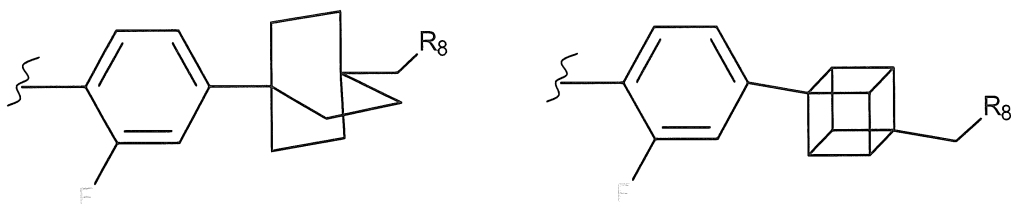
E14. Hợp chất theo phương án E13 trong đó R_7 là nhóm sau đây:



E15. Hợp chất theo phương án E13 trong đó R_7 là nhóm sau đây:



E16. Hợp chất theo phương án E13 trong đó R_7 là nhóm sau đây:

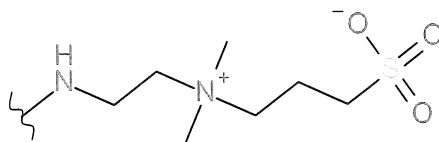


E17. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E14 đến E16 trong đó R_8 là $NR'_aR'_b$.

E18. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E14 đến E16 trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, diisobutylamino, methylamino, etylamino, etyl(methyl)amino, 4-methyl-piperazin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, 1-piperidyl, 4-morpholinyl, 4,4-diflopiperidin-1-yl, 3,3-diflopiperidin-1-yl, 3-hydroxy-1-piperidyl, (1*S*,5*R*)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl, 4-(1-piperidyl)-1-piperidyl, 3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl, (1*S*,5*R*)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl, 2-(dimethylamino)ethylamino, 3-piperazin-1-yl, (3*R*,5*S*)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl, (but-3-yn-1-yl)amino, (but-3-yn-1-yl)(methyl)amino, (3-azidopropyl)amino, (3-azidopropyl)(methyl)amino (3-aminopropyl)amino, (pent-4-yn-1-yl)amino, methyl(pent-

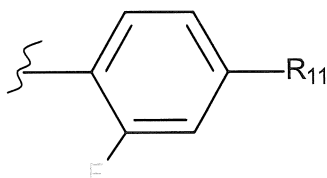
4-yn-1-yl)amino, (prop-2-yn-1-yl)amino, (hex-5-yn-1-yl)amino, 3-[(hex-5-yn-1-yl)(metyl)amino, (4-azidobutyl)amino, (4-azidobutyl)(metyl)amino, [2-(2-hydroxyetoxy)etyl](metyl)amino,

và:



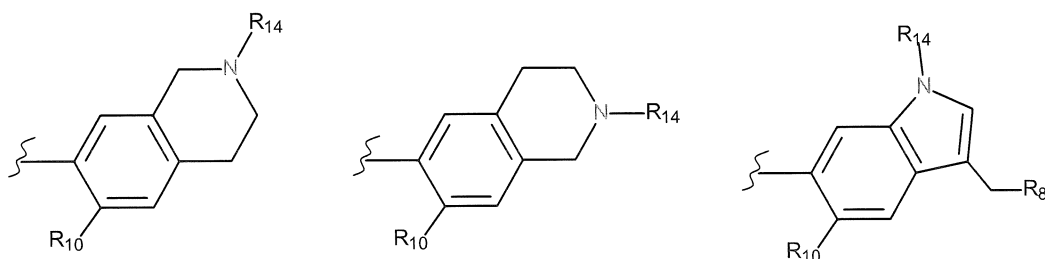
E19. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E14 đến E16 trong đó R₈ là nhóm được chọn từ: bis[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, amino, [(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, [(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, axetyl(metyl)amino, 3-hydroxypropylamino.

E20. Hợp chất theo phương án E13 trong đó R₇ là:

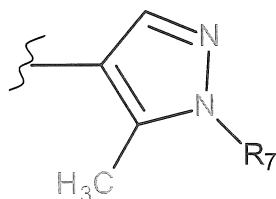


trong đó R₁₁ được chọn từ 3-(dimetylamino)propyl, 3-(metylamino)propyl, aminometyl, 2-(dimetylamino)etyl, 4-(dimetylamino)butyl, 2-(metylamino)etyl, 4-(metylamino)butyl, 3-(azetidin-1-yl)propyl, 3-(4-metylpipezazin-1-yl)propyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 3-morpholinopropyl, 3-(1-piperidyl)propyl, 3-[(1*R*,5*S*)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl và 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)propyl.

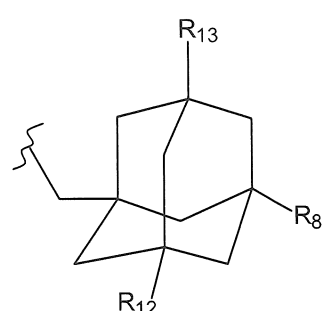
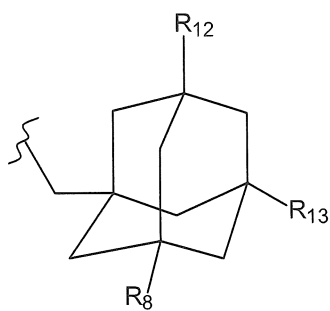
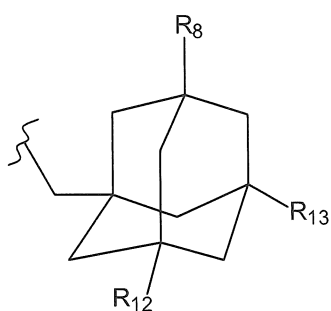
E21. Hợp chất theo phương án E13 trong đó R₇ là nhóm được chọn từ:



E22. Hợp chất theo phương án E12 trong đó R_6 là:

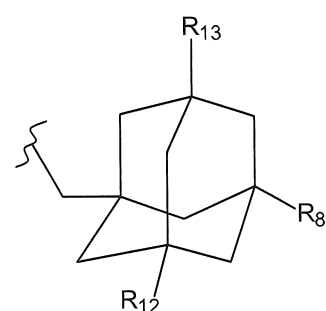
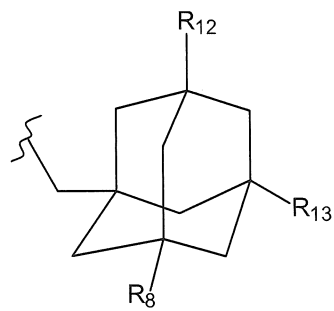
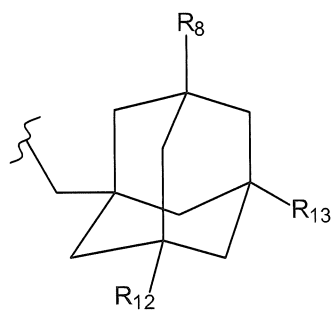


E23. Hợp chất theo phương án E22 trong đó R_7 là nhóm được chọn từ:

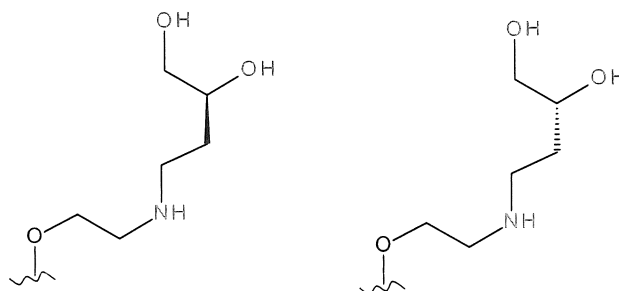


trong đó R_8 là $-O-X'_2-NR'_aR'_b$ hoặc $-X'_2-NR'_aR'_b$.

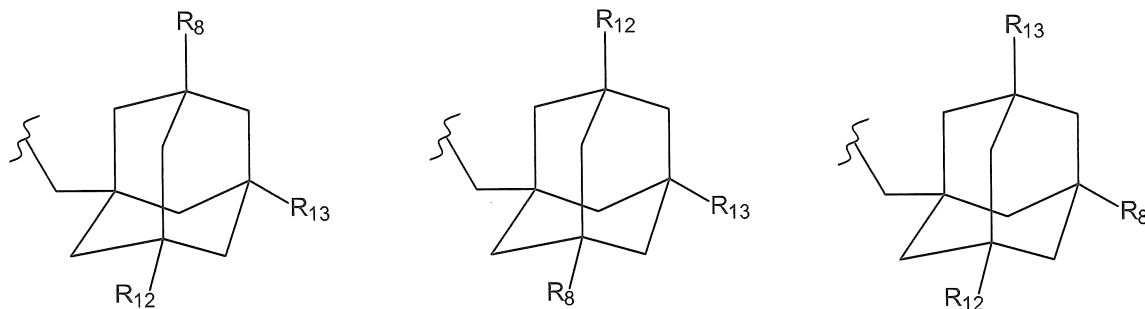
E24. Hợp chất theo phương án E22 trong đó R_7 là nhóm được chọn từ :



trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: hydro, 2-(metylamino)etoxy, 2-(dimetylamino)etoxy, 2-[(2-sulfoetyl)amino]etoxy, 2-[metyl(2-sulfoetyl)amino]etoxy, 4-metylpiperazin-1-yl và:



E25. Hợp chất theo phương án E22 trong đó R_7 là nhóm được chọn từ :



trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: 2-pyrrolidin-1-yletoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy, 2-[[3*R*]-3,4-dihydroxybutyl]-metyl-amino]etoxy, 2-(4-hydroxybutylamino)etoxy, 2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy, 2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy, 2-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]etoxy, 2-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl-amino]etoxy, 2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy, 2-(3-hydroxypropylamino)etoxy, 2-[bis(4-hydroxybutyl)amino]etoxy, 2-morpholinoetoxy, 2-(1-piperidyl)etoxy, 2-piperazin-1-yletoxy, 2-(azepan-1-yl)etoxy, 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)etoxy, 2-[(4-hydroxyphenyl)metyl-amino]etoxy, 2-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]etoxy, 2-[3-metoxypropyl(metyl)amino]etoxy, 2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 3-(dimetyl-amino)propyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 3-morpholinopropyl, 3-(3-hydroxypropylamino)propyl, 3-(4-hydroxybutylamino)propyl, 3-[[3*S*]-3,4-dihydroxybutyl]amino]propyl, 3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]propyl, 3-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]propyl, 3-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]propyl, 3-[3-bis(3-hydroxypropyl)amino]propyl, 3-piperazin-1-ylpropyl.

E26. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án E1, E2 và E6 trong đó R_3 là $-X_1-PO(OH)_2$, $-X_1-SO_2(OH)$, $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$, trong đó R_a hoặc R_b , hoặc cả hai gốc, là nhóm được chọn từ C_1-C_6 alkylen- SO_2OH , C_1-C_6 alkylen- SO_2O^- và C_1-C_6 alkylen- $PO(OH)_2$.

E27. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án E1, E2 và E6 trong đó R_8 là $-NR'_aR'_b$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$, trong đó R'_a và R'_b , hoặc cả hai gốc, là nhóm được chọn từ C_1-C_6 alkylen- SO_2OH và C_1-C_6 alkylen- $PO(OH)_2$.

E28. Hợp chất theo phương án E1 được chọn từ nhóm sau đây:

- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)but-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 5-(3-{4-[3-(azetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(3,3-diflopiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)prop-1-

ynyl] phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,

- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1*S*,5*R*)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-piperazin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetyl piperazin-1-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dietyl amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diisopropyl amino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[2-(dimetyl amino)etyl amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6-[2-(metyl amino)etoxy]-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimetyl amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1*S*,5*R*)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-metyl-3-(metyl amino)but-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,

- Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(prop-2-ynylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-[1-(3-[2-(dimethylamino)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-[1-(3,5-dimetyl-7-[2-(metylamino)etoxy]adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-5-(3-{4-[3-(etylamino)-3-metylbut-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- Axit 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylic,

các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng.

E29. Hợp chất theo phương án E1 được chọn từ nhóm sau đây:

- Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-[1-(3-[2-(dimethylamino)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[3,5-dimetyl-7-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-

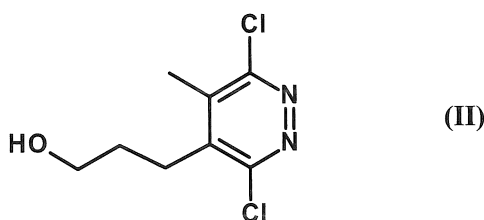
- c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-(1-{[3-(2-{[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-dimethyladamantan-1-yl]methyl}-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-(1-{[3-(2-{[(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-dimethyladamantan-1-yl]methyl}-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[2-hydroxyethyl(methyl)amino]etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(methyl)amino]etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]-methyl-amino]etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimethyl-7-(2-piperazin-1-yletoxy)-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-[1-(3,5-dimethyl-7-[2-(methylamino)etoxy]adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-

- c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimethyl-7-[2-(1-piperidyl)etoxy]-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- Axit 3-[1-[[3-[2-(azepan-1-yl)etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimethyl-7-(2-morpholinoetoxy)-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[3-metoxypropyl(methyl)amino]etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[2-(2-hydroxyetoxy)ethylamino]etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino]etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]amino]etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hydroxyethyl)amino]etoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy]-5,7-dimethyl-

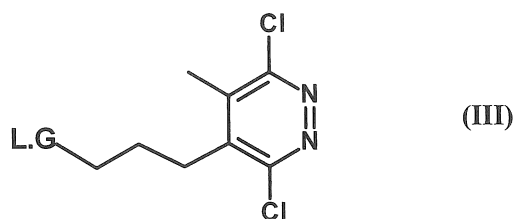
- 1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(4-hydroxybutyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-{1-[(3,5-dimetyl-7-{2-[(2-sulfoetyl)amino]etoxy}adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[(4-hydroxyphenyl)metyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
 - Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimetyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[[3*S*]-3,4-dihydroxybutyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
 - Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-hydroxypropylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,

các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng.

E30. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo phương án E6, trong đó quy trình này được đặc trưng bởi hợp chất có công thức (II) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu:

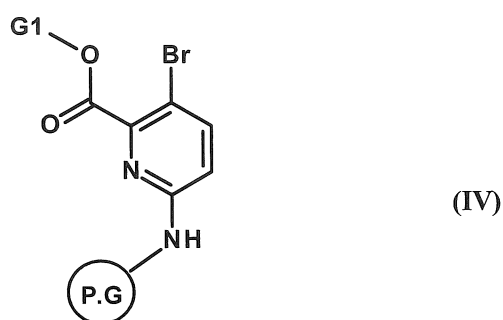


trong đó hợp chất có công thức (II) được qua quá trình kết hợp nhóm rời (tốt hơn là sử dụng quá trình iốt hoá) để thu được các hợp chất có công thức (III):



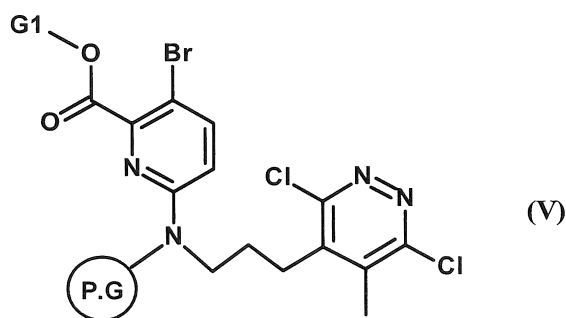
trong đó L.G là nhóm rời (tốt hơn là nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là iốt),

trong đó hợp chất có công thức (III) còn được cho qua phản ứng ghép cặp, trong môi trường nước hoặc hữu cơ (tốt hơn là axeton), trong sự có mặt của bazơ (tốt hơn là xesi cacbonat), với hợp chất có công thức (IV):

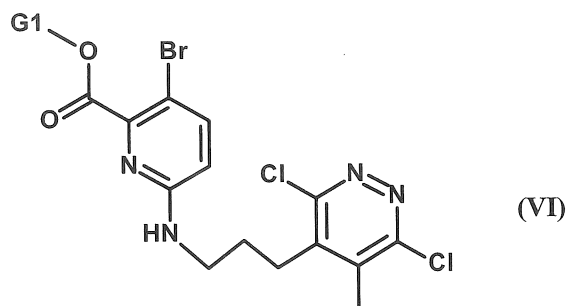


trong đó G1 là nhóm C₁-C₆alkyl hoặc nhóm (4-metoxiphenyl)metyl và P.G là nhóm bảo vệ (tốt hơn là nhóm *tert*-butoxycarbonyl),

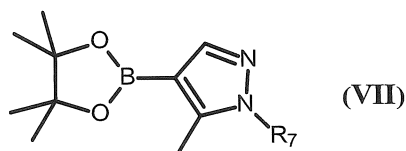
tạo ra hợp chất có công thức (V):



trong đó nhóm amino của hợp chất có công thức (V) được khử bảo vệ (tốt hơn là sử dụng 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol) để thu được hợp chất có công thức (VI):

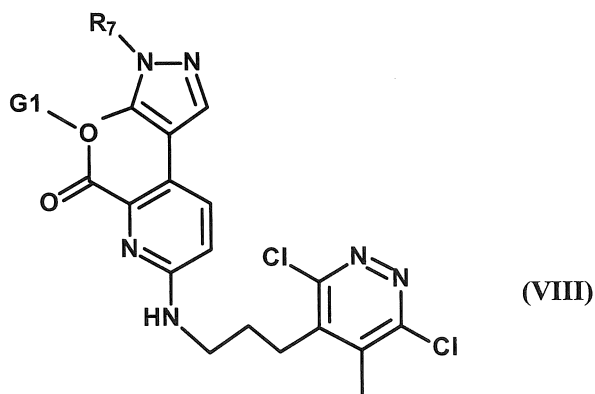


trong đó hợp chất có công thức (VI) được cho qua phản ứng ghép cặp Suzuki, trong môi trường nước hoặc hữu cơ, trong sự có mặt của phức hợp phosphin paladi (tốt hơn là $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$), của bazơ (tốt hơn là Cs_2CO_3) và của hợp chất có công thức (VII):

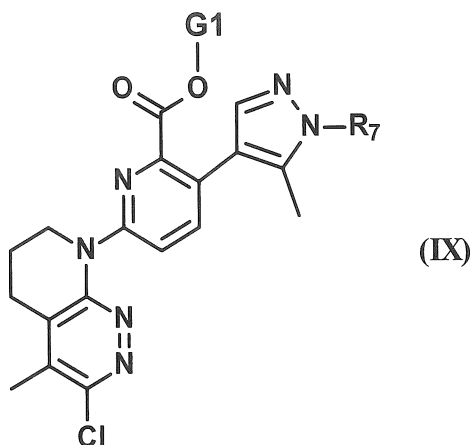


trong đó R_7 là như được xác định trong công thức (I),

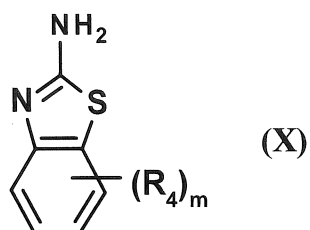
để thu được hợp chất có công thức (VIII):



trong đó hợp chất có công thức (VIII) còn được cho qua phản ứng ghép cặp Buchwald nội phân tử, trong môi trường nước hoặc hữu cơ, trong sự có mặt của phức hợp phosphin paladi (tốt hơn là $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$) và ít nhất một bazơ (tốt hơn là Cs_2CO_3 và DIPEA) để thu được hợp chất có công thức (IX):

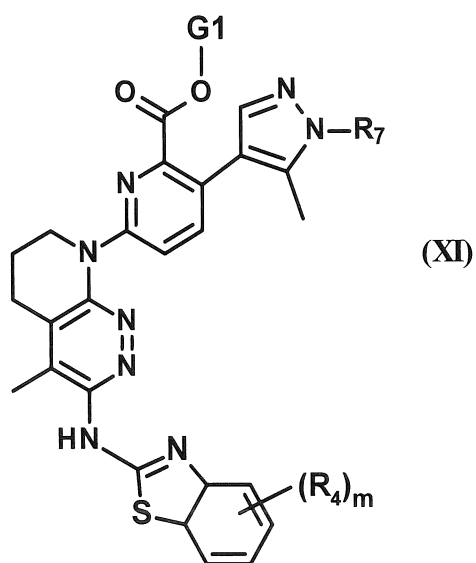


trong đó hợp chất có công thức (IX) được cho qua phản ứng Buchwald, trong môi trường nước hoặc hữu cơ, trong sự có mặt của chất xúc tác paladi (tốt hơn là Pd₂(dba)₃), của bazơ (tốt hơn là DIPEA), của phosphin (tốt hơn là Xantphos) và của hợp chất có công thức (X):



trong đó R₄ và m là như được xác định trong công thức (I),

để thu được hợp chất có công thức (XI):

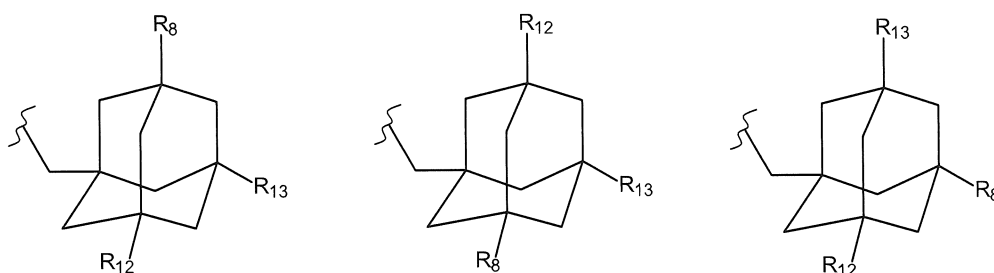


chức este mà của hợp chất có công thức (XI) được thủy phân (tốt hơn là sử dụng $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ hoặc TFA) để thu được hợp chất có công thức (I),

trong đó hợp chất có công thức (I) có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

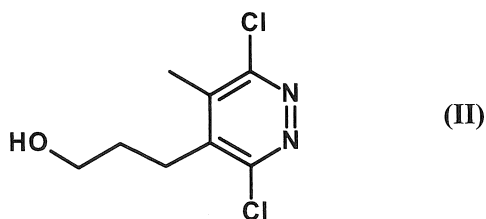
cần hiểu rằng, tại thời điểm bất kỳ được coi là thích hợp trong thời gian diễn ra quy trình được mô tả trên đây, các nhóm hydroxy, amino, carboxylic và phosphono của các chất phản ứng và các chất trung gian của quá trình tổng hợp có thể được bảo vệ và sau đó được khử bảo vệ theo các yêu cầu của quá trình tổng hợp.

E31. Quy trình theo phương án E30 trong đó nhóm R_7 được chọn từ:

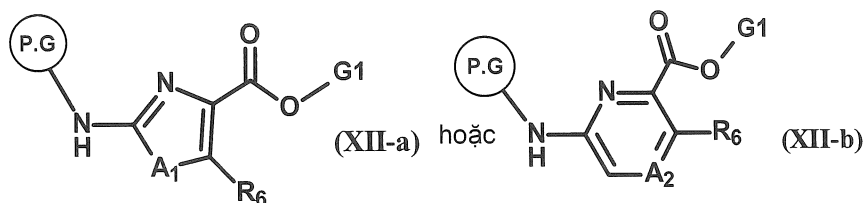


trong đó R_8 , R_{12} và R_{13} là như được xác định trong công thức (I).

E32. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo phương án E6, trong đó quy trình này được đặc trưng bởi hợp chất có công thức (II) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu:

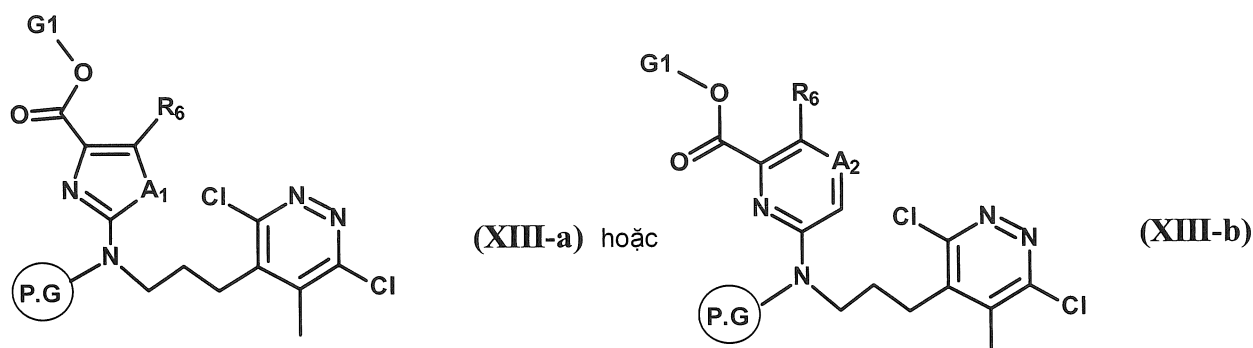


trong đó hợp chất có công thức (II) được cho qua phản ứng Mitsunobu trong sự có mặt của triphenylphosphin trong toluen, chất phản ứng ghép cặp thích hợp (tốt hơn là di-*tert*-butylazodicarboxylat) và của hợp chất có công thức (XII-a) hoặc (XII-b):

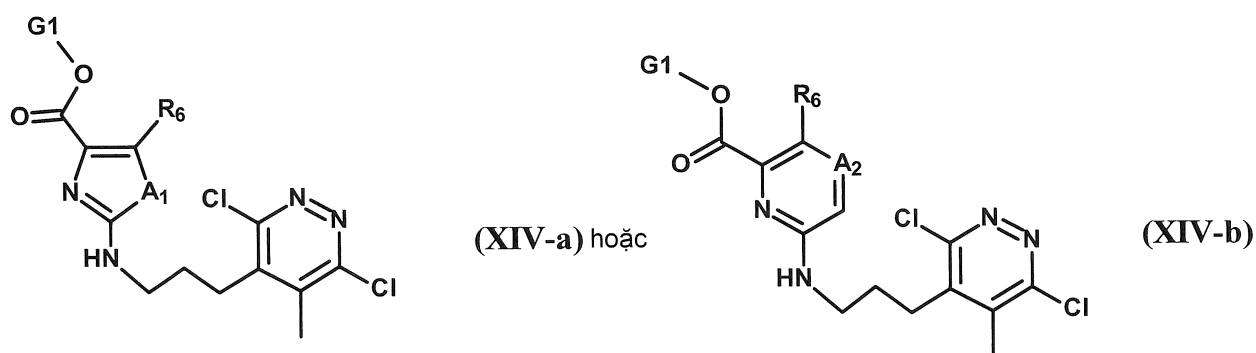


trong đó A_1 , A_2 và R_6 là như được xác định trong công thức (I), G_1 là nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc nhóm (4-metoxypheyl)metyl và (P.G) là nhóm bảo vệ (tốt hơn là nhóm *tert*-butoxycarbonyl),

để thu được hợp chất có công thức (XIII-a) hoặc (XIII-b):



trong đó nhóm amino của hợp chất có công thức (XIII-a) hoặc (XIII-b) còn được khử bảo vệ thêm để thu được hợp chất có công thức (XIV-a) hoặc (XIV-b):

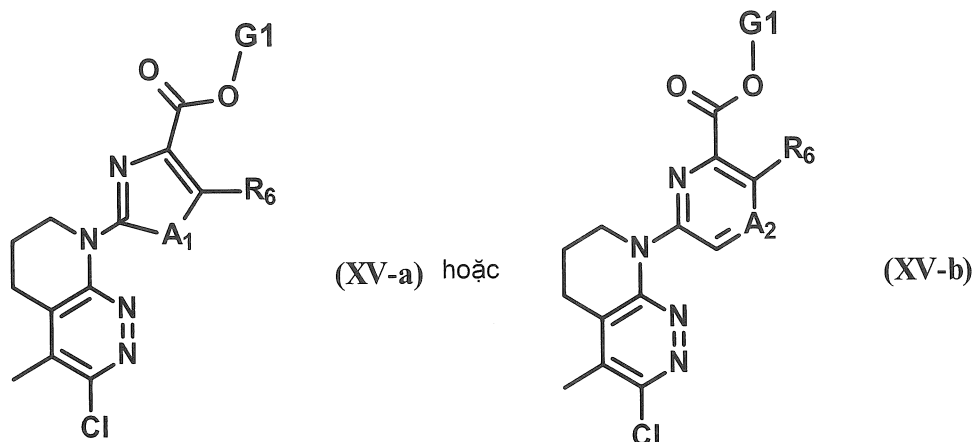


(i) trong đó hợp chất có công thức (XIV-a) còn được cho qua phản ứng ghép cặp nội phân tử, trong môi trường nước hoặc hữu cơ, trong sự có mặt của bazơ (tốt hơn là Cs_2CO_3) để thu được hợp chất có công thức (XV-a),

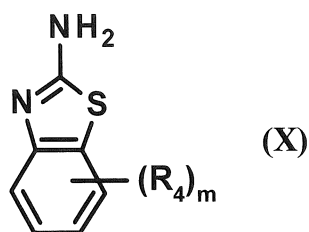
hoặc

(ii) trong đó hợp chất có công thức (XIV-b) còn được tiến hành phản ứng ghép cặp Buchwald nội phân tử, trong môi trường nước hoặc hữu cơ, trong sự có mặt của phức

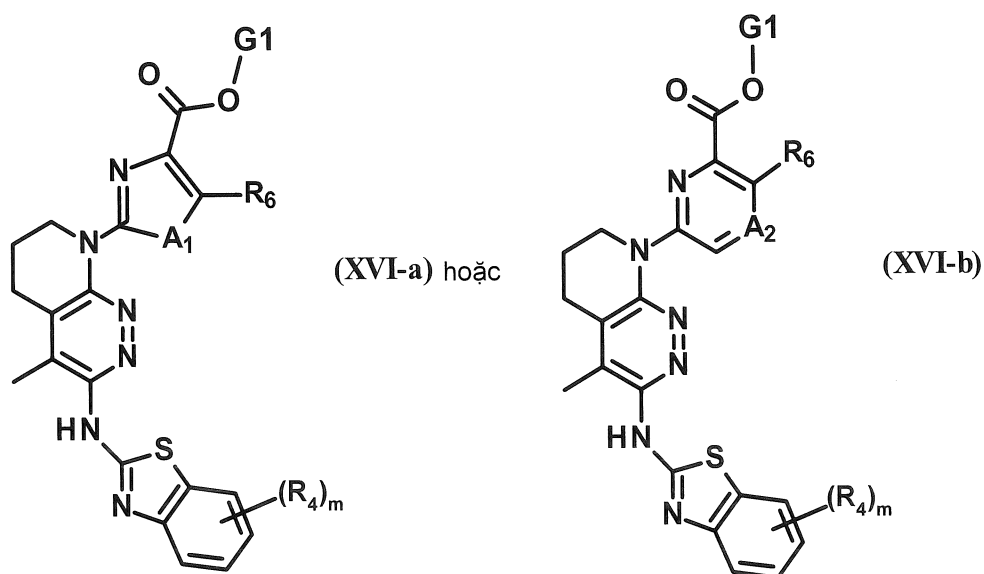
hợp phosphin paladi (tốt hơn là $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$) và ít nhất một bazơ (tốt hơn là Cs_2CO_3 và DIPEA) để thu được hợp chất có công thức (XV-b),



trong đó hợp chất có công thức (XV-a) hoặc (XV-b) được cho qua phản ứng Buchwald, trong môi trường nước hoặc hữu cơ, trong sự có mặt của chất xúc tác paladi (tốt hơn là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), của bazơ (tốt hơn là DIPEA), của phosphin (tốt hơn là Xantphos) và của hợp chất có công thức (X):



để thu được hợp chất có công thức (XVI-a) hoặc (XVI-b):

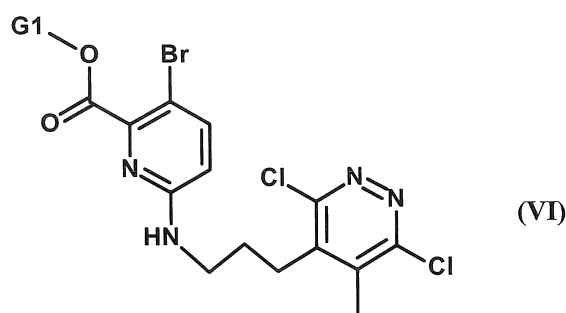


chức este mà của hợp chất có công thức (XVI-a) hoặc (XVI-b) được thủy phân (tốt hơn là sử dụng $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ hoặc với TFA) để thu được hợp chất có công thức (I),

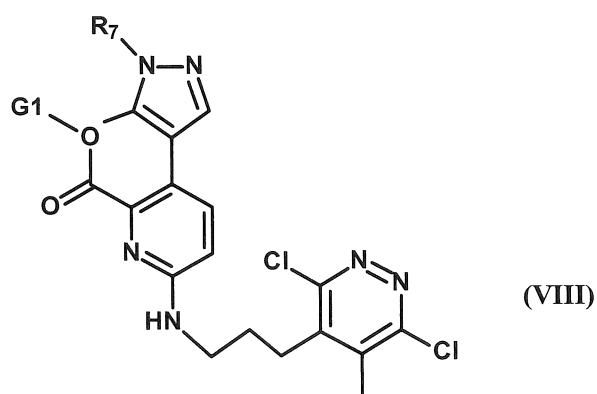
trong đó hợp chất có công thức (I) có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

cần hiểu rằng, tại thời điểm bất kỳ được coi là thích hợp trong thời gian diễn ra quy trình được mô tả trên đây, các nhóm hydroxy, amino, carboxylic và phosphono của các chất phản ứng và các chất trung gian của quá trình tổng hợp có thể được bảo vệ và sau đó được khử bảo vệ theo các yêu cầu của quá trình tổng hợp.

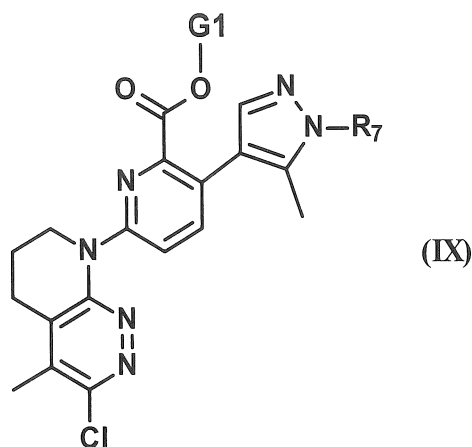
E33. Chất trung gian của quá trình tổng hợp theo phương án E30 hoặc E31 được chọn trong nhóm sau đây:



;

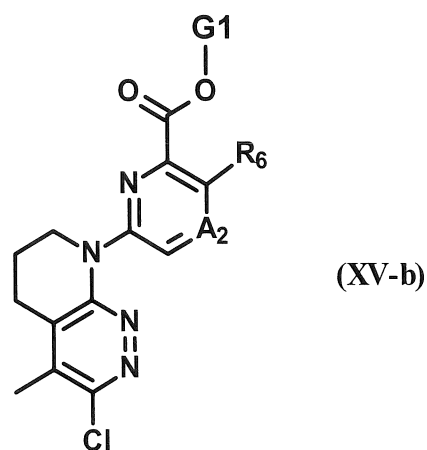
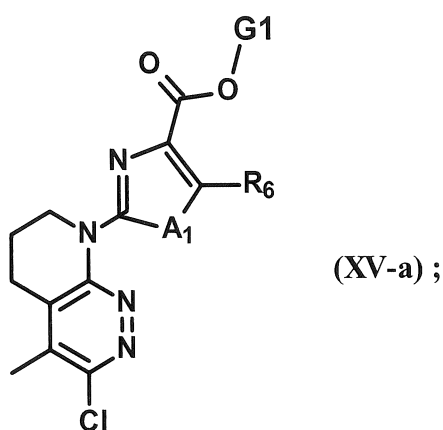
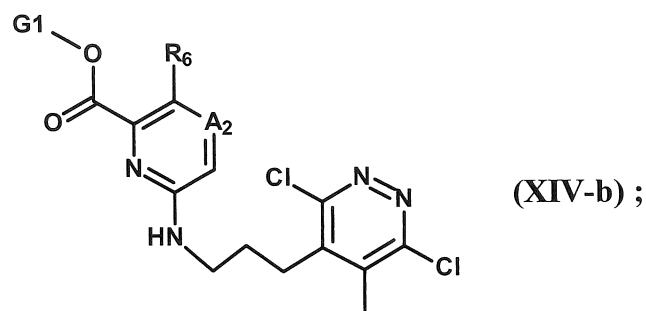
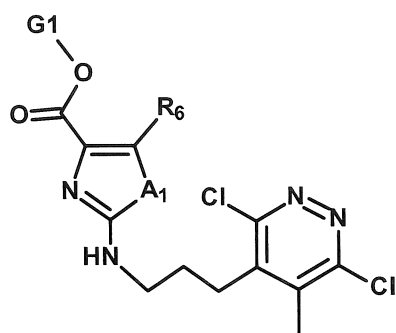


;



trong đó R₇ là như được xác định trong công thức (I) và G1 là nhóm C₁-C₆alkyl, tốt hơn là nhóm methyl, hoặc nhóm (4-metoxypheyl)methyl.

E34. Chất trung gian của quá trình tổng hợp theo phương án E32 được chọn trong nhóm sau đây:

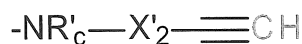


trong đó R₆ là như được xác định trong công thức (I) và G1 là nhóm C₁-C₆alkyl, tốt hơn là nhóm methyl, hoặc nhóm (4-metoxypheyl)methyl.

E35. Hợp chất theo phương án E1 trong đó R₄ là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc brom,

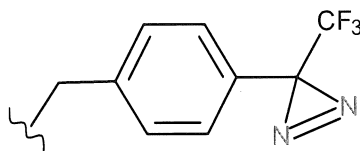
metyl hoặc nhóm metoxy.

E36. Hợp chất theo phương án E1 trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: hydro; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, $-NR'_aR'_b$; $-NR'_a-CO-OR'_c$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-OR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-O-X'_2-NR'_aR'_b$, $-NR'_c-X'_2-N_3$ và :



E37. Hợp chất theo phương án E1 trong đó R'_a và R'_b độc lập với nhau, là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycloalkyl; $-SO_2$ -phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl; C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- ; C_1 - C_6 alkylen- $COOH$; C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alkylen- $NR'_dR'_e$; C_1 - C_6 alkylen- $N^+R'_dR'_eR'_f$; C_1 - C_6 alkylen- $O-C_1$ - C_6 alkylen- OH ; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkoxy;

nhóm:



hoặc R'_a và R'_b với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_3 ,

hoặc R'_a , R'_b và R'_c với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 - C_8 heteroxycloalkyl được bắc cầu.

E38. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E1 đến E27 trong đó $m=1$.

Nghiên cứu về tính chất dược lý của các hợp chất theo sáng chế cho thấy rằng chúng có các tính chất thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình. Khả năng tái kích hoạt quá trình chết tế bào theo chương trình ở các tế bào là mục đích trị liệu chính trong điều trị các bệnh ung thư và các bệnh miễn dịch và tự miễn. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế sẽ hữu dụng trong điều trị các bệnh ung thư kháng hóa trị hoặc xạ trị.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự dư thừa hoặc hoạt tính không được điều hòa của các tiểu cầu, đặc biệt là các tình trạng thúc đẩy và gây bệnh huyết khối.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ ‘điều trị’, ‘việc điều trị’ hoặc ‘sự điều trị’ bệnh hoặc rối loạn bất kỳ, theo một phương án, để chỉ sự cải thiện bệnh hoặc rối loạn (*tức là*, làm chậm hoặc làm ngừng hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của nó). Theo phương án khác, ‘điều trị’, ‘việc điều trị’ hoặc ‘sự điều trị’ để chỉ sự thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất một thông số thể chất bao gồm cả các thông số mà không thể nhận thấy được bởi bệnh nhân. Theo phương án khác nữa, ‘điều trị’, ‘việc điều trị’ hoặc ‘sự điều trị’ để chỉ sự điều biến bệnh hoặc rối loạn, về thể chất (ví dụ, làm ổn định triệu chứng nhận thấy được), về sinh lý, (ví dụ, làm ổn định thông số thể chất), hoặc cả hai.

Trong số các điều trị bệnh ung thư được dự tính, có thể đề cập đến, mà không ngụ ý sự giới hạn bất kỳ nào, sự điều trị các bệnh ác tính huyết học và các khối u rắn. Các bệnh ác tính huyết học bao gồm bệnh u tủy, đặc biệt là bệnh đa u tủy, u lympho, đặc biệt là u lympho không phải Hodgkin (NHL) và đặc biệt hơn là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), và bệnh bạch cầu, đặc biệt là bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tế bào B (B-ALL) và bệnh bạch cầu dòng tủy cấp (AML). Các khối u rắn bao gồm bệnh ung thư bàng quang, não, vú, tử cung, thực quản và gan, ung thư trực kết tràng, ung thư thận, u melanin, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tụy và ung thư phổi, đặc biệt là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ.

Cụ thể, T-ALL là kết quả từ sự biến đổi bệnh bạch cầu của các tiền chất tế bào tuyến ức và sự bất giữ của nó tại các giai đoạn cụ thể của sự biệt hóa. Mặc dù có những hiểu biết sâu rộng và gần đây về cơ chế phân tử và tế bào chịu trách nhiệm đối với sự khởi phát và sự tiến triển của bệnh T-ALL, hiểu biết này chưa được chuyển thành các liệu pháp được hướng đích một cách hiệu quả. Các điều trị lâm sàng gần đây bao gồm hóa trị liệu liên kết với hoặc không liên kết với sự ghép tế bào gốc tạo máu với tỉ lệ sống sót tương ứng còn lại khoảng 50 và 70% ở các trường hợp người trưởng thành và trẻ

em. Cả ở các trường hợp trẻ em và người trưởng thành, sự tái phát thể hiện sự tiên lượng rất kém, thúc đẩy nhu cầu khám phá các tùy chọn trị liệu mới (Passaro *et al.*, *Immunol. Rev.* 2016 May;271(1):156-72). Đã được chứng minh rằng các chất ức chế Bcl-2/Bcl-xL kép, như ABT-263 và ABT-737, có hoạt tính đầy hứa hẹn ở các mô hình ghép ngoại lai bắt nguồn từ bệnh nhân T-ALL (Van Delft *et al.* *Cancer Cell* 2006;10:389-99; Suryani *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2014;20:4520-31). Các nghiên cứu khác đã báo cáo yêu cầu khác biệt đối với Bcl-xL hoặc Bcl-2 đối với sự sống sót của T-ALL người trưởng so với rất non (nhóm phụ ETP) (Chonghaile *et al.*, *Cancer Discov.* 2014;4:1074-87). Chất ức chế Bcl-xL có chọn lọc A-1331852 được mô tả trước đây cũng đã thể hiện là có hoạt tính in vitro và in vivo ở mô hình ghép ngoại lai dòng tế bào T-ALL trưởng thành Molt-4 (Levenson *et al.*, *Sci. Transl. Med.* 2015 Mar 18;7(279):279ra40). Theo phương án cụ thể, sự ức chế sinh trưởng khối u cũng được quan sát thấy ở mô hình ghép ngoại lai MOLT-4 sau khi điều trị bằng các chất ức chế Bcl-xL theo sáng chế. Các số liệu này hỗ trợ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế trong điều trị bệnh T-ALL.

Trong số các điều trị bệnh tự miễn được dự tính, có thể đề cập đến, không ngụ ý sự giới hạn bất kỳ nào, sự điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) và bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE).

Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I), là thành phần hoạt tính, kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Cụ thể, các dược phẩm này thích hợp để sử dụng làm chất thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình và/hoặc chống tăng sinh, trong điều trị các bệnh ung thư và các bệnh tự miễn và hệ miễn dịch.

Các tá dược thích hợp theo sáng chế bao gồm chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã, chất ổn định hóa, chất bảo quản, chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo ngọt và chất tạo hương vị.

Các ví dụ không giới hạn có thể được đề cập đến là:

- ♦ chất pha loãng là: lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza, glyxerol,

- ♦ chất làm trơn là: silic dioxit, đá talc, axit stearic và các muối magie và canxi của nó, polyetylen glycol,
- ♦ chất kết dính là: magie nhôm silicat, tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và polyvinylpyrrolidon,
- ♦ chất gây rã là: aga, axit alginic và muối natri của nó, các hỗn hợp sủi bọt.

Trong số các dược phẩm theo sáng chế, được đặc biệt ưu tiên là các dược phẩm thích hợp dùng đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, qua mũi, trên da hoặc qua da, trực tràng, qua lưỡi, qua mắt hoặc qua hô hấp, đặc biệt là viên nén, viên trứng, viên nén ngậm dưới lưỡi, viên nang, viên kẹo glossette, viên nang, viên thuốc hình thoi, chế phẩm tiêm được hoặc uống được, sol khí, giọt nhỏ mắt hoặc mũi, viên thuốc đạn, dạng kem, thuốc mỡ, dạng gel dùng trên da.

Các mức liều lượng thực tế của các thành phần hoạt tính trong các dược phẩm theo sáng chế có thể thay đổi sao cho đạt được lượng hoạt chất mà hữu hiệu để đạt được đáp ứng trị liệu mong muốn đối với bệnh nhân, chế phẩm, và phương thức dùng cụ thể mà không gây độc cho bệnh nhân. Các mức liều lượng được chọn sẽ tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể theo sáng chế được sử dụng, đường dùng, thời gian sử dụng, tốc độ bài tiết hoặc chuyển hóa của hợp chất cụ thể đang được sử dụng, tốc độ và phạm vi hấp thụ, thời gian điều trị, các dược chất, hợp chất và/hoặc nguyên liệu khác được sử dụng kết hợp với hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, giới tính, cân nặng, tình trạng bệnh, tình trạng sức khỏe tổng quát và tiền sử y khoa trước đó của bệnh nhân đang được điều trị, và các yếu tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực y khoa.

Liều dùng hàng ngày thích hợp của hợp chất theo sáng chế sẽ phụ thuộc vào các yếu tố được mô tả trên đây và có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 2,5 g mỗi ngày trong một hoặc nhiều lần dùng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất chế phẩm kết hợp của hợp chất có công thức (I) với một chất chống ung thư được chọn từ các chất gây đột biến gen, các chất độc nguyên phân, các chất chống chuyển hóa, các chất ức chế proteasom, các chất ức

chế kinaza và các kháng thể, và cả các dược phẩm chứa các loại kết hợp trên và việc sử dụng chúng để sản xuất thuốc dùng trong điều trị bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp xạ trị trong điều trị bệnh ung thư.

Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được liên kết với các kháng thể đơn dòng. Các thể liên hợp kháng thể dược chất (ADC) là nhóm liệu pháp mới mà được tạo thành bởi việc liên kết hóa học dược chất gây độc tế bào với kháng thể đơn dòng qua cầu nối. Kháng thể đơn dòng của ADC liên kết có chọn lọc với kháng nguyên đích của tế bào (ví dụ tế bào ung thư) và giải phóng dược chất vào trong tế bào. ADC có tiềm năng trị liệu vì chúng kết hợp tính đặc hiệu của kháng thể và tiềm năng gây độc tế bào của dược chất. Tuy nhiên, cho đến nay việc phát triển các ADC làm chất trị liệu có thành công hạn chế do có nhiều yếu tố như là các đặc tính độc không mong muốn, tính hiệu quả thấp và các thông số dược lý kém. Do đó, vẫn cần có các ADC mới mà vượt qua được các vấn đề này và có thể phân phối một cách có chọn lọc Bcl-xL đến các tế bào ung thư đích.

Theo khía cạnh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được liên kết với các mảnh của kháng thể đơn dòng hoặc được liên kết với các protein khung mà có thể có liên quan hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng. Các mảnh kháng thể cần được hiểu là các mảnh Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc hoặc các kháng thể dime mà nói chung có cùng tính đặc hiệu liên kết như kháng thể mà từ đó các mảnh kháng thể này được tạo ra. Theo sáng chế, có thể thu được các mảnh kháng thể theo sáng chế từ các kháng thể bằng các phương pháp như thủy phân bằng các enzym, như pepsin hoặc papain, và/hoặc bằng cách phân cắt các cầu disulfit bằng các quá trình khử hóa học. Theo cách khác, có thể thu được các mảnh kháng thể theo sáng chế bằng các phương pháp tái tổ hợp gen đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng quá trình tổng hợp peptit sử dụng các phương tiện, ví dụ, các thiết bị tổng hợp peptit tự động như các thiết bị được cung cấp bởi công ty Applied Biosystems, v.v..

Các protein khung mà có thể liên quan hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng được hiểu là protein mà chứa hoặc không chứa cuộn globulin miễn dịch và

tạo ra khả năng liên kết tương tự với kháng thể đơn dòng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết cách chọn khung protein. Cụ thể hơn, đã biết rằng, để được chọn, khung như vậy cần có một vài dấu hiệu sau (Skerra, J. *Mol. Recogn.* 2000, 13, 167-187): tính bảo toàn tốt về mặt phát sinh loài, cấu trúc chắc chắn với cấu tạo phân tử ba chiều đã biết rõ (ví dụ, tinh thể học hoặc NMR), kích cỡ nhỏ, không biến đổi hoặc biến đổi sau dịch mã chỉ ở mức độ thấp, dễ để sản xuất, biểu hiện và tinh chế. Khung protein như vậy có thể là, nhưng không bị giới hạn ở, cấu trúc được chọn từ nhóm bao gồm fibronectin và tốt hơn là miền fibronectin typ III thứ mười (FNfn10), lipocalin, anticalin (Skerra, J. *Biotechnol.* 2001, 74, 257-75), dẫn xuất protein Z từ miền B của staphylococcal protein A, thioredoxin A hoặc protein bất kỳ có miền lặp như “đơn vị lặp ankyrin” (Kohl et al. *PNAS* 2003, 100, 1700-1705), “đơn vị lặp armadillo”, “đơn vị lặp giàu leuxin” hoặc “đơn vị lặp tetratricopeptit”. Cũng có thể được đề cập đến là dẫn xuất khung từ các chất độc (ví dụ, các nọc độc bọ cạp, côn trùng, các chất độc thực vật hoặc động vật thân mềm) hoặc các chất ức chế protein của nitơ oxit synthaza tế bào thần kinh (PIN).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây nhằm minh họa cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Tất cả các chất trung gian để điều chế các hợp chất trong các Ví dụ là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể thu được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các phản ứng hóa học thông thường được mô tả trong tài liệu chuyên ngành.

Quy trình chung

Tất cả các chất phản ứng thu được từ các nguồn thương mại được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Các dung môi khan thu được từ các nguồn thương mại và được sử dụng không cần làm khô thêm.

Sắc ký cột

Sắc ký cột nhanh tự động được thực hiện trên ISCO CombiFlash® Rf 200 hoặc CombiFlash® Rf+ Lumen™ sử dụng các cột nhanh silic doixot pha bình thường RediSep® Rf (35-70µm, 60 Å), các cột hiệu năng cao silic dioxit pha bình thường

RediSep Rf Gold[®] (20-40 μ m, 60 Å), các cột C18 pha đảo RediSep[®] Rf (40-63 μ m, 60 Å), hoặc các cột hiệu năng cao C18 pha đảo RediSep Rf Gold[®] (20-40 μ m, 100 Å).

TLC

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện với các đĩa 5 x 10 cm có phủ silica-gel Merck Type 60 F₂₅₄.

Phản ứng vi sóng

Sự gia nhiệt vi sóng được thực hiện với CEM Discover[®] SP, hoặc với các lò phản ứng vi sóng đơn sóng Anton Paar.

NMR

Các phép đo ¹H-NMR được thực hiện trên phổ kế Bruker Avance III 500 MHz, phổ kế Bruker Avance III 400 MHz, hoặc phổ kế Bruker DPX-400 sử dụng DMSO-*d*₆ hoặc CDCl₃ làm dung môi. Số liệu ¹H NMR ở dạng các giá trị delta, tính theo phần triệu (ppm), sử dụng đỉnh dư của dung môi (2,50 ppm đối với DMSO-*d*₆ và 7,26 ppm đối với CDCl₃) làm nội chuẩn. Các kiểu phân tách được ký hiệu là: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), quint (vạch năm), sept (vạch bảy), m (vạch bội), br s (vạch đơn rộng), dd (vạch đôi của các vạch đôi), td (vạch ba của các vạch đôi), dt (vạch đôi của các vạch ba), ddd (vạch đôi của vạch đôi của các vạch đôi).

LC-MS phân tích

Các hợp chất nhất định theo sáng chế được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao-phổ khối (HPLC-MS) trên Agilent HP1200 với LC/MS bốn cực Agilent 6140, vận hành ở chế độ ion hóa phun điện tử âm hoặc dương. Khoảng quét khối lượng phân tử là từ 100 đến 1350. Việc dò UV song song được thực hiện ở 210 nm và 254 nm. Các mẫu được cung cấp dưới dạng dung dịch 1 mM trong ACN, hoặc trong THF/H₂O (1:1) với sự phun vòng 5 μ L. Các phân tích LCMS được thực hiện trên hai thiết bị, một trong hai thiết bị này được vận hành với chất rửa giải bazơ, và thiết bị còn lại với chất rửa giải axit.

LCMS bazơ: Cột Gemini-NX, 3 μ m, C18, đường kính trong 50 mm $\times$ 3,00 mm ở 23°C, với tốc độ dòng 1 mL trên phút sử dụng amoni bicacbonat 5 mM (Dung môi A)

và axetonitril (Dung môi B) với gradien từ 100% Dung môi A và kết thúc ở 100% Dung môi B trong khoảng thời gian nhất định/khác nhau.

LCMS axit: Cột KINATEX XB-C18-100A, 2,6 μm , 50 mm*2,1 mm tại 40°C, ở tốc độ dòng là 1 mL trên phút sử dụng 0,02% thể tích/thể tích axit formic nước (Dung môi A) và 0,02% thể tích/thể tích axit formic trong axetonitril (Dung môi B) với gradien bắt đầu từ 100% Dung môi A và kết thúc ở 100% Dung môi B trong khoảng thời gian nhất định/khác nhau.

Các hợp chất nhất định khác theo sáng chế được phân tích đặc điểm bằng HPLC-MS ở các phương pháp có tên gọi cụ thể như sau. Đối với tất cả các phương pháp này, sự phát hiện UV là bằng thiết bị phát hiện mảng điốt tại 230, 254, và 270 nm. Thể tích phun mẫu là 1 μL . Sự rửa giải gradien được chạy bằng các tốc độ dòng xác định và tỉ lệ phần trăm các hỗn hợp của các pha động sau đây, sử dụng các dung môi cấp độ HPLC:

Dung môi A: 10 mM amoni format nước + 0,04% (thể tích/thể tích) axit formic

Dung môi B: Axetonitril + 5,3% (thể tích/thể tích) Dung môi A + 0,04% (thể tích/thể tích) axit formic.

Thời gian lưu (RT) đối với các phương pháp cụ thể này được báo cáo theo phút. Thời gian lưu (RT) đối với các phương pháp cụ thể này được báo cáo theo phút. Các chi tiết cụ thể đối với các phương pháp riêng rẽ sau đây.

Phương pháp LCMS-V-B

Sử dụng thiết bị dây số Agilent 1200 SL được liên kết với tứ cực đơn Agilent MSD 6140 với nguồn đa chế độ ESI-APCI (Phương pháp LCMS-V-B1 và LCMS-V-B2) hoặc sử dụng thiết bị dây số Agilent 1290 Infinity II kết nối với Agilent TOF 6230 với nguồn hơi phản lực ESI (Phương pháp LCMS-V-B1); cột: Thermo Accucore 2,6 μm , C18, 50 mm x 2,1 mm tại 55°C. Chi tiết gradien đối với các phương pháp LCMS-V-B1 và LCMS-V-B2:

Thời gian (phút)	LCMS-V-B1		LCMS-V-B2		Dòng (mL/phút)
	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	
0	95	5	60	40	1,1
0,12	95	5	60	40	1,3
1,30	5	95	2	98	1,3
1,35	5	95	2	98	1,6
1,85	5	95	2	98	1,6
1,90	5	95	2	98	1,3
1,95	95	5	95	5	1,3

Phương pháp LCMS-V-C

Sử dụng thiết bị số dãy Agilent 1200 SL được liên kết với bộ tứ cực đơn Agilent MSD 6140 với nguồn đa chế độ ESI-APCI; cột: Agilent Zorbax Eclipse plus 3,5 μm , C18(2), 30 mm x 2,1 mm tại 35°C. Chi tiết gradien cho phương pháp LCMS-V-C:

Thời gian (phút)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Dòng (mL/phút)
0	95	5	1
0,25	95	5	1
2,50	95	5	1
2,55	5	95	1,7
3,60	5	95	1,7
3,65	5	95	1
3,70	95	5	1
3,75	95	5	1

Phương pháp HPLC điều chế

Các hợp chất nhất định theo sáng chế được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) trên phép ghi sắc ký lỏng đóm Armen hoặc hệ thống Teledyne EZ với cột Gemini-NX® 10 μ M C18, đường kính trong 250 mm $\times$ 50 mm chạy tại tốc độ dòng 118 mL trên phút với sự phát hiện mảng điôt UV (210 – 400 nm) sử dụng dung dịch NH_4HCO_3 nước 25 mM và MeCN hoặc 0,1% TFA trong nước và MeCN làm các chất rửa giải.

Các hợp chất nhất định khác theo sáng chế được tinh chế bằng HPLC ở các phương pháp có tên gọi cụ thể như sau:

Phương pháp HPLC-V-A

Các phương pháp này được thực hiện bằng hệ thống tinh chế tự động Waters FractionLynx MS, với cột Gemini® 5 μ m C18(2), đường kính trong 100 mm $\times$ 20 mm của Phenomenex, chạy ở tốc độ dòng 20 cm^3 trên phút có sự dò mảng điôt UV (210–400 nm) và thu gom theo khối lượng. Máy đo phổ khối là máy đo phổ Waters Micromass ZQ2000, vận hành ở các chế độ ion hóa phun điện tử ion âm hoặc dương, với khoảng quét khối lượng phân tử là từ 150 đến 1000.

Phương pháp HPLC-V-A1 (pH 4):

Dung môi A: 10 mM amoni axetat nước + 0,08% (thể tích/thể tích) axit formic;
Dung môi B: axetonitril + 5% (thể tích/thể tích) Dung môi A + 0,08% (thể tích/thể tích) axit formic

Phương pháp HPLC-V-A2 (pH 9):

Dung môi A: 10 mM amoni axetat nước + 0,08% (thể tích/thể tích) amoniac đặc;
Dung môi B: axetonitril + 5% (thể tích/thể tích) Dung môi A + 0,08% (thể tích/thể tích) amoniac đặc

Phương pháp HPLC-V-B

Được thực hiện trên hệ thống AccQPrep HP125 (Teledyne ISCO), với cột Gemini® NX 5 μ m C18(2), đường kính trong 150 mm $\times$ 21,2 mm từ Phenomenex, chạy tại tốc độ dòng là 20 cm^3 trên phút với sự phát hiện UV (214 và 254 nm) và ELS.

Phương pháp HPLC-V-B1 (pH 4):

Dung môi A: nước + 0,08% (thể tích/thể tích) axit formic; dung môi B: axetonitril + 0,08% (thể tích/thể tích) axit formic.

Phương pháp HPLC-V-B2 (pH 9):

Dung môi A: nước + 0,08% (thể tích/thể tích) amoniac đặc; dung môi B: axetonitril + 0,08% (thể tích/thể tích) amoniac đặc.

Phương pháp HPLC-V-B3 (trung hòa):

Dung môi A: nước; Dung môi B: axetonitril.

GC-MS phân tích

Kỹ thuật sắc ký khí kết hợp và phổ khối độ phân giải thấp (GC-MS) được thực hiện trên thiết bị sắc ký khí Agilent 6850 và khối phổ kế Agilent 5975C sử dụng cột 15 m x 0,25 mm phủ 0,25 μ m HP-5MS và dùng heli làm khí mang. Nguồn ion: EI⁺, 70 eV, 230°C, bốn cực: 150°C, mặt phân cách: 300°C.

MS độ phân giải cao

Phổ khối độ phân giải cao được thu trên máy đo phổ khối thời gian bay Agilent 6230 được trang bị nguồn ion phun điện Jet Stream ở chế độ ion dương. Các lần phun 0,5 μ l được hướng đến máy đo phổ khối tại tốc độ dòng 1,5 ml/phút (chương trình gradien 5mM amoni-format trong nước và axetonitril), sử dụng hệ thống HPLC Agilent 1290 Infinity. Các thông số hơn phản lực: dòng khí khô (N₂) và nhiệt độ: lần lượt là 8,0 l/phút và 325°C, áp suất khí (N₂) ống phun: 30 psi; điện áp mao dẫn: 3000 V; dòng khí bao và nhiệt độ: 325°C và 10,0 l/phút; các thông số TOFMS: điện áp phân đoạn: 100 V; điện thế tách: 60 V; OCT 1 RF Vpp: 750 V. Phổ khối quét đầy đủ được thu qua phạm vi m/z 105-1700 tại tốc độ thu là 995,6 ms/phổ và được xử lý bằng phần mềm Agilent MassHunter B.04.00.

Danh pháp hóa học:

Các tên được ưu tiên IUPAC được tạo ra bằng cách sử dụng tính năng ‘Cấu trúc thành Tên’ (s2n) của ChemAxon trong *MarvinSketch* hoặc *JChem for Excel* (JChem

phiên bản 16.6.13 – 18.22.3), hoặc với tính năng đặc tên hóa học được cung cấp bởi Biovia® Draw 4.2.

Các từ viết tắt

Ahx	axit 6-hexanoic đơn thể
AgOTf	bạc triflometansulfonat
^t BuOH	<i>tert</i> -butanol
cc.	đậm đặc
CyOH	xyclohexanol
dba	(1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-on, dibenzylidenaxeton
DCM	diclometan
DIPA	<i>N</i> -isopropylpropan-2-amin, diisopropylamin
DIPEA	<i>N</i> -etyl- <i>N</i> -isopropyl-propan-2-amin, diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylaminopyridin
ee.	độ dư chất đồng phân đối quang
eq.	đương lượng
EtOAc	etyl axetat
HF×Pyr	hydro florua pyridin
<i>hs</i>	<i>homo sapiens</i>
LDA	lithi diisopropylamit
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
NMP	<i>N</i> -metyl-2-pyrrolidon
Pd(AtaPhos) ₂ Cl ₂	bis(di- <i>tert</i> -butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II)
rt	nhiệt độ phòng

RT	thời gian lưu (theo phút)
on	qua đêm
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBAOH	tetrabutylamoni hydroxit
TBDPS-Cl	<i>tert</i> -butyl-clo-diphenyl-silan
TBSCl	<i>tert</i> -butyl-clo-dimetyl-silan
TEA	<i>N,N</i> -dietyletanamin
TFA	axit 2,2,2-trifloaxetic
pTSA	axit 4-metylbenzensulfonic
THF	tetrahydrofuran
TMP-MgCl	dung dịch phức hợp 2,2,6,6-tetrametylpiperidinylmagie clorua lithi clorua
DIAD	diisopropylazodicacboxylat
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten
BrettPhos	2-(Dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropyl- 1,1'-biphenyl
JosiPhos	(2 <i>R</i>)-1-[(1 <i>R</i>)-1-(Dixyclohexylphosphino)etyl]-2- (diphenylphosphino)feroxen
JosiPhos Pd G3	{(<i>R</i>)-1-[(<i>Sp</i>)-2-(Dixyclohexylphosphino)feroxenyl]etyldi- <i>tert</i> - butylphosphin}[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat
Xantphos Pd G3	[(4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen)-2-(2'-amino- 1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
rac-BINAP Pd G3	[(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl)-2-(2'-amino-1,1'- biphenyl)]paladi(II) metansulfonat

$\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)

Các quy trình tổng quát được đặt tên

Sau đây là các quy trình thử nghiệm đại diện mà được gọi bằng tên ở các Điều chế sau đó.

Quy trình chung Sonogashira

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng aryl halogenua, 2 đương lượng axetylen, 0,05 đương lượng $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 0,05 đương lượng CuI , và DIPA (1 mL/mmol) trong THF (5 mL/mmol) được giữ ở 60°C. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, chất trung gian thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm các chất rửa giải.

Sự khử bảo vệ với quy trình chung HFIP

Chất nền trong HFIP (10 mL/mmol) được giữ ở 100-120°C trong bình áp suất. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất trung gian thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm các chất rửa giải.

Quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng chất nền và 100 đương lượng HFxPyr trong MeCN (15 mL/mmol) được khuấy tại 60°C. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1:1 của THF – nước (30 mL/mmol), 150 đương lượng $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm; sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (chứa 1,2% NH_3) làm các chất rửa giải.

Quy trình chung alkyl hóa

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng phenol/cacbammat, 1-2 đương lượng alkyl iodua/bromua, và 2-3 đương lượng Cs_2CO_3 trong axeton (5 mL/mmol) được khuấy tại nhiệt độ phòng đối với các phenol và tại 55°C đối với các cacbammat. Sau khi đạt đến sự

chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất trung gian thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm các chất rửa giải.

Quá trình alkyl hóa với Quy trình chung tosylat

Lọ được làm khô trong lò được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE*, và được nạp 1 đương lượng tosylat và 5 đương lượng là amin thích hợp được tạo huyền phù trong MeCN (5 mL/mmol). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm ấm lên đến 50°C và được khuấy ở nhiệt độ đó tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM sau đó nó được phun lên trên cột silica gel được tạo điều kiện trước DCM. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm các chất rửa giải.

Quá trình alkyl hóa của Quy trình chung các phenol được bảo vệ bằng silyl

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng phenol được bảo vệ bằng silyl, 1 đương lượng alkyl iodua, và 1,15 đương lượng TBAF (1 M trong THF) trong THF (2 mL/mmol) được khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất trung gian thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm các chất rửa giải.

Quy trình chung Buchwald I

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng clo-chất nền, 2 đương lượng *1,3-benzothiazol-2-amin*, 0,1 đương lượng Pd₂(dba)₃, 0,2 đương lượng XantPhos, và 3 đương lượng DIPEA trong CyOH (5 mL/mmol) được giữ ở 140°C. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM (10 mL/mmol), được phun lên trên cột silica gel đã được tạo điều kiện trước và được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm các chất rửa giải.

Quy trình chung Buchwald II

Hỗn hợp gồm hợp chất clo, 2 đương lượng *1,3-benzothiazol-2-amin*, 10% mol JosiPhos Pd (G3) và 3 đương lượng DIPE được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (5 mL/mmol) được khuấy tại hồi lưu tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh trên 120 g cột silica gel

sử dụng heptan-EtOAc hoặc DCM-MeOH (1,2% NH₃) làm các chất rửa giải.

Quy trình chung Mitsunobu

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng rượu aliphatic, 1 đương lượng cacbamat/phenol, và 1 đương lượng triphenylphosphin trong toluen (5 mL/mmol) được bổ sung 1 đương lượng di-*tert*-butyl azodicarboxylat. Hỗn hợp này được khuấy tại 50°C đối với cacbamat và tại nhiệt độ phòng đối với phenol. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất trung gian thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm các chất rửa giải.

Quy trình chung Finkelstein

Hỗn hợp gồm 1 đương lượng alkyl clorua và 2 đương lượng NaI trong axeton (5 mL/mmol) được giữ tại hồi lưu. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, chất trung gian thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan / EtOAc làm các chất rửa giải.

Quy trình chung tạo thành muối bậc bốn

Lọ được làm khô trong lò được trạng bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE*, và được nạp 1 đương lượng tosylat và 20 đương lượng là amin thích hợp được tạo huyền phù trong CyOH (5 mL/mmol). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được làm ấm lên đến 140°C và được khuấy ở nhiệt độ đó tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM sau đó nó được phun lên trên cột silica gel được tạo điều kiện trước DCM. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm các chất rửa giải.

Quy trình chung khử bảo vệ muối bậc bốn

Dung dịch THF (5 mL/mmol) của muối bậc bốn thích hợp được bổ sung 3 đương lượng TBAF, và sau đó nó được khuấy tại nhiệt độ phòng tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô dưới áp suất giảm. Huyền phù của 1 đương lượng muối bậc bốn được khử silyl trong MeCN khô (15 mL/mmol) được bổ sung 100 đương lượng HF x Pyr, và sau đó được khuấy tại 60°C. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm, cặn được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1:1 của THF – nước (30 mL/mmol), 150

đương lượng $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (chứa 1,2% NH_3) làm các chất rửa giải.

Quy trình chung điều chế propargylic amin

Lọ được làm khô trong lò được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE, lọ này được nạp 2 đương lượng PPh_3 và 2 đương lượng imidazol sau đó DCM (5 mL/mmol) được bổ sung. Hỗn hợp tạo thành được bổ sung 2 đương lượng iốt theo phân sau đó được khuấy trong 15 phút tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp tạo thành được bổ sung 1 đương lượng rượu thích hợp được hòa tan trong DCM và được khuấy tại nhiệt độ phòng tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Hợp chất iodo được sinh ra được bổ sung 20 đương lượng amin thích hợp và sau đó được khuấy trong 30 phút tại nhiệt độ phòng, trong khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm các chất rửa giải.

Quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc

Lọ 24 ml được trang bị thanh khuấy, và được nạp 1 đương lượng axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-(4-etylnyl-2-flo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylic, 20 đương lượng paraformaldehyt/axeton và 20 đương lượng amin thích hợp được khuấy trong etanol khô (5 mL/mmol) trong sự có mặt của 20% mol bạc tosylat tại 80°C tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm các chất rửa giải.

Quy trình chung thủy phân

Metyl este thích hợp được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1:1 của THF – nước (5 mL/mmol) và 10 đương lượng $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy tại 50°C . Sau khi đạt đến sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới

áp suất giảm; sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (chứa 1,2% NH_3) làm các chất rửa giải.

Quy trình chung thể amin và thủy phân

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế bất kỳ trong số các Ví dụ điều chế 12, 13 và 14 trong hỗn hợp 1:1 của axetonitril và *N*-metyl-2-pyrrolidon (10 ml/mmol) được bổ sung amin thích hợp (3-10 đương lượng), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2-24 giờ. Sau khi tinh chế sản phẩm thể bằng sắc ký cột (silica gel, sử dụng DCM và MeOH làm các chất rửa giải), sản phẩm này được hòa tan trong THF (10 ml/mmol), và nước (2 ml/mmol) và $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (3-5 đương lượng) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20-40°C trong 1-4 giờ. Sản phẩm đã thủy phân được tinh chế bằng HPLC điều chế (sử dụng dung dịch axetonitril và 5mM NH_4HCO_3 nước làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn.

Ví dụ điều chế

Chi tiết thực nghiệm sau đây mô tả các quy trình điều chế các chất trung gian tổng hợp.

Ví dụ điều chế 1a: Metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-iodo-thiazol-4-carboxylat

50,00 g metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)thiazol-4-carboxylat (193,55 mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù trong 600 mL MeCN khô. 52,25 g *N*-iodo-succinimit (232,30 mmol) được bổ sung và hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm tại nhiệt độ phòng.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối bão hòa, sau đó nó được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được chiết bằng 1 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, sau đó chiết lại với nước muối. Sau đó được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan làm chất rửa giải để thu được 60 g sản phẩm mong muốn (156 mmol, hiệu suất 80%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,03/11,06 (br s), 3,78 (s, 3H), 1,47 (s, 9H);

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 153,8, 82,5, 77,7, 52,3, 28,3; HRMS-ESI (m/z):

$[M+H]^+$ được tính cho $C_{10}H_{14}IN_2O_4S$: 384,9713; theo thực tế 384,9708.

Bước B: methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-(3-hydroxyprop-1-ynyl)thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò, dung tích 500 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* và được lắp khít vào bộ ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 9,6 g sản phẩm từ *Bước A* (25 mmol, 1 đương lượng), 2,80 g prop-2-yn-1-ol (2,91 mL, 50 mmol, 2 đương lượng) và 36,10 g DIPA (50 mL, 356,8 mmol, 14,27 đương lượng) sau đó 125 mL THF khô được bổ sung và hệ thống này được xúc rửa bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ, 549 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,25 mmol, 0,05 đương lượng) và 238 mg CuI (1,25 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm ấm lên đến $60^\circ C$ và được khuấy ở nhiệt độ đó tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 7,30 g sản phẩm mong muốn (23 mmol, hiệu suất 93%) ở dạng chất rắn màu vàng.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,1 (br s, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,1 (br s, 1H), 5,45 (t, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{13}H_{17}N_2O_5S$: 313,0852, theo thực tế 313,0866.

Bước C: methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-(3-hydroxypropyl)thiazol-4-carboxylat

Bình áp suất được làm khô qua lò có dung tích 1 L được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* được nạp 44,75 g sản phẩm từ *Bước B* (143,3 mmol, 1 đương lượng), 7,62 Pd/C (7,17 mmol, 0,05 đương lượng) trong 340 mL etanol, và sau đó được đặt dưới khí quyển nitơ sử dụng hệ thống hydro hóa. Sau đó, bình này được nạp đầy bằng 4 bar khí H_2 và được khuấy tại nhiệt độ phòng qua đêm. Quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn, nhưng chỉ có sản phẩm olefin được tạo thành. Sau khi lọc các chất xúc tác qua tấm *Celite*, toàn bộ quy trình được lặp lại với 5% mol các chất xúc tác mới. Các hỗn hợp tạo thành được khuấy qua đêm để thu được sự chuyển hóa hoàn toàn. *Celite* được bổ sung vào các hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua cột sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm

các chất rửa giải để thu được 31,9 g sản phẩm mong muốn (101 mmol, hiệu suất 70,4%) là các tinh thể màu vàng sáng.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,61 (br s, 1H), 4,54 (t, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,8, 143,1, 135,4, 60,3, 51,9, 34,5, 28,3, 23,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 317,1165, theo thực tế 317,1164 (M+H).

Bước D: metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò có dung tích 250 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE*, được nạp 3,40 g 2-flo-4-iodo-phenol (14 mmol, 1 đương lượng), 5,00 g sản phẩm từ *Bước C* (16 mmol, 1,1 đương lượng) và 4,10 g PPh_3 (16 mmol, 1,1 đương lượng) được hòa tan trong 71 mL toluen khô. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển nitơ, 3,10 mL DIAD (3,20 g, 16 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung trong một phần trong khi hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên đến 50°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút, khi phản ứng này đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn.

Hỗn hợp phản ứng được phun trực tiếp lên trên cột silica gel được tạo điều kiện trước, và sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải. Sản phẩm thô được kết tinh từ MeOH để thu được 4,64 g sản phẩm mong muốn (9,24 mmol, hiệu suất 66%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,64 (br s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 134, 124,9, 117,6, 68,2, 51,9, 30,5, 28,3, 23,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{FSI}$: 537,0350; theo thực tế 537,0348.

Ví dụ điều chế 1b: Metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò, dung tích 500 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* và được lắp khít vào bộ ngưng tụ hồi lưu. Bình này

được nạp 13,41 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 1a (25 mmol, 1 đương lượng), 8,46 g *tert*-butyl *N*-metyl-*N*-prop-2-ynyl-cacbammat (50 mmol, 2 đương lượng) và 50 mL DIPA (36,10 g, 50 mL, 356,8 mmol, 14,27 đương lượng) sau đó 125 mL THF khô được bổ sung và hệ thống này được xúc rửa bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ, 549 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,25 mmol, 0,05 đương lượng) và 238 mg CuI (1,25 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm ấm lên đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 10,5 g sản phẩm mong muốn (18,2 mmol, hiệu suất 72,7%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,65 (br s, 1H), 7,31 (br d, 1H), 7,21 (br d, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,46/1,41 (s, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 129,1, 119,2, 115,4, 68,1, 51,9, 38,6, 33,8, 30,5, 23,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₂₈H₃₇FN₃O₇S: 578,2330; theo thực tế 578,2331.

Ví dụ điều chế 1c: Metyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò, dung tích 250 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* và được lắp khít vào bộ ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 5,36 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 1a (10 mmol, 1 đương lượng), 1,66 g *N,N*-dimethylprop-2-yn-1-amin (20 mmol, 2 đương lượng) và 20 mL DIPA (142,7 mmol, 14,27 đương lượng) sau đó 50 mL THF khô được bổ sung và hệ thống này được xúc rửa bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ, 220 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,5 mmol, 0,05 đương lượng) và 95 CuI (0,5 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm ấm lên đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm các chất rửa giải để thu được 4,5 g sản phẩm mong muốn (7,8 mmol, hiệu suất 78%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,66 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,19 (m,

1H), 7,12 (t, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 162,8, 147,3, 129, 119,2, 115,4, 84,3, 68, 51,9, 48,1, 44,2, 30,6, 28,3, 23,2; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₂₄H₃₁FN₃O₅S: 492,1962; theo thực tế 492,1956 (M+H).

Ví dụ điều chế 1d: Metyl 2-{[(*tert*-butoxy)carbonyl]amino}-5-(3-iodopropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 1a, *Bước C* (5 g, 15,8 mmol, 1 đương lượng) trong diethyl ete (175 mL) và axetonitril (35 mL) được bổ sung imidazol (1,57 mL, 23,71 mmol, 1,5 đương lượng) sau đó là triphenylphosphin (3,73 g, 14,22 mmol, 1,5 đương lượng) và iốt (6,02 g, 23,71 mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được chia phần giữa etyl axetat (150 mL) và 10% natri thiosulfat nước (250 mL), và pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước (200 mL) và nước muối (150 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Cặn được hòa tan trong diethyl ete và được để lại để giải hóa tại nhiệt độ tủ lạnh qua đêm. Các tinh thể thu được được loại bỏ bằng cách lọc và chất lọc được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động (Combiflash Rf, cột Silic dioxit 80g RediSep) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn (5,77 g, 13,53 mmol, 85%) ở dạng chất rắn màu trắng.

LC/MS (C₁₃H₁₉IN₂O₄S) 427 [M+H]⁺; RT 0,88 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 2H), 2,09 (dq, J = 8,7, 6,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 2a: 3-(3,6-Diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propan-1-ol

Bước A: [(pent-4-yn-1-yloxy)metyl]benzen

Bình được làm khô trong lò được bổ sung 4-pentyn-1-ol (11,1 mL, 119 mmol, 1 đương lượng) trong THF (100 mL) và dung dịch này được làm nguội đến 0°C. Natri hydrua (độ phân tán 60%; 7,13 g, 178 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung theo phần và hỗn hợp này được phép khuấy trong 30 phút tại 0°C trước khi bổ sung theo giọt benzyl bromua (15,6 mL, 131 mmol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp này được phép làm

âm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 16 giờ, sau đó được làm nguội đến 0°C, được làm dừng bằng amoni clorua nước bão hòa (30 mL) và được pha loãng với nước (30 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 150 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa liên tiếp với amoni hydroxit nước loãng (150 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất lỏng màu trắng (19,5 g, 112 mmol, 94%).

LC/MS (C₁₂H₁₄O) 175 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, cloform-d) δ 7,37 – 7,32 (m, 4H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,32 (td, J = 7,1, 2,6 Hz, 2H), 1,95 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 1,83 (tt, J = 7,1, 6,2 Hz, 2H).

Bước B: [(hex-4-yn-1-yloxy)metyl]benzen

Bình được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (19,5 g, 112 mmol, 1 đương lượng) và tetrahydrofuran (200 mL) và dung dịch này được làm lạnh đến -78 °C. *n*-Butyllithi (66,9 mL, 135 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung theo giọt qua 30 phút và phản ứng được khuấy trong 1 giờ sau đó là iometan (10,5 mL, 168 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được phép làm ấm đến 0°C qua 1 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung amoni clorua nước bão hòa (40 mL), được pha loãng với nước (40 mL), được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa liên tiếp bằng 2M natri thiosulfat nước (200 mL) và nước muối (200 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất lỏng màu trắng (19,2 g, 0,1 mol, 91%).

LC/MS (C₁₃H₁₆O) 189 [M+H]⁺; RT 1,34 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 – 7,23 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,70 – 1,65 (m, 2H).

Bước C: 4-[3-(benzyloxy)propyl]-3,6-diclo-5-metylpyridazin

Dung dịch chứa 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (5 g, 33,1 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Bước B (7,48 g, 39,8 mmol, 1,2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (30 mL) được gia nhiệt tại 160°C trong 19 giờ trong bình được bịt kín. Phản ứng được phép để nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh sau đó được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu cam (7,32 g, 23,5 mmol, 71%).

LC/MS ($C_{15}H_{16}Cl_2N_2O$) 311 $[M+H]^+$; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 – 7,18 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,88 – 1,69 (m, 2H).

Bước D: 3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propan-1-ol

Dung dịch đã nguội của sản phẩm từ Bước C (7,32 g, 23,5 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL) được bổ sung dung dịch bo triclorea (1 M trong diclometan; 58,8 mL, 58,8 mmol, 2,5 đương lượng) theo giọt và hỗn hợp này được cho phép khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung metanol và được cô *trong chân không*. Cặn này được tách phần giữa diclometan (100 mL) và natri bicacbonat nước bão hòa (150 mL), và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (150 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 80% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng (4,19 g, 19 mmol, 81%).

LC/MS ($C_8H_{10}Cl_2N_2O$) 221 $[M+H]^+$; RT 0,84 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,67 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,49 (td, $J = 6,0, 5,1$ Hz, 2H), 2,91 – 2,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,72 – 1,59 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 2b: 2-[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propan-1-ol (tinh khiết đồng phân đối ảnh, từ Chất đồng phân đối ảnh 2 của Bước A)

Bước A: ethyl 3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)-2-hydroxy-propanoat

3,6-diclo-4,5-dimetyl-pyridazin (26,5 g, 150 mmol) trong THF khô (375 mL) được bổ sung theo giọt TMP-MgCl x LiCl (165 mL, 165 mmol, 1,1 đương lượng) tại -78°C, sau đó hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ tại 0°C. Muối Mg được sinh ra được chuyển sang dung dịch của ethyl 2-oxoaxetat (45,9 g, 225 mmol, 1,5 đương lượng) trong THF khô (375 mL) tại 0°C, sau đó nó được khuấy trong 30 phút tại 0°C. Sau khi dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl nước bão hòa và chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc, được cô, và được tinh chế qua sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 11 g (26,3%) hợp chất mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,85 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,19 (d, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,17 (t, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 172,8, 157,6, 157,2, 141,4, 139,3, 68,8, 61,2, 35,2, 17,3, 14,4. HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₁₀H₁₃Cl₂N₂O₃: 279,0303, theo thực tế 279,0301.

Các chất đồng phân đối ảnh của sản phẩm mong muốn được tách trên cột bất đối xứng AS-V (100*500 mm, 20 μm) sử dụng 10:90 EtOH-heptan làm các chất rửa giải để thu được Chất đồng phân đối ảnh 1 (được rửa giải đầu tiên) có 99,6% ee và Chất đồng phân đối ảnh 2 (được rửa giải sau cùng) có 99,1% ee.

Bước B: ethyl 2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propanoat

Chất đồng phân đối ảnh 2 của Bước A (4500 mg, 16 mmol, imidazol (2200 mg, 2,0 đương lượng) trong THF (81 mL) được bổ sung theo giọt TBDPS-Cl (8900 mg, 2,0 đương lượng), sau đó nó được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 phút. Sản phẩm này được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn (6200 mg, 74%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,52-7,27 (m, 10H), 4,46 (dd, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,34 (s, 3H), 0,93 (t, 3H), 0,87 (s, 9H).

Bước C: 2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propan-1-ol

Sản phẩm tinh khiết đồng phân đối ảnh của Bước B (3600 mg, 6,95 mmol) trong MeOH (35 mL) được bổ sung theo phần NaBH_4 (2,63 g, 10 đương lượng) tại 0°C trong khoảng thời gian 5 phút và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút. Sau khi dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa của NH_4Cl , nó được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc, được cô, và được tinh chế qua sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn (1,6 g, 48%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,57-7,3 (m, 10H), 4,9 (brs, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,38/3,32 (dd+dd, 2H), 3,13/3,11 (dd+dd, 2H), 2,3 (s, 3H), 0,8 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) ppm 72,7, 65,5, 35,5, 26,9, 17,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: 475,1369, theo thực tế 475,1362.

Ví dụ điều chế 2c: 2-(3,6-Diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)etanol

Bước A: 3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propan-1,2-diol

700 mg (2,5 mmol) sản phẩm từ Ví dụ điều chế 2b, *Bước A* trong 3 mL metanol được bổ sung 285 mg (3 đương lượng) NaBH_4 tại 0°C và hỗn hợp này được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Sau khi dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm các chất rửa giải để thu được 500 mg (84%) hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,90 (bd, 1H), 4,83 (bs, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,47 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H).

Bước B: 2-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)axetaldehyt

Dung dịch của 237 mg sản phẩm từ *Bước A* (1 mmol.) trong 5 mL axeton/ H_2O (4:1) được làm lạnh đến 0°C , sau đó 427 mg natri periodat (2 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung theo phần. Sau 2 giờ khuấy tại nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan-EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 200 mg sản phẩm mong muốn (97%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,71 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).

Bước C: 2-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)etanol

Dung dịch của 200 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,97 mmol) trong 3 mL metanol được bổ sung theo các phần nhỏ 110 mg (2,92 mmol, 3 đương lượng) natri borohydrua tại 0°C. Sau 15 phút khuấy, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch NH₄Cl nước bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan-EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 180 mg (89%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,9 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3 (t, 2H), 2,45 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 157,5, 157,2, 140,9, 140,7, 59,1, 34, 17,1; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₇H₉Cl₂N₂O: 207,0086, theo thực tế 207,0083.

Ví dụ điều chế 2e: 3-(3,6-Diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propanal

Bình được làm khô trong lò được bổ sung dimetyl sulfoxit (3,08 mL, 43,4 mmol, 2,4 đương lượng) và diclometan (100 mL) và dung dịch này được làm lạnh đến -78°C. Oxalyl clorua (2M trong diclometan; 13,6 mL, 27,1 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung theo giọt và phản ứng này được phép khuấy trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 2a (4 g, 18,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (20 mL) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được phép khuấy trong 1 giờ. Trietylamin (15,1 mL, 109 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung và phản ứng được cho phép làm ấm đến 0°C qua 1 giờ. Phản ứng này được dừng bằng nước (50 mL), sau đó được tách phần giữa natri bicacbonat bão hòa (50 mL) và diclometan (200 mL), pha nước được chiết bằng diclometan (200 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng nhò (2,27 g, 10,4 mmol, 57%).

LC/MS (C₈H₈Cl₂N₂O) 219 [M+H]⁺; RT 0,87 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 3,03 (dd, J = 8,7, 7,0 Hz, 2H), 2,86 – 2,69 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

Ví dụ điều chế 3a: Metyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-{[(tert-butoxy)carbonyl][3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propyl]amino}-5-[3-(2-flo-4-iodophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 4,85 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 1a (9,04 mmol, 1 đương lượng) là cacbamat thích hợp và 2 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 2a (9,04 mmol, 1 đương lượng) là rượu thích hợp, thu được 4,6 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 69%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (dd, 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,7, 157,6, 156,7, 156,5/153,2, 152,2, 147, 142,1, 139,8, 134, 124,9, 117,6, 84, 82,4, 68,1, 52,1, 46,1, 30,4, 28,1, 27,5, 25,8, 23,1, 16,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{FIN}_4\text{O}_5\text{S}$: 739,0415, theo thực tế 739,0395.

Bước B: metyl 2-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Sự khử bảo vệ với quy trình chung HFIPA bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước A* là cacbamat thích hợp, thu được 3,70 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 97%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,71 (t, 1 H), 7,59 (dd, 1 H), 7,44 (dm, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 4,03 (t, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,29 (m, 2 H), 3,11 (t, 2 H), 2,84 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2 (m, 2 H), 1,76 (m, 2 H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,6, 163, 152,3, 147,1, 134,1, 124,8, 117,6, 82,4, 68,1, 51,9, 44, 30,7, 28, 26,9, 23,3, 16,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FIN}_4\text{O}_3\text{S}$: 638,9891, theo thực tế 638,9888.

Bước C: metyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Huyền phù của 3 g sản phẩm từ *Bước B* (4,69 mmol, 1 đương lượng) và 1,81 g xesi cacbonat (9,3853 mmol, 2 đương lượng) được khuấy tại 80°C trong 3 giờ trong 25 mL 1,4-dioxan khô để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm

bay hơi trực tiếp đến *Celite*, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng DCM-MeOH làm các chất rửa giải để thu được 2,67 g hợp chất tiêu đề (hiệu suất 94%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,57 (dd, 1H), 7,43 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,23 (t, 2 H), 4,08 (t, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,22 (t, 2 H), 2,86 (t, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,08 (m, 2 H), 2,03 (m, 2 H);

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 152,2, 151,6, 151,2, 147, 142,5, 136, 134,8, 134, 128,9, 124,9, 117,6, 82,3, 68,4, 51,9, 46,3, 30,7, 24,2, 23, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClFIN}_4\text{O}_3\text{S}$: 603,0124, theo thực tế 603,0108.

Ví dụ điều chế 3b: Metyl 5-(3-hydroxypropyl)-2-[4-metyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxypropyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxyprop-1-ynyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò có dung tích 1L được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* được nạp 20 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 1a, *Bước A* (52,05 mmol, 1,0 đương lượng), 17,73 g *tert*-butyl-dimetyl-prop-2-ynoxy-silan (21 mL, 104,1 mmol, 2,0 đương lượng) được hòa tan trong 250 mL THF khô/25 mL DIPA và sau đó được đặt dưới khí quyển nitơ qua đường cấp khí. Sau đó dung dịch này được nạp 572 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,30 mmol, 0,025 đương lượng) và 247 mg CuI (1,30 mmol, 0,025 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ đó tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế trong hai phần qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 18,00 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 81%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,13 (br., 1H), 4,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,13 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 161,2, 52,4, 52,4, 28,3, 26,2, -4,6; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$: 427,1717, theo thực tế 427,1711.

Bước B: methyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]thiazol-4-carboxylat

13 g sản phẩm từ *Bước A* (30,42 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 150 mL EtOH và được nạp 3,23 g Pd/C (3,04 mmol, 0,1 đương lượng). Nồi hấp được làm khô qua lò có dung tích 250 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE được nạp dung dịch này, và sau đó được đặt dưới khí quyển nitơ sử dụng hệ thống hydro hóa. Sau đó, nồi hấp được nạp đầy bằng 10 bar khí H₂. Sau 2 giờ khuấy tại nhiệt độ phòng, phản ứng này đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 9,95 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 78%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,62 (br., 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 1,78 (quint., 2H), 1,46 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 162,8, 62, 51,9, 34,3, 28,3, 26,3, 23,3, -4,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₁₉H₃₅N₂O₅SSi: 431,2030, theo thực tế 431,2025.

Bước C: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propyl]amino]-5-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 9,91 g sản phẩm từ *Bước B* (23,0 mmol, 1 đương lượng) là cacbamat thích hợp và 5,1 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 2a (23,0 mmol, 1 đương lượng) là rượu thích hợp, thu được 13,02 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 89%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,09 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,88 (qn, 2H), 1,79 (qn, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 162,8, 157,7, 156,3, 156,1, 152,8, 144,5, 142,1, 139,9, 135,3, 79,4, 62,1, 52,1, 46,1, 34,1, 28,6, 27,5, 26,3, 25,9, 23,2, 18,4, 16,4, -4,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₂₇H₄₃Cl₂N₄O₅SSi: 633,2095, theo thực tế 633,2091.

Bước D: methyl 5-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]-2-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Sự khử bảo vệ với Quy trình chung HFIPA bắt đầu từ sản phẩm từ *Bước C* là cacbamat thích hợp, thu được 10,4 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 95%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,30 (q, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,78 (qn, 2H), 1,71 (qn, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,3, 163,1, 157,7, 156,9, 142,5, 140,0, 137,6, 136,5, 62,0, 51,7, 44,1, 34,4, 28,0, 26,9, 26,3, 23,4, 18,5, 16,5, -4,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}$: 533,1570, theo thực tế 533,1566.

Bước E: methyl 5-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò có dung tích 250 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* được nạp 10,4 g sản phẩm từ *Bước D* (19,57 mmol, 1,0 đương lượng), 12,75 g Cs_2CO_3 (39,13 mmol, 2,0 đương lượng) và 100 mL 1,4-dioxan khô. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ hồi lưu và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 8 giờ. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 6,40 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 66%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,26 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,3, 151,8, 151,3, 143,4, 136,1, 134,6, 129,0, 62,1, 52,0, 46,3, 34,4, 26,3, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{SSi}$: 497,1804, theo thực tế 497,1796.

Bước F: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl] thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò, dung tích 250 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* và được lấp khí vào bộ ngưng tụ hồi lưu. Bình này

được nạp 6,43 g sản phẩm từ *Bước E* (12,94 mmol, 1,0 đương lượng), 3,88 g 1,3-benzothiazol-2-amin (25,87 mmol, 2,0 đương lượng) và 6,75 mL DIPEA (38,81 mmol, 3,0 đương lượng) sau đó 65 mL CyOH được bổ sung. Và sau đó hệ thống này được xúc rửa bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ, 1,18 g $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,29 mmol, 0,1 đương lượng) và 1,49 g XantPhos (2,587 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm ấm lên đến 140°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 1 giờ để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM, và được phun trực tiếp lên trên cột silica gel được tạo điều kiện trước, và sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 6,85 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 87%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,82 (br., 1H), 7,52 (br., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 163,2, 155,6, 148,8, 148,6, 142,3, 134,5, 127,6, 126,5, 122,5, 122, 62,0, 51,9, 46,3, 34,4, 26,4, 23,9, 22,9, 20,3, 12,8, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: 611,2288, theo thực tế 611,2284.

Bước G: methyl 5-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]-2-[4-methyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

5,00 g sản phẩm từ *Bước F* (8,18 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 50 mL DCM khô và 50 mg DMAP (0,41 mmol, 0,05 đương lượng) và 2,85 mL DIPEA (16,37 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung ở 0°C . Sau đó 2,24 mL 2-(clometoxy)ethyl-trimethyl-silan (12,69 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung qua khoảng thời gian 5 phút ở 0°C , và hỗn hợp tạo thành được đặt trong tủ lạnh trong một đêm, trong khi sự chuyển hóa hoàn toàn được quan sát thấy. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 3,85 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 63%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,6-7,15 (m, 4H), 5,83 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12

(m, 2H), 1,97 (m, 2H), 0,96 (t, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,1 (s, 6H), -0,07 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,6, 157,7, 156,4, 154,7, 148,5, 143,7, 137,6, 134,1, 132,6, 126,1, 125,6, 73,2, 66,9, 62,5, 51,9, 46, 34,3, 26,1, 24,2, 23,4, 20,6, 18,0, 12,9, -1,4, -5,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$: 741,3102, theo thực tế 741,3098.

Bước H: methyl 5-(3-hydroxypropyl)-2-[4-methyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

3,85 g sản phẩm từ *Bước G* (5,19 mmol, 1,0 đương lượng) và 362 mg axit camphor sulfonic (1,56 mmol, 0,3 đương lượng) được hòa tan trong 40 mL DCM/MeOH (2:1). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến 50°C và được khuấy ở nhiệt độ đó qua đêm. Phản ứng này đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO_3 nước bão hòa và sau đó nó được chiết bằng EtOAc trong hai lần. *Celite* được bổ sung vào các lớp hữu cơ kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 2,50 g hợp chất tiêu đề (hiệu suất 76%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,44 (dm, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,57 (brs, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 127,1, 123,3, 123,2, 111,9, 72,9, 66,7, 60,6, 51,9, 46,4, 35,0, 23,8, 23,2, 20,4, 17,8, 13, -1,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 627,2237, theo thực tế 627,2236.

Ví dụ điều chế 3c: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-(4-etylnyl-2-flo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylic

Bước A: methyl 2-(3-clo-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-[2-flo-4-(2-trimethylsilyletynyl)phenoxy] propyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò, dung tích 250 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* và được lắp khít vào bộ ngưng tụ hồi lưu. Bình này

được nạp 5 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 3a (8,29 mmol, 1 đương lượng), 2,34 mL *etynyl(trimethyl)silan* (16,58 mmol, 2 đương lượng) và 10 mL DIPEA, sau đó 40 mL THF khô được bổ sung và hệ thống này được xúc rửa bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ, 182 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,41 mmol, 0,05 đương lượng) và 79 mg (0,41 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm ấm lên đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 2 giờ để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan-EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 4,26 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 89%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,31 (dd, 1H), 7,23 (dn, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 0,21 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 163,0, 155,3, 151,7, 151,3, 136,1, 129,4, 129,0, 119,4, 115,3, 104,6, 93,7, 68,2, 51,9, 46,3, 30,7, 24,1, 23,0, 19,7, 15,7, 0,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}]^+$ được tính cho $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{SSi}$: 572,1481, theo thực tế 572,1480.

Bước B: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(2-trimethylsilyletynyl) phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ được làm khô qua lò có dung tích 100 mL có thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* được nạp 4,25 g sản phẩm từ *Bước A* (7,4 mmol, 1,0 đương lượng), 2,23 g 1,3-benzothiazol-2-amin (14,8 mmol, 2,0 đương lượng) và 3,87 mL DIPEA (2,87 mg, 22,2 mmol, 3,0 đương lượng) sau đó 40 mL xyclohexanol được bổ sung và hệ thống này được xúc rửa bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ, 679 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,74 mmol, 0,10 đương lượng) và 858 mg XantPhos (1,48 mmol, 0,20 đương lượng) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm ấm lên đến 140°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút để đạt đến sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM và được phun trực tiếp lên trên cột silica gel được tạo điều kiện trước, và sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải. Các phần tinh khiết được kết hợp và được cô dưới áp suất giảm để thu được 3,90 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 77%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,27/10,91 (brs, 1H), 8,1-7,1 (brm, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,24 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 0,19 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: 687,2038, theo thực tế 687,2020.

Bước C: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-(4-etylnyl-2-flo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylic

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò, dung tích 10 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE* và được lắp khít vào bộ ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 343 mg sản phẩm từ *Bước B* (0,5 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 2,5 mL THF/ H_2O (4:1). Sau đó, 105 mg $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (2,50 mmol, 5,0 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 4 giờ tại nhiệt độ này. Phản ứng này đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Gel *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm các chất rửa giải để thu được 200 mg hợp chất tiêu đề (hiệu suất 66%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,49 (br., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,25 (dm, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,04 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 164,2, 151,5, 147,9, 129,4, 126,5, 122,5, 122,3, 119,5, 115,5, 114,5, 82,9, 80,5, 68,5, 46,2, 31,0, 23,9, 23,1, 20,3, 12,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 601,1486, theo thực tế 601,1498.

Ví dụ điều chế 3d: Metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyprop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 4,00 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 3a (6,63 mmol, 1,0 đương lượng) và 2,26 g *tert-butyl-dimetyl-prop-2-ynoxy-silan*

(13,27 mmol, 2 đương lượng) là axetylen thích hợp, thu được 2,80 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 65%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,27 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,1 (quint., 2H), 2,03 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,0, 128,9, 119,1, 115,5, 68,3, 52,1, 51,9, 46,3, 30,7, 26,2, 24,2, 23,0, 19,7, 15,7, -4,6; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{SSi}$: 645,2128, theo thực tế 645,2120.

Bước B: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxyprop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 2,8 g sản phẩm từ *Bước A* (4,34 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,30 g 1,3-benzothiazol-2-amin (8,67 mmol, 2,0 đương lượng), thu được 2,1 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 64%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,25/10,91 (brs 1H), 7,88 (br, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,1 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,2, 155,7, 151,6, 148,5, 147,6, 141,5, 128,9, 127,6, 126,5, 122,5, 122,3, 119,1, 116,9, 115,5, 114,8, 88,2, 84, 68,4, 52,1, 51,9, 46,4, 31, 26,2, 24, 23,1, 20,4, 12,9, -4,6; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 759,2613, theo thực tế 759,2609.

Bước C: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluor-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò, dung tích 100 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE và được lắp khít vào bộ ngưng tụ hồi lưu. Bình này được nạp 2,10 g sản phẩm từ *Bước B* (2,76 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 15 mL THF. Sau đó 3,32 mL TBAF (3,32 mmol, 1,2 đương lượng, 1 M trong THF) được bổ sung theo giọt qua ống tiêm trong khoảng thời gian 2 phút, và được khuấy ở

nhệt độ đó trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl bão hòa, sau đó được làm bay hơi trực tiếp đến *Celite* và nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan- EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 1,6 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 90%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,14 (brs, 1H), 7,83 (brd, 1H), 7,49 (brs, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,18 (dm, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,08 (t, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,07 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}_2$: 645,1748, theo thực tế 645,1738.

Ví dụ điều chế 3e: Metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-hydroxypropyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bước A: metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-[3-[4-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxyprop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 4,00 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 1a (7,45 mmol, 1,0 đương lượng) và 2,54 g *tert-butyl-dimethyl-prop-2-ynoxy-silan* (14,90 mmol, 2,0 đương lượng) là axetylen thích hợp, thu được 1,70 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 39%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,64 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 88,2, 83,8.

Bước B: metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-[3-[4-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Nồi hấp được làm khô qua lò có dung tích 50 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE*. Bình này được nạp 1,70 g sản phẩm từ *Bước A* (2,9 mmol, 1,0 đương lượng), 310 mg Pd/C (0,29 mmol, 0,10 đương lượng) và 15 mL etanol, và sau đó được hóa tro bằng cách sử dụng *chân không* và nitơ, cuối cùng được nạp đầy bằng 10 bar áp suất khí hydro. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các

chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 1,2 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 70%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,64 (br., 1H), 7,02 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,04 (quint., 2H), 1,70 (quint., 2H), 1,45 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,8, 156,2/153,5, 152,0, 144,7, 141,9, 135,8, 135,5, 124,6, 116,2, 115,5, 68,1, 62,0, 51,9, 34,3, 30,8, 30,8, 28,3, 26,2, 23,2, -4,9.

Bước C: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propyl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 1,16 g sản phẩm từ *Bước B* (2,0 mmol, 1,0 đương lượng) là cacbamat thích hợp và 484 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 2a (2,2 mmol, 1,1 đương lượng) là rượu thích hợp, thu được 1,2 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 77%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,02 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,05 (quint., 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (quint., 2H), 1,48 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,7, 156,4/153, 152,0, 144,7, 143,6, 142/139,8, 141,9, 135,5, 124,6, 116,2, 115,4, 68,1, 62,0, 52,0, 46,1, 34,2, 30,8, 30,7, 28,0, 27,5, 26,2, 25,8, 23,2, 16,4, -4,9;

Bước D: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Sự khử bảo vệ với Quy trình chung HFIPA bắt đầu từ 1,2 g sản phẩm từ *Bước C* là cacbamat thích hợp, thu được 790 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 75%).

Bước E: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Bình áp suất được làm khô qua lò có dung tích 25 mL được trang bị thanh khuấy

từ tính được phủ *PTFE* được nạp 1,2 g sản phẩm từ *Bước D* (1,75 mmol, 1,0 đương lượng) và 680 mg xesi cacbonat (3,50 mmol, 2,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong 10 mL 1,4-dioxan. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến 80°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 3 giờ, khi phản ứng đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh DCM và MeOH (chứa 1,2% NH₃) làm các chất rửa giải để thu được 1,0 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 88%).

Bước F: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 630 mg sản phẩm từ *Bước E* (0,97 mmol, 1,0 đương lượng) và 291 mg 1,3-benzothiazol-2-amin (1,94 mmol, 2,0 đương lượng), thu được 600 mg sản phẩm mong muốn (81%).

Bước G: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-hydroxypropyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn được làm khô trong lò có dung tích 250 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ *PTFE*. Bình này được nạp 600 mg sản phẩm từ *Bước F* (0,78 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 10 mL THF, và sau đó 936 μ L TBAF (0,963 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung theo giọt. Sau 1 giờ khuấy, quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Sau khi hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH₄Cl nước bão hòa, *Celite* được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc và MeOH (1,2% NH₃) làm các chất rửa giải để thu được 450 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 89%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,87 (br, 1H), 7,49 (br, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,44 (br, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,1 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,65 (qn, 2H); ¹³C NMR (500 MHz, dmsO-*d*₆) δ ppm 163,2,

155,6, 152,0, 148,5, 144,7, 141,7, 135,9, 134,8, 127,6, 126,5, 124,7, 122,5, 122,3, 116,3, 116,0, 115,6, 68,6, 60,4, 52,0, 46,4, 34,6, 31,2, 31,0, 23,9, 23,2, 20,4, 12,9.

Ví dụ điều chế 3f: Ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: ethyl 2-[(hex-4-yn-1-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của ethyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (1,17 g, 4,97 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (16 mL) được bổ sung hex-4-yn-1-amin (725 mg, 7,46 mmol, 1,5 đương lượng) và triethylamin (1,04 mL, 7,46 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt tại 150°C trong 4 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% ethyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (741 mg, 2,94 mmol, 59%).

LC/MS (C₁₂H₁₆N₂O₂S) 253 [M+H]⁺; RT 2,32 (LCMS-V-C)

Bước B: ethyl 2-{3-clo-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (443 mg, 2,94 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước A (741 mg, 2,94 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong ống được bịt kín tại 110°C qua đêm. Phản ứng này được cô *trong chân không* và cặn được tán nhỏ bằng metanol, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (607 mg, 1,79 mmol, 61%).

LC/MS (C₁₄H₁₅ClN₄O₂S) 339 [M+H]⁺; RT 2,41 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (s, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 4H), 2,92 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14 – 2,01 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước B (607 mg, 1,79 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (404 mg, 2,69 mmol, 1,5 đương lượng), XantPhos (207 mg, 0,36 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (1,17 g, 3,58 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (36 mL) và lọ này được rút và được xúc rửa bằng nitơ sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (164 mg, 0,18 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 4 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với ethyl axetat và được lọc qua celite, sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong *iso*-heptan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (329 mg, 0,73 mmol, 41%).

LC/MS (C₂₁H₂₀N₆O₂S₂) 453 [M+H]⁺; RT 2,73 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (br s + s, 2H), 7,65 (br s, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 2,96 – 2,85 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 – 2,00 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ điều chế 3g: Ethyl 5-(3-hydroxypropyl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: ethyl 2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3f (11,7 g, 25,8 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (700 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (13,5 mL, 77,4 mmol, 3 đương lượng). Sau 5 phút, hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và 4-

(dimethylamino)pyridin (630 mg, 5,16 mmol, 0,2 đương lượng) và 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (13,6 mL, 77,4 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng được cô *trong chân không*, sau đó được tách phần giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (9,61 g, 16,5 mmol, 64%).

LC/MS (C₂₇H₃₄N₆O₃Si₂) 583 [M+H]⁺; RT 2,90 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,38 - 4,23 (m, 4H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-bromo-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxymetyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (9,61 g, 16,5 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (400 mL) được bổ sung *N*-bromosuccinimit (3,52 g, 19,8 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (bộ phận tách pha PTFE) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (9,66 g, 14,6 mmol, 89%).

LC/MS (C₂₇H₃₃BrN₆O₃Si₂) 663 [M+H]⁺; RT 3,13 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 - 4,23 (m, 4H), 3,72 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,32 (t, 3H), 0,95 - 0,81 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước C: ethyl 5-[(1E)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-2-(4-methyl-3-[[[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình bị kín được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước B (9,66 g, 14,6 mmol, 1 đương lượng), pinacol este của axit (*E*)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propen-1-yl-boronic (5,74 mL, 17,5 mmol, 1,2 đương lượng), kali cacbonat (6,05 g, 43,8 mmol, 3 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (1,19 g, 1,46 mmol, 0,1 đương lượng), tetrahydrofuran (360 mL) và nước (120 mL), và hỗn hợp này được thổi khí nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ. Phản ứng này được tách phần ở giữa ethyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% ethyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (6,46 g, 8,58 mmol, 59%).

LC/MS (C₃₆H₅₂N₆O₄Si₂S₂) 753 [M+H]⁺; RT 1,62 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 3H), 7,24 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,8 Hz, 1H), 6,28 (dt, J = 16,0, 4,3 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 4,4, 2,1 Hz, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 4H), 3,72 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,92 - 0,83 (m, 2H), 0,11 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Bước D: ethyl 5-{3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-2-(4-methyl-3-[[[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (6,46 g, 8,58 mmol, 1 đương lượng) trong ethyl axetat (300 mL) được bổ sung platin (IV) oxit (390 mg, 1,72 mmol, 0,2 đương lượng) trong khí quyển nitơ. Lọ được rút và được nạp đầy lại bằng nitơ (x3), sau đó được rút, được đặt trong khí quyển của hydro, và được lắc trong 3 ngày tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giả bằng ethyl axetat và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng gồm màu nâu (6,72 g, 8,9 mmol, >100%).

LC/MS ($C_{36}H_{54}N_6O_4Si_2S_2$) 755 $[M+H]^+$; RT 1,67 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (d, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 2H), 7,24 (ddd, $J = 8,2, 6,5, 1,9$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 4H), 3,76 - 3,62 (m, 4H), 3,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,95 - 0,85 (m, 11H), 0,06 (s, 6H), -0,12 (s, 9H).

Bước E: ethyl 5-(3-hydroxypropyl)-2-(4-methyl-3-{\[(2Z)-3-{\[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (6,72 g, 8,9 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (400 mL) được bổ sung axit hydrocloric (4M trong dioxan; 67 mL, 267 mmol, 30 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được làm lạnh đến $0^\circ C$ và được trung hòa bằng 1N natri hydroxit nước (300 mL), sau đó được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 - 80% ethyl axetat trong *iso*-heptan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng diethyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (3,87 g, 6,04 mmol, 68%).

LC/MS ($C_{30}H_{40}N_6O_4SiS_2$) 641 $[M+H]^+$; RT 2,80 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (dd, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,23 (ddd, $J = 8,3, 6,7, 1,8$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,56 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 4H), 3,72 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 3,48 (td, $J = 6,3, 5,1$ Hz, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 2,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 4a: 4-[1-[(Dimethylamino)methyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-fluorophenol

Bước A: trixyclo[1.1.1.0^{1,3}]pentan

Bình 3 cổ dung tích 1 L được trang bị thanh khuấy được lắp đầu tĩnh được gắn vào thiết bị ngưng tụ và bình gom 250 mL có vòi schlenk, phễu nhỏ giọt 250 mL, và nhiệt kế [tất cả đồ thủy tinh được gắn nóng, sau đó được nối vào đường Schlenk và được phép làm nguội dưới dòng nitơ]. Dung dịch của 1,1-dibromo-2,2-bis(clometyl)xyclopropan (59,4 g, 200 mmol, 1 đương lượng) trong diethyl ete (200 mL) được làm lạnh đến -45°C và phenyllithi (1,9 M trong *n*-butyl ete; 211 mL, 400 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung qua 25 phút bằng phễu nhỏ giọt. Sau khi sự bổ sung hoàn thành, hỗn hợp này được phép làm ấm đến 0°C và được khuấy trong 2 giờ. Sau thời gian này, bình tiếp nhận được làm lạnh đến -78°C , và sự kết nối với ống góp được đóng nhanh và được thay thế bằng sự gắn bơm chân không (với đường cấp bù áp được kết nối với ống góp nitơ). Trước khi bật bơm, phễu nhỏ giọt và nhiệt kế được thay thế bằng nút thủy tinh được tra mỡ trước. Bơm này được mang đến áp suất 200 mbar và sau đó đường nối được mở. Qua 3 phút, áp suất được giảm dần đến 120 mbar và sau đó bình phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau đó, áp suất được giảm cẩn thận đến 45 mbar và áp suất này được giữ trong 45 phút. Sau thời gian đó, chân không được giải phóng với nitơ và chất cất trong và không màu tạo thành được bảo quản ở -20°C . Sự cô đặc của sản phẩm mong muốn được xác định là 0,45 M bằng ^1H NMR.

^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 2,04 (s, 6H).

Bước B: bromo(3-flo-4-metoxyphenyl)magie

Bình 3 cổ 50 mL được trang bị thanh khuấy và thiết bị ngưng tụ được bổ sung magie (681 mg, 28 mmol, 1,4 đương lượng) và thiết bị này được gia nhiệt mạnh ($\sim 500^{\circ}\text{C}$) bằng súng nhiệt trong 5 phút với việc khuấy mạnh và sau đó được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh dưới nitơ. Diethyl ete (5 mL) được bổ sung sau đó là 1,2-dibromoetan (172 μL , 2 mmol, 0,1 đương lượng). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu 4-5 lần trong 5 phút và sau đó được để đứng yên trong 10 phút sau thời gian đó, hồi lưu nhẹ được quan sát thấy. Hỗn hợp này được mang đến hồi lưu ổn định với nhiệt Ttay, và sau đó bắt đầu khuấy chậm. Tại thời điểm này, dung dịch của 4-bromo-2-floanisol (4,1 g, 20 mmol, 1 đương lượng) trong diethyl ete (10 mL) được bổ sung tại tốc độ sao cho duy trì hồi lưu ổn định và tốc độ khuấy được tăng (300

vòng/phút). Sự bổ sung hoàn thành sau 15 phút. Hỗn hợp này được cho phép khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 0,5 giờ sau thời gian đó hệ thống hai pha trong được tạo thành. Lớp có màu rom tối ở dưới (10,15 mL) được chuyển đến bình Schlenk khô qua ống qua thiết bị lọc PTFE 0,2 μm . Sự cô đặc dung dịch được tính là 1,38 M bằng sự chuẩn độ dựa vào dung dịch iốt trong tetrahydrofuran khô. Sự cô đặc dung dịch được tính là 1,38 M bằng sự chuẩn độ dựa vào dung dịch iốt trong tetrahydrofuran khô.

Bước C: ethyl 3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-carboxylat

Bình áp suất ACE 50 mL được làm khô trong lò được trang bị thanh khuấy được bổ sung sản phẩm từ Bước B (1,38M trong diethyl ete; 4,83 mL, 6,67 mmol, 1 đương lượng) sau đó là sản phẩm từ Bước A (0,45M trong diethyl ete, 14,8 mL, 6,67 mmol, 1 đương lượng) và lọ này được bịt kín bằng nắp có ren teflon được làm khít với vòng O phía trước, và được đặt trong khối thiết bị gia nhiệt được làm nóng trước bên sau màn chắn nóng tại 105°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được phép làm nguội tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 20 phút, và sau đó trong nước đá trong 10 phút. Nắp có ren teflon được thay thế bằng nắp suba được gắn vào đường nitơ, và phản ứng này được làm lạnh đến -78 °C. Ethyl cloroformat (5,1 mL, 53,3 mmol, 4 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1,5 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa amoni clorua nước bão hòa và diethyl ete, và pha nước được chiết bằng ete. Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% ethyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất lỏng không màu mà là hỗn hợp của sản phẩm mong muốn và phụ phẩm. Nguyên liệu này còn được tinh chế thêm bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Torrent, 200 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 80% diclometan trong heptan thu được sản phẩm mong muốn (640 mg, 3,78 mmol, 56%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,09 (t, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,98 (dm, 1 H), 4,08 (q, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 2,22 (s, 6 H), 1,2 (t, 3 H). ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO- d_6) δ ppm 169,8, 151,8, 146,6, 133,0, 122,8, 114,2, 114,2, 60,6, 56,5, 53,2, 41,0, 36,9, 14,6.

HRMS-EI (m/z): M^+ được tính cho $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}\text{O}_3$: 264,1162, theo thực tế 264,1156.

Bước D: Axit 1-(3-flo-4-metoxo-phenyl)bixyclo[1.1.1]pentan-3-carboxylic

200 mg sản phẩm từ *Bước C* (0,76 mmol, 1 đương lượng) và 159 mg of $LiOH \times H_2O$ (3,78 mmol, 5 đương lượng) được trộn trong 1,4-dioxan (2 mL/mmol) và nước (2 mL/mmol) sau đó được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được tạo bazơ bằng dung dịch 1:1 HCl sau đó sự kết tủa được lọc và được rửa bằng nước sau đó được làm khô trong chân không qua đêm. 170 mg (95%) sản phẩm mong muốn được tách ở dạng chất rắn màu trắng.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,41 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (dm, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,18 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 171,7, 151,8, 146,6, 133,3, 122,7, 114,2, 114,1, 56,5, 53,1, 40,8, 37,0; GC-MS-EI (m/z): $[M]^+$ được tính cho $C_{13}H_{13}FO_3$: 236,0849, theo thực tế 236,0840.

Bước E: 1-(3-flo-4-metoxo-phenyl)-N,N-dimetyl-bixyclo[1.1.1]pentan-3-carboxamit

164 mg sản phẩm từ *Bước D* (1,04 mmol, 1 đương lượng) và 278 mg *N,N*-dietyletanamin (1,39 mmol, 2 đương lượng) được trộn trong EtOAc (3 mL/mmol) sau đó 663 mg 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (50% khối lượng trong EtOAc, 1,04 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung trong một phần sau đó được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 40 phút. Sautg phản ứng, 0,52 mL *N*-metylmetytanamin (2 M trong MeOH, 1,04 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và được khuấy tại nhiệt độ phòng tới khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn (60 phút). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với DCM sau đó được rửa bằng $NaHCO_3$ đặc sau đó pha hữu cơ được rửa bằng NaCl đặc, được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, được cô, được làm khô trong chân không để thu được 187 mg (định lượng) sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn với màu quả đào.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,14 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 168,9, 158,6, 132,5, 127,6, 114,1, 55,5, 54,2, 42,0, 39,0, 37,4, 35,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{15}H_{19}FNO_2$: 264,1394, theo thực tế 264,1389.

Bước F: 1-[3-(3-flo-4-metoxo-phenyl)-1-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-N,N-dimetyl-metanamin

182 mg sản phẩm từ *Bước E* (0,69 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong THF (5 mL/mmol) sau đó 1,38 mL LiAlH_4 (1 M trong THF, 1,38 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung trong khí quyển nitơ tại nhiệt độ môi trường xung quanh sau đó được khuấy tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 1 giờ). Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C sau đó được dừng bằng NH_4Cl đặc. Sau khi dừng ~ 5 mL nước và ~ 10 mL EtOAc được bổ sung và được lắc kỹ. 2 M HCl được bổ sung và pha nước (axit) được tách sau đó pha hữu cơ được chiết bằng thêm 2 M HCl. Các pha nước kết hợp được tạo bazơ bằng 2 M NaOH và được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua MgSO_4 và được cô, được làm khô trong chân không. 119 mg (69%) sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu sệt.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,07 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,93 (dm, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,90 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 151,8, 146,2, 134,5, 122,5, 114,1, 114,0, 60,7, 56,5, 52,9, 46,6, 41,7, 38,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FNO}$: 250,1602, theo thực tế 250,1596.

Bước G: 4-[1-[(dimethylamino)metyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-flo-phenol

113 mg sản phẩm từ *Bước F* (0,45 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong DCM (5 mL/mmol) sau đó 1,36 mL BBr_3 (1 M trong DCM, 1,36 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung trong khí quyển nitơ tại 0°C sau đó được khuấy trong 15 phút tại 0°C và tại nhiệt độ phòng tới khi đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn (khoảng 45 phút). DCM được bổ sung sau đó được rót vào trong dung dịch NaHCO_3 , được khuấy trong vài phút sau đó làm nó trung hòa bằng NH_4Cl đặc. Hỗn hợp này được tách và rửa với nước muối, được làm khô qua MgSO_4 và được cô, được làm khô trong chân không. Thu được 47 mg (định tính) của sản phẩm thô mong muốn ở dạng dầu sệt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6,95 (t, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,85 (dm, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,17 (s, 6H), 2,24 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm 122,4, 117,4, 113,4, 59,5, 54,8, 46,0, 43,8, 34,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}$: 236,1445, 236,1445.

Ví dụ điều chế 4b: 4-[3-(Dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenol

Sử dụng Quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 10,00 g 2-flo-4-iodo-phenol (42,0 mmol, 1 đương lượng) ở dạng phenol thích hợp và 5,24 g *N,N*-dimethylprop-2-yn-1-amin (63 mmol, 1,5 đương lượng) là alkyn, thu được 7,30 g (90%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,20 (dd, 1H), 7,07 (dm, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,21 (m, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 150,9, 146,2, 128,9, 119,5, 118,4, 113,6, 84,5, 84,2, 48,2, 44,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FNO}$: 194,0976, theo thực tế 194,0981.

Ví dụ điều chế 4c: *tert*-Butyl *N*-[3-(3-flo-4-hydroxy-phenyl)prop-2-ynyl]-*N*-methyl-cacbammat

Sử dụng Quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 10,00 g 2-flo-4-iodo-phenol (42,0 mmol, 1 đương lượng) là phenol thích hợp và 10,67 g *tert*-butyl *N*-methyl-*N*-prop-2-ynyl-cacbammat (63,1 mmol, 1,5 đương lượng) là alkyn, thu được 10,8 g (92%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,32 (s, 1 H), 7,22 (brd, 1H), 7,08 (dm, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 150,8, 146,4, 129,0, 119,6, 118,4, 113,2, 84,4, 82,7, 38,5, 33,8, 28,5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FNO}_3$: 224,0717, theo thực tế 224,0720.

Ví dụ điều chế 4d: 4-[3-(Dimethylamino)propyl]-2-flophenol

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4b (1,5 g, 7,76 mmol, 1 đương lượng) trong etyl axetat (54 mL) và etanol (18 mL) trong điều kiện nitơ được bổ sung platin(IV) oxit hydrat (353 mg, 1,55 mmol, 0,2 đương lượng). Lọ được rút và được nạp đầy lại bằng nitơ (x3), sau đó được rút, được cho qua khí quyển của hydro, và được lắc tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giải bằng etyl axetat và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% 1N

metanolic amoniac trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn (652 mg, 3,31 mmol, 42%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LC/MS ($C_{11}H_{16}FNO$) 198 $[M+H]^+$; RT 0,44 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 6,96 (dd, $J = 12,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 2,47 (dd, $J = 8,5, 6,8$ Hz, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,69 – 1,57 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 4e: 4-[2-(Dimetylamino)etoxy]phenol

Bước A: 4-(metoxymetoxy)phenol

Dung dịch của hydroquinon (0,76 mL, 9,08 mmol, 1 đương lượng) trong axeton (30 mL) được bổ sung kali cacbonat (2,51 g, 18,2 mmol, 2 đương lượng) và clometyl methyl ete (0,69 mL, 9,08 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (601 mg, 3,9 mmol, 43%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,72 – 6,62 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,36 (s, 3H).

Bước B: {2-[4-(metoxymetoxy)phenoxy]etyl} dimetylamin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (400 mg, 2,59 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung *N,N*-dimetyletanolamin (526 μ L, 5,19 mmol, 2 đương lượng), di-*tert*-butyl azodicarboxylat (1,19 g, 5,19 mmol, 2 đương lượng) và triphenylphosphin (1,36 g, 5,19 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt tại 50°C trong 3 giờ. Phản ứng này được cô *trong chân không*, được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 7% metanol

trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (383 mg, 1,7 mmol, 66%).

LC/MS ($C_{12}H_{19}NO_3$) 226 $[M+H]^+$; RT 0,88 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).

Bước C: 4-[2-(dimetylamino)etoxy]phenol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (383 mg, 1,7 mmol, 1 đương lượng) trong axit hydrocloric (4M trong 1,4-dioxan; 5 mL, 20 mmol, 11,7 đương lượng) được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng được cô *trong chân không*, sau đó được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp SCX thấm ướt metanol (10 g), được rửa bằng metanol, và được rửa giải bằng 1,75N metanolic amoniac và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (249 mg, 1,37 mmol, 812%).

LC/MS ($C_{10}H_{15}NO_2$) 182 $[M+H]^+$; RT 0,24 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 3,92 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,20 (s, 6H).

Ví dụ điều chế 4f: 4-[2-(Pyrrolidin-1-yl)etoxy]phenol

Bước A: 1-{2-[4-(metoxymetoxy)phenoxy]etyl}pyrrolidin

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4e, Bước A (525 mg, 3,41 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung 1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin (0,8 mL, 6,81 mmol, 2 đương lượng), di-*tert*-butyl azodicarboxylat (1,57 g, 6,81 mmol, 2 đương lượng) và triphenylphosphin (1,79 g, 6,81 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Phản ứng này được cô *trong chân không* và được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 7%

metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (556 mg, 2,21 mmol, 65%).

LC/MS ($C_{14}H_{21}NO_3$) 252 $[M+H]^+$; RT 1,09 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,75 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,50 – 2,42 (m, 4H), 1,74 - 1,61 (m, 4H).

Bước B: 4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy]phenol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (556 mg, 2,21 mmol, 1 đương lượng) trong axit hydrocloric (4M trong 1,4-dioxan; 7 mL, 28 mmol, 12,7 đương lượng) được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút. Phản ứng này được cô *trong chân không*, sau đó được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp SCX được tắm ướt metanol (10 g), được rửa bằng metanol, được rửa bằng 1,75N metanolic amoniac và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (453 mg, 2,19 mmol, 99%).

LC/MS ($C_{12}H_{17}NO_2$) 208 $[M+H]^+$; RT 0,28 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (dt, J = 4,1, 1,4 Hz, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 4H).

Ví dụ điều chế 4g: 4-[2-(Dimethylamino)etyl]-2-flophenol

Bước A: 2-flo-1-metoxi-4-[(E)-2-nitroethenyl]benzen

Dung dịch của 3-flo-4-metoxibenzaldehyt (400 mg, 2,6 mmol, 1 đương lượng) và nitrometan (339 μ L, 6,23 mmol, 2,4 đương lượng) trong metanol (50 mL), được làm lạnh đến 0°C, được bổ sung 1M natri hydroxit nước (20 mL, 20 mmol, 7,71 đương lượng) theo giọt và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung theo phần vào 8M axit hydrocloric nước (12 mL, 96 mmol, 37 đương lượng), được làm lạnh đến 0°C, và huyền phù tạo thành được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc,

được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (393 mg, 1,99 mmol, 76%) ở dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 13,5, 1,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Bước B: 2-(3-flo-4-metoxypheyl)ethan-1-amin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (393 mg, 1,99 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (12 mL) được bổ sung lithi nhôm hydrua (1M trong tetrahydrofuran; 5,98 mL, 5,98 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 40°C qua đêm. Phản ứng này được làm dừng bằng nước (1,2 mL) và được cô *trong chân không*. Cặn được hòa tan trong 2N axit hydrocloric nước (20 mL) và được rửa bằng etyl axetat (x2). Axit tartaric (2,1 g) được bổ sung vào pha nước và pH được điều chỉnh đến độ pH 11 bằng amoni hydroxit đặc. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (x3) và các chất chiết hữu cơ kết hợp được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu màu vàng (252 mg, 1,49 mmol, 75%).

LC/MS ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FNO}$) 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,14 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,16 - 7,03 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,38 - 3,30 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 2H).

Bước C: [2-(3-flo-4-metoxypheyl)etyl]dimetylamin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (252 mg, 1,49 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (5 mL) được bổ sung formaldehyt (13,4M trong nước; 123 μL , 4,47 mmol, 3 đương lượng) sau đó là natri triaxetoxiborohydrua (947 mg, 4,47 mmol, 3 đương lượng) và axit axetic băng (0,05 mL) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 - 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (92 mg, 0,47 mmol, 31%).

LC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}$) 198 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,82 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,16 - 6,94 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,64 (dd, $J = 8,5$, 6,7 Hz, 2H), 2,41 (dd, $J = 8,5$, 6,7 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H).

Bước D: 4-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-flophenol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (92 mg, 0,47 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3,5 mL), được làm lạnh đến 0°C , được bổ sung bo tribromua (1M trong diclometan, 1,4 mL, 1,4 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và được làm dừng bằng metanol, sau đó được cô *trong chân không*. Cặn này được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp SCX ướt metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 1,75N metanolic amoniac, và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu nâu (41 mg, 0,22 mmol, 48%).

LC/MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}$) 184 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,36 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (s, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 2,59 (dd, $J = 8,7$, 6,7 Hz, 2H), 2,38 (dd, $J = 8,6$, 6,7 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ví dụ điều chế 4h: 3-[(Dimethylamino)methyl]-5-flo-1-metyl-1*H*-indol-6-ol

Bước A: Axit 6-(benzyloxy)-5-flo-1*H*-indol-2-carboxylic

Dung dịch được khuấy của methyl este của axit 6-benzyloxy-5-flo-1*H*-indol-2-carboxylic (2,5 g, 8,35 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp của tetrahydrofuran (25 mL) và metanol (25 mL) được bổ sung dung dịch của natri hydroxit (4 g, 100 mmol, 12 đương lượng) trong nước (30 mL) và hỗn hợp này được khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng này được làm lạnh trong nước đá và được axit hóa có khuấy bằng cách bổ sung từ từ 2N axit hydrocloric nước (60 mL) dẫn đến sự kết tủa. Nước (80 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút, sau đó các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (2,25 g, 7,89 mmol, 94%) là chất rắn màu trắng nhờ.

LC/MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$) 284 $[\text{M}-\text{H}]^-$; RT 1,16 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,85 (s, 1H), 11,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,54 – 7,39 (m, 5H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,4, 0,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H).

Bước B: 6-(benzyloxy)-5-flo-1H-indol

Hỗn hợp của sản phẩm từ Bước A (1,25 g, 4,38 mmol, 1 đương lượng) và diphenyl ete (60 mL) được gia nhiệt ở 290°C (bên ngoài) trong 45 phút. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh sau đó được pha loãng với heptan (180 mL) và được nạp lên trên cột silic dioxit được bao gói trước ước hexan (80 g) trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động (CombiFlash Rf, cột Silic dioxit 80g RediSep) rửa giải với gradien là 0 – 80% etyl axetat trong hexan thu được sản phẩm mong muốn (372 mg, 1,54 mmol, 35%) là chất rắn màu be.

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FNO}$) 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,26 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,3, 0,8$ Hz, 1H), 6,34 (ddd, $J = 3,0, 2,0, 0,8$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H).

Bước C: 6-(benzyloxy)-5-flo-1-metyl-1H-indol

Dung dịch được khuấy của sản phẩm từ Bước B (365 mg, 1,51 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL), được làm lạnh trong bể nước đá, được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 72,6 mg, 3,03 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Iodometan (0,11 mL, 1,82 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung, sau đó hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được làm lạnh trong đá, sau đó được làm dừng bằng cách bổ sung theo giọt của amoni clorua nước bão hòa và được rót chậm lên trên nước đá khuấy (40 mL) dẫn đến sự kết tủa. Thêm đá được bổ sung (20 mL) và sau 30 phút khuấy, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa liên tiếp bằng nước đá lạnh (2 x 30 mL) và hexan (2 x 10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (259 mg, 1,01 mmol, 67%) là chất rắn màu be.

LC/MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}$) 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,25 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

Bước D: {[6-(benzyloxy)-5-flo-1-metyl-1H-indol-3-yl]metyl}dimetylamin

Hỗn hợp được khuấy của 1,4-dioxan (5 mL) và axit axetic băng (5 mL) được bổ sung formaldehyt nước (37% khối lượng; 1,18 mL, 14,54 mmol, 14,6 đương lượng) sau đó là dimetylamin nước (40% khối lượng; 1,42 mL, 12,6 mmol, 12,6 đương lượng). Dung dịch này (1,6 mL) được bổ sung vào dung dịch được khuấy của sản phẩm từ Bước C (255 mg, 1 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (1 mL) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 4 giờ. Phản ứng này được cô *trong chân không*, sau đó 2N natri hydroxit nước (4 mL) được bổ sung và huyền phù dày thu được được pha loãng với nước (10 mL), được khuấy và được làm lạnh trong nước đá trong 15 phút, sau đó được lọc, được rửa bằng nước (x3) và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (290 mg, 0,93 mmol, 93%) là chất rắn màu kem.

LC/MS ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}$) 268 $[\text{M}+\text{H}-\text{NHMe}_2]^+$; RT 0,99 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,12 (s, 6H).

Bước E: 3-[(dimetylamino)metyl]-5-flo-1-metyl-1H-indol-6-ol

Bình được nạp 10% Pd/C (50 mg, 0,05 đương lượng), sau đó được rút và xúc rửa bằng nitơ (x 2). Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (285 mg, 0,91 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (20 mL) được bổ sung và bình được rút và xúc rửa bằng nitơ (x 3), sau đó được rút và xúc rửa bằng hydro (x 3), sau đó được cho qua khí quyển của hydro và được lắc trong 4 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng này được lọc qua hộp HM-N, được rửa giải bằng etanol, và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 50g Gold RediSep) rửa giải với gradien là 10 – 100% axetonitril trong nước thu được sản phẩm mong muốn (69,8 mg, 0,27 mmol, 29%) là chất rắn màu trắng nhờ (muối hydroclorua).

LC/MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$) 178 $[\text{M}+\text{H}-\text{NHMe}_2]^+$; RT 0,36 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,08 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,60 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,66 (s, 6H), 1,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H).

Ví dụ điều chế 4i: 4-[4-(Dimethylamino)butyl]-2-flophenol

Bước A: [3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propyl]triphenylphosphonium bromua

N-(3-bromopropyl)phtalimit (2,75 g, 10,26 mmol, 1 đương lượng) và triphenylphosphin (2,69 g, 10,3 mmol, 1 đương lượng) được khuấy trong toluen (25 mL) và được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (2,55 g, 4,81 mmol, 47%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 - 7,85 (m, 7H), 7,82 - 7,71 (m, 12H), 3,80 - 3,64 (m, 4H), 1,99 - 1,90 (m, 2H).

Bước B: 2-[(3E)-4-(3-flo-4-metoxypheyl)but-3-en-1-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1,3-dion

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (2,55 g, 4,81 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (25 mL) được bổ sung 3-flo-4-metoxypheylbenzaldehyt (741 mg, 4,81 mmol, 1 đương lượng), sau đó là 18-crown-6 (108 μL , 0,48 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, hộp silic dioxit 24 g RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1,48 g, 4,55 mmol, 95%).

LC/MS ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$) 302 [OTHER]; RT 2,25 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 - 7,79 (m, 4H), 7,13 - 6,98 (m, 3H), 6,43 - 6,33 (m, 1H), 5,61 (dt, J = 11,7, 7,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 2,64 (qd, J = 7,2, 1,8 Hz, 2H).

Bước C: (3E)-4-(3-flo-4-metoxyphenyl)but-3-en-1-amin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (1,48 g, 4,55 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (60 mL) được bổ sung metylamin (2M trong metanol; 24 mL, 665 mmol, 146 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô *trong chân không*. Cặn này được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không. Chất rắn thô được hòa tan trong etyl axetat và được chiết bằng 1N axit hydrocloric nước (3 x 100 mL). Các chất chiết nước kết hợp được bazơ hóa bằng 4M kali hydroxit nước, được chiết bằng etyl axetat (x2), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu hồng (395 mg, 2,02 mmol, 45%).

LC/MS ($C_{11}H_{14}FNO$) 196 $[M+H]^+$; RT 1,25 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,24 - 7,04 (m, 4H), 6,44 - 6,30 (m, 1H), 5,63 (dt, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,37 (qd, J = 7,1, 2,0 Hz, 2H).

Bước D: 4-(3-flo-4-metoxyphenyl)butan-1-amin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (395 mg, 2,02 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (10 mL) được bổ sung platin(IV) oxit (45,9 mg, 0,2 mmol, 0,1 đương lượng) trong khí quyển nitơ. Lọ này được rút và được nạp đầy lại bằng nitơ (x3), được rút, sau đó được đặt trong khí quyển của hydro và được lắc tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giải bằng metanol và được cô *trong chân không*. Cặn được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp SCX ước metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 1,75N metanolic amoniac và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu quả đào (219 mg, 1,11 mmol, 55%).

LC/MS ($C_{11}H_{16}FNO$) 198 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,57 - 2,44 (m, 2H), 1,61 - 1,42 (m, 4H), 1,39 - 1,26 (m, 2H).

Bước E: [4-(3-flo-4-metoxyphenyl)butyl]dimetylamin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (219 mg, 1,11 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (5 mL) được bổ sung formaldehyt nước (37% khối lượng; 91,8 μ L, 13,4 M, 3,33 mmol, 3 đương lượng), natri triaxetoxymethylborohydrua (706 mg, 3,33 mmol, 3 đương lượng) và axit axetic băng (6,36 μ L, 0,11 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được cô *trong chân không*, sau đó được tách phần giữa ethyl axetat và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (163 mg, 0,72 mmol, 65%).

LC/MS ($C_{13}H_{20}FNO$) 226 $[M+H]^+$; RT 1,30 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,10 - 7,00 (m, 2H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,56 - 2,47 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H).

Bước F: 4-[4-(dimethylamino)butyl]-2-flophenol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước E (163 mg, 0,72 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL), được làm lạnh đến 0°C, được bổ sung bo tribromua (1M trong diclometan; 2,17 mL, 2,17 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được làm lạnh đến 0°C, được dừng bằng metanol và được cô *trong chân không*. Cặn được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp SCX ướt metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 1,75N metanolic amoniac và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (110 mg, 0,52 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{12}H_{18}FNO$) 212 $[M+H]^+$; RT 0,96 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 12,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 2,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 4j: *tert*-butyl *N*-[2-(3-flo-4-hydroxyphenyl)ethyl]-*N*-metylcacbammat

Bước A: ethyl N-[2-(3-flo-4-metoxyphenyl)ethyl]cacbammat

Dung dịch của 2-(3-flo-4-metoxyphenyl)etan-1-amin (263 mg, 1,55 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được bổ sung triethylamin (315 mg, 3,11 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C trước khi bổ sung ethyl cloformat (149 µL, 1,55 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được chia phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 1% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là sáp màu trắng (245 mg, 1,02 mmol, 65%).

LC/MS (C₁₂H₁₆FNO₃) 242 [M+H]⁺; RT 1,81 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,13 (t, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,98 – 6,92 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (td, J = 7,3, 5,8 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: [2-(3-flo-4-metoxyphenyl)ethyl](metyl)amin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (245 mg, 1,02 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3 mL) được làm lạnh đến 0°C. Lithi nhôm hydrua (1M trong tetrahydrofuran, 2,54 mL, 2,54 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được làm lạnh đến 0°C và nước (96 µL) được bổ sung, tiếp theo là 15% natri hydroxit nước (96 µL), sau đó nước (288 µL). Thêm tetrahydrofuran được bổ sung để hỗ trợ việc khuấy và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút. Magie sulfat được bổ sung, tiếp theo là ethyl axetat, hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, sau đó được lọc qua celite và được rửa giải bằng ethyl axetat. Các dung môi được loại bỏ *trong chân không* và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (89 mg, 0,49 mmol, 48%).

LC/MS (C₁₀H₁₄FNO) 184 [M+H]⁺; RT 0,75 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,96 (ddd, J = 8,3, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

Bước C: 2-flo-4-[2-(metylamino)etyl]phenol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (89 mg, 0,49 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL), được làm lạnh đến 0°C , được bổ sung bo tribromua (1M trong diclometan, 1,46 mL, 1,46 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 4 giờ. Phản ứng này được làm lạnh đến 0°C và được dừng bằng metanol, sau đó được cô *trong chân không*. Cặn này được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp SCX ướt metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 1,75N metanolic amoniac và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (62 mg, 0,37 mmol, 75%).

LC/MS ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FNO}$) 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,24 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,02 - 6,93 (m, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 4H), 2,27 (s, 3H).

Bước D: tert-butyl N-[2-(3-flo-4-hydroxyphenyl)etyl]-N-metylcacbammat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (62 mg, 0,37 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung trietylamin (153 μL , 1,1 mmol, 3 đương lượng) và 4-(dimetylamino)pyridin (4,48 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng), tiếp theo là di-tert-butyl dicacbonat (0,09 mL, 0,44 mmol, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 85% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (48 mg, 0,18 mmol, 49%).

LC/MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$) 170 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$; RT 2,54 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1H), 6,95 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,89 – 6,72 (m, 2H), 3,34 – 3,27 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,64 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 4k: *tert*-Butyl *N*-[4-(3-flo-4-hydroxyphenyl)butyl]-*N*-metylcacamat

Bước A: ethyl *N*-[(3*E*)-4-(3-flo-4-metoxyphenyl)but-3-en-1-yl]cacamat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4i, Bước C (397 mg, 2,03 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (20 mL) được bổ sung triethylamin (0,57 mL, 4,07 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Ethyl cloroformat (194 µL, 2,03 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng này được chia phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 25% ethyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (310 mg, 1,16 mmol, 57%).

LC/MS (C₁₄H₁₈FNO₃) 268 [M+H]⁺; RT 2,06 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 - 7,05 (m, 3H), 6,42 - 6,33 (m, 1H), 5,57 (dt, J = 11,7, 7,2 Hz, 1H), 4,00 (dq, J = 26,6, 7,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,08 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 (qd, J = 7,1, 1,9 Hz, 2H), 1,16 (t, 3H).

Bước B: ethyl *N*-[4-(3-flo-4-metoxyphenyl)butyl]cacamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (310 mg, 1,16 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (12 mL) được bổ sung platin(IV) oxit (26,3 mg, 0,12 mmol, 0,1 đương lượng) trong khí quyển nitơ. Lọ này được rút và được nạp đầy lại bằng nitơ (x3), được rút, được đặt dưới khí quyển của hydro và được lắ tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giải bằng metanol và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (275 mg, 1,02 mmol, 88%).

LC/MS (C₁₄H₂₀FNO₃) 270 [M+H]⁺; RT 2,07 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12 - 7,00 (m, 3H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 3,96 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,97 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 2,52 – 2,45 (m, 2H), 1,51 (p, J = 7,8, 7,4 Hz, 2H), 1,37 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: [4-(3-flo-4-metoxypheyl)butyl](metyl)amin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (417 mg, 1,55 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung lithi nhôm hydrua (1M trong tetrahydrofuran; 3,87 mL, 3,87 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được làm nguội đến 0°C, nước (150 µL) được bổ sung, tiếp theo là 15% natri hydroxit nước (150 µL) và nước (450 µL). Hỗn hợp này được pha loãng với tetrahydrofuran và được khuấy trong 30 phút. Magie sulfat và etyl axetat được bổ sung, và hỗn hợp này được lọc qua celite và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (222 mg, 1,05 mmol, 68%).

LC/MS (C₁₂H₁₈FNO) 212 [M+H]⁺; RT 1,28 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,51 – 2,48 (m, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,47 – 1,31 (m, 2H).

Bước D: 2-flo-4-[4-(metylamin)butyl]phenol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (222 mg, 1,05 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL), được làm nguội ở 0°C, được bổ sung bo tribromua (1M trong diclometan, 3,15 mL, 3,15 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Phản ứng này được làm nguội đến 0°C, được dừng bằng metanol và được cô *trong chân không*. Cặn này được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp SCX ước metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 1,4N metanolic amoniac và được cô *trong chân không* để thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (63 mg, 0,32 mmol, 30%).

LC/MS (C₁₁H₁₆FNO) 198 [M+H]⁺; RT 1,01 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,00 – 6,91 (m, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 2,49 – 2,40 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,58 – 1,45 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 2H).

Bước E: tert-butyl N-[4-(3-flo-4-hydroxyphenyl)butyl]-N-metylcacbammat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (63 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung trietylamin (133 µL, 0,96 mmol, 3 đương lượng) và 4-

(dimethylamino)pyridin (3,9 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C và di-*tert*-butyl dicacbonat (66 µL, 0,29 mmol, 0,9 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được chia phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 35% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn (33 mg, 0,11 mmol, 35%).

LC/MS (C₁₆H₂₄FNO₃) 198 [M-Boc+H]⁺; RT 2,18 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 1,53 – 1,40 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 5a: 1-(1-Adamantylmetyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol

Bước A: 1-(1-adamantylmetyl)-4-iodo-pyrazol

Hỗn hợp gồm 35,9 g 1-adamantylmetanol (216 mmol), 73,48 g triphenylphosphin (280 mmol, 1,3 đương lượng), 54,25 g 4-iodo-1*H*-pyrazol (280 mmol, 1,3 đương lượng) và 64,4 g *tert*-butyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyliminometylen)cacbammat (266 mmol, 1,3 đương lượng) trong 1078 mL THF được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Sau khi bổ sung thêm 10,94 g 4-iodo-1*H*-pyrazol (56 mmol, 0,26 đương lượng), 12,81 g *tert*-butyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyliminometylen)cacbammat (53 mmol, 0,26 đương lượng) và 14,69 g triphenylphosphin (56 mmol, 0,26 đương lượng), phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ sau đó được cô, được tinh chế qua sắc ký cột nhanh sử dụng DCM là chất rửa giải, được tán nhỏ trong MeOH lạnh, và được lọc ra để thu được 53,6 g (73%) sản phẩm mong muốn là bột màu trắng.

Bước B: 1-(1-adamantylmetyl)-4-iodo-5-metyl-pyrazol

9,8 mL diisopropylamin (69,5 mmol, 1,1 đương lượng) trong 180 mL THF được bổ sung theo giọt 33,4 mL dung dịch 2,5 M của butyl lithi (84 mmol, 1,3 đương lượng) ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ, được xử lý bằng 22,0 g sản phẩm từ *Bước A* (64,28 mmol, 1 đương lượng) trong 90 mL THF, được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, được xử lý bằng 4,67 mL metylioddua (73,3 mmol, 1,14 đương lượng), và được khuấy ở -78°C trong 18 giờ. Sau khi dừng bằng NH_4Cl đặc, phản ứng này được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, được cô, được tán nhỏ trong MeOH, và được lọc ra để thu được 21 g (92%) sản phẩm mong muốn.

Bước C: 1-(1-adamantylmetyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol

21 g sản phẩm từ *Bước B* (58,95 mmol, 1 đương lượng) trong 300 mL THF được bổ sung 28,3 mL dung dịch 2,5 M của butyllithi (70,8 mmol, 1,2 đương lượng) ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ, được xử lý bằng 16,4 g 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (88,1 mmol, 1,5 đương lượng) (bổ sung theo phần qua 40 phút), và được giữ ở -78°C trong 24 giờ. Sau khi dừng bằng NH_4Cl đặc tại nhiệt độ phòng, phản ứng này được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, được cô, được tán nhỏ trong MeOH, và được lọc ra để thu được 19,7 g (94%) sản phẩm mong muốn là các tinh thể màu trắng nhò.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,45 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,64/1,54 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 1,24 (s, 12H); ^{13}C NMR (500 MHz, , $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 146,9, 144,1, 104,6, 59,7, 40,6, 36,8, 35,4, 28,1, 25,1, 12,1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{BN}_2\text{O}_2$: 357,2713, theo thực tế 357,2704.

Ví dụ điều chế 5b: 1-{[1-(3-Metoxypopyl)xclooctyl]metyl}-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol

Bước A: metyl 1-(3-metoxypopyl)xclooctanecarboxylat

4,74 g (1,14 đương lượng) diisopropylamin trong 90 mL tetrahydrofuran được bổ sung 18,8 mL (1,14 đương lượng) của dung dịch 2,5 M của butyl lithi ở -78°C và sau

0,5 giờ ở -78°C , 7,0 g (41,1 mmol) methyl xyclooctanecarboxylat trong 40 mL tetrahydrofuran được bổ sung qua 1 giờ. Sau 1 giờ ở -78°C , 7,2 g (1,14 đương lượng) 1-bromo-3-metoxi-propan được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Sau khi dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 và được cô để thu được 8,0 g (80%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,66 (s, 3H), 3,33 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,64-1,38 (m, 16H).

Bước B: [1-(3-metoxipropyl)xyclooctyl]metanol

9,0 g (37,13 mmol) sản phẩm từ Bước A trong 93 mL diethyl ete được bổ sung 1,76 g (1,25 đương lượng) lithi nhôm hydrua theo phần ở 0°C . Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước đá và EtOAc và dung dịch 10% của NaOH được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, được làm khô, và được cô để thu được 7,4 g (93%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,37 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 1,61-1,23 (m, 18H).

Bước C: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxipropyl)xyclooctyl]metyl]-1H-pyrazol

1,39 g (6,5 mmol) sản phẩm từ Bước B và 1,64 g (1,3 đương lượng) 4-iodo-1H-pyrazol trong 33 mL tetrahydrofuran được bổ sung 2,22 g (1,3 đương lượng) triphenylphosphin và 1,95 g (1,3 đương lượng) di-*tert*-butyl azodicarboxylat và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 67 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung 278 mg 4-iodo-1H-pyrazol, 444 mg triphenylphosphin, và 390 mg di-*tert*-butyl azodicarboxylat và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau khi bổ sung các chất phản ứng và khuấy tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ được lặp lại (khuấy tổng cộng 115 giờ), hỗn hợp này được cô và được tinh chế qua sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 1,24 g (49%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,68-1,18 (m, 18H).

Bước D: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxipropyl)xyclooctyl]metyl]-5-metyl-1H-pyrazol

1,2 g (3,07 mmol) sản phẩm từ Bước C trong 5 mL tetrahydrofuran được bổ sung 3,7 mL (1,2 đương lượng) dung dịch 1 M của LDA ở -78°C. Sau 0,6 giờ ở -78°C, 0,5 mL (1,14 đương lượng) methyl iodua được bổ sung theo giọt vào hỗn hợp và nó được phép làm ấm lên đến nhiệt độ phòng qua 20 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được cô, và được tinh chế qua sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 0,79 g (64%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,43 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,69-1,24 (m, 18H).

Bước E: 1-[[1-(3-metoxypopyl)xyclooctyl]metyl]-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Dung dịch của 0,81 g (2 mmol) sản phẩm từ Bước D trong 15 mL tetrahydrofuran được bổ sung 0,96 mL (1,2 đương lượng) dung dịch 2,5 M của butyl lithi theo giọt ở -78°C. Sau 0,5 giờ, 0,5 mL (1,2 đương lượng) 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được bổ sung qua 20 phút và hỗn hợp này được giữ ở -78°C trong 6 giờ và tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau khi dừng phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, và được tinh chế qua sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 0,33 g (34%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,46 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,66-1,1 (m, 14H), 1,57 (m, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,24 (m, 2H). ¹³C-NMR(500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 147,3, 144,5, 104,5, 73,2, 58,2, 54,4, 40,5, 33,2, 25,1, 23,6, 11,8. IR: 2922, 1556, 1246, 1144, 1055. HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₂₃H₄₂N₂O₃B: 405,3289, theo thực tế 405,3329.

Ví dụ điều chế 5c: 1-{[1-(3-Metoxypopyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Bước A: methyl 1-(3-metoxypopyl)xyclohexanecarboxylat

6,84g (1,09 đương lượng) diisopropylamin trong 130 mL tetrahydrofuran được bổ sung 27 mL (1,09 đương lượng) dung dịch 2,5 M của butyl lithi ở -78°C và sau 0,5 giờ ở -78°C , 8,8 g methyl xyclohexanecarboxylat trong 50 mL tetrahydrofuran được bổ sung qua 1 giờ. Sau 1 giờ ở -78°C , 10,7 g (1,13 đương lượng) 1-bromo-3-metoxi-propan được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Sau khi dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 và được cô để thu được 12 g (92%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,67 (s, 3H), 3,35 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H), 1,60-1,16 (m, 12H).

Bước B: [1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metanol

12 g (56,41 mmol) sản phẩm từ Bước A trong 140 mL diethyl ete được bổ sung 2,68 g (1,25 đương lượng) lithi nhôm hydrua theo phần ở 0°C . Sau khi khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ, phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước đá và EtOAc và dung dịch 10% của NaOH được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc, được làm khô, và được cô để thu được 9,37 g (89%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,41 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,56-1,27 (m, 14H).

Bước C: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metyl]pyrazol

1,21g (6,5 mmol) sản phẩm từ Bước B và 2,58 g (2,05 đương lượng) 4-iodo-1*H*-pyrazol trong 33 mL tetrahydrofuran được bổ sung 3,5 g (2,05 đương lượng) triphenylphosphin và 3,07 g (2,05 đương lượng) di-*tert*-butyl azodicarboxylat và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung 140 mg 4-iodo-1*H*-pyrazol, 230 mg triphenylphosphin, và 200 mg di-*tert*-butyl azodicarboxylat và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Sau khi bổ sung các chất phản ứng và khuấy tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ được lặp lại hai lần (khuấy tổng cộng 96 giờ), hỗn hợp này được cô và được tinh chế qua sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 1,4 g (59,5%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,62-1,21 (m, 14H).

Bước D: 4-iodo-1-[[1-(3-metoxypentyl)xyclohexyl]metyl]-5-metyl-pyrazol

3,7 g (10,21 mmol) sản phẩm từ Bước C trong 15 mL tetrahydrofuran được bổ sung 12,3 mL (1,2 đương lượng) dung dịch 1 M của LDA trong tetrahydrofuran ở -78°C . Sau 0,6 giờ ở -78°C , 0,73 mL (1,14 đương lượng) metyl iodua được bổ sung theo giọt vào hỗn hợp và nó được phép làm ấm lên đến nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được cô, và được tinh chế qua sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 2,85 g (74%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,44 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,58-1,13 (m, 14H).

Bước E: 1-[[1-(3-metoxypentyl)xyclohexyl]metyl]-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol

Dung dịch của 5,0 g (13,3 mmol) sản phẩm từ Bước D trong 71 mL tetrahydrofuran được bổ sung 6,38 mL (1,2 đương lượng) dung dịch 2,5 M của butyl lithi theo giọt ở -78°C . Sau 0,5 giờ, 4,1 mL (1,5 đương lượng) 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan được bổ sung qua 40 phút và hỗn hợp này được giữ ở -78°C trong 6 giờ và tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau khi dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, và được tinh chế qua sắc ký cột nhanh (silica gel) sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 2,3 g (46%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ ppm 7,47 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,54-1,07 (m, 10H), 1,46 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,24 (s, 12H). ^{13}C -NMR(500 MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ ppm 147,3, 144,4, 104,6, 73,1, 58,2, 55,7, 37,9, 30,6, 25,1, 23,1, 12,0. IR: 2927, 1556, 1257, 1144, 1053. HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{B}$: 376,2897, theo thực tế 376,3019.

Ví dụ điều chế 6a: Ethyl 5-bromo-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bước A: ethyl 2-[(pent-3-yn-1-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của ethyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (538 mg, 2,28 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung pent-3-yn-1-amin hydroclorua (300 mg, 2,51 mmol, 1,1 đương lượng) và triethylamin (0,7 mL, 5,02 mmol, 2,2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 150°C trong 3 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% ethyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (221 mg, 0,93 mmol, 41%).

LC/MS (C₁₁H₁₄N₂O₂S) 239 [M+H]⁺; RT 2,22 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 2,44 – 2,33 (m, 2H), 1,75 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: ethyl 2-{3-clo-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (140 mg, 0,93 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran được bổ sung sản phẩm từ Bước A (221 mg, 0,93 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được cô *trong chân không* và cặn được tán nhỏ bằng diclometan, được lọc, và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn trắng nhờ (148 mg, 0,46 mmol, 49%).

LC/MS (C₁₃H₁₃ClN₄O₂S) 325 [M+H]⁺; RT 2,32 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 8,8, 7,7 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước B (148 mg, 0,46 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (103 mg, 0,68 mmol, 1,5 đương lượng), XantPhos (52,7 mg, 0,09 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (297 mg, 0,91 mmol, 2 đương lượng), và 1,4-dioxan (20 mL) và lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (41,7 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 2 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với ethyl axetat, được lọc qua celite, được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (103 mg, 0,23 mmol, 52%).

LC/MS (C₂₀H₁₈N₆O₂S₂) 439 [M+H]⁺; RT 2,67 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,30 (q, 2H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,1, 2,4 Hz, 3H).

Bước D: ethyl 2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm nguội của sản phẩm từ Bước C (103 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) và dimetylformamit (5 mL) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (81,8 µL, 0,47 mmol, 2 đương lượng). Sau 5 phút, 4-dimetylaminopyridin (5,74 mg, 0,05 mmol, 0,2 đương lượng) và [2-(clometoxy)etyl]trimetylsilan (103 µL, 0,59 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô *trong chân không*. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24

g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (98 mg, 0,17 mmol, 73%).

LC/MS (C₂₆H₃₂N₆O₃SiS₂) không có sự ion hóa; RT 3,08 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,48 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 - 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

Bước E: etyl 5-bromo-2-(4-metyl-3-[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (98 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (15 mL) được bổ sung *N*-bromosuccinimit (39,9 mg, 0,22 mmol, 1,3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong *iso*-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (98 mg, 0,15 mmol, 88%).

LC/MS (C₂₆H₃₁BrN₆O₃SiS₂) không có sự ion hóa; RT 3,22 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,40 - 4,24 (m, 4H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H).

Ví dụ điều chế 7: *tert*-butyl-diphenyl-[2-[[3,5-dimetyl-7-[[5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)]pyrazol-1-yl]metyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]silan

Bước A: Axit 3-bromo-5,7-dimetyladamantan-1-carboxylic

Sau khi khuấy, sắt (6,7 g, 120 mmol) trong brom (30,7 mL, 600 mmol, 5 đương lượng) ở 0°C trong 1 giờ, axit 3,5-dimetyladamantan-1-carboxylic (25 g, 1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 ngày.

Sau khi bổ sung EtOAc, hỗn hợp phản ứng được xử lý cẩn thận bằng dung dịch natri-thiosulfat bão hòa ở 0°C và được khuấy trong 15 phút. Sau khi lọc qua tấm Celite và rửa bằng EtOAc, pha hữu cơ được tách, được rửa bằng dung dịch natri-thiosulfat bão hòa và nước muối, được làm khô, được cô để thu được sản phẩm mong muốn (34,28 g, 74,6%), mà được sử dụng không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,33 (br., 1H), 2,21 (s, 2H), 1,96/1,91 (d+d, 4H), 1,50/1,43 (d+d, 4H), 1,21/1,14 (dm+dm, 2H), 0,86 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 176,8, 66,8, 54,0, 48,7, 48,5, 45,7, 43,3, 35,5, 29,4; HRMS-ESI (m/z): [M-H] $^-$ được tính cho $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrO}_2$: 285,0496; theo thực tế 285,0498.

Bước B: 3-bromo-5,7-dimetyl-1-adamantyl-metanol

Sản phẩm từ Bước A (34,3 g, 119 mmol) trong THF (77,6 mL) được bổ sung từ từ dung dịch 1 M của BH_3 -THF trong THF (358 mL, 3 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Sau khi bổ sung metanol và khuấy trong 30 phút, tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (16,19 g, 49,6%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 4,51 (t, 1H), 3,05 (d, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,91 (s, 4H), 1,19/1,09 (d+d, 2H), 1,19/1,05 (d+d, 4H), 0,85 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 70,4, 68,9, 54,9, 49,8, 49,3, 43,8, 41,4, 35,7, 29,7; HRMS-ESI (m/z): [M-Br] $^-$ được tính cho $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}$: 193,1598; theo thực tế: 193,1589.

Bước C: 1-[3-bromo-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metylpyrazol

Sản phẩm từ Bước B (16,19 g, 59,26 mmol) và 1H-pyrazol (4,841 g, 1,2 đương lượng) trong toluen (178 mL) được bổ sung xyanometyltributylphosphoran (18,64 mL, 1,2 đương lượng) trong một phần và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (17,88 g, 93%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,92-1,02 (m, 12H), 0,83 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,0, 131,8, 105,2, 67,7, 61,4, 54,4/48,8/44,6, 50,4, 35,7, 29,6; HRMS-ESI (m/z): [M] $^+$ được tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrN}_2$: 322,1045; theo thực tế: 322,1014.

Bước D: 5-methyl-1-[[3-bromo-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]pyrazol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (17,88 g, 55,3 mmol) trong THF (277 mL) được bổ sung butyllithi (2,5 M trong THF, 66 mL, 3 đương lượng) ở -78°C , sau đó sau 1 giờ, iodometan (17,2 mL, 5 đương lượng) được bổ sung. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (18,7 g, 100%), mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7,31 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,89/1,85 (d+d, 4H), 1,23/1,15 (d+d, 4H), 1,16/1,05 (d+d, 2H), 0,83 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 139,2, 138,0, 105,2, 67,8, 57,8, 54,4, 50,6, 48,8, 44,8, 41,5, 35,7, 29,6, 11,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BrN}_2$: 337,1279; theo thực tế: 337,1289.

Bước E: 2-[[3,5-dimethyl-7-[(5-methylpyrazol-1-yl)methyl]-1-adamantyl]oxy]etanol

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước D (18,7 g, 55,3 mmol), etylen glycol (123 mL, 40 đương lượng), và DIPEA (48,2 mL, 5 đương lượng) được khuấy ở 120°C trong 6 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (18,5 g, 105%), mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7,29 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,45 (t, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,39 (q, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,34 (s, 2H), 1,27/1,21 (d+d, 4H), 1,13/1,07 (d+d, 4H), 1,04/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 139,0, 137,8, 105,1, 74,0, 62,1, 61,5, 58,5, 50,1, 47,0, 46,1, 43,3, 39,7, 33,5, 30,2, 11,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$: 319,2386; theo thực tế: 319,2387.

Bước F: tert-butyl-diphenyl-[2-[[3,5-dimethyl-7-[(5-methylpyrazol-1-yl)methyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]silan

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước E (17,6 g, 55,3 mmol) và imidazol (5,65 g, 1,5 đương lượng) trong DCM (150 ml) được bổ sung tert-butyl-clo-diphenyl-silan (18,6 g, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký

cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (27,0 g, 87,8%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,72-7,34 (m, 10H), 7,29 (d, 1H), 5,99 (br., 1H), 3,78 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,33 (s, 2H), 1,26/1,18 (d+d, 4H), 1,12/1,06 (d+d, 4H), 1,03/0,96 (d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,82 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,0, 137,8, 105,1, 74,2, 64,4, 61,7, 58,5, 50,0, 46,9, 46,0, 43,4, 39,6, 33,5, 30,1, 27,1, 19,3, 11,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$: 557,3563; theo thực tế: 557,3564.

Bước G: tert-butyl-diphenyl-[2-[[3-[(4-iodo-5-metyl-pyrazol-1-yl)metyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]oxy]etoxy]silan

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (27,0 g, 48,56 mmol) trong DMF (243 mL) được bổ sung *N*-iodosuccinimit (13,6 g, 1,25 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước, hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri-thiosulphat bão hòa và nước muối, được làm khô, và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (30,1g, 90%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,68-7,37 (m, 10H), 7,45 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,30 (s, 2H), 1,26/1,17 (d+d, 4H), 1,12/1,05 (d+d, 4H), 1,00/0,96 (d+d, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,82 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 142,5, 140,8, 133,7, 64,4, 61,7, 60,3, 59,9, 49,9, 46,8, 45,9, 43,2, 39,7, 33,5, 30,1, 27,1, 19,3, 12,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{IN}_2\text{O}_2\text{Si}$: 683,2530; theo thực tế: 683,2533.

Bước H: tert-butyl-diphenyl-[2-[[3,5-dimetyl-7-[[5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]metyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]silan

Sản phẩm từ Bước G (17,5 g, 25,6 mmol) trong THF (128 mL) được bổ sung clo(isopropyl)magne-LiCl (1,3 M trong THF, 24 mL, 1,2 đương lượng) ở 0°C, được khuấy trong 40 phút, được xử lý bằng 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (15,7 mL, 3 đương lượng), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. Sau khi pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, các pha

hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc lý cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (15,2g, 86,9%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,65 (dm, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (tm, 2H), 7,40 (tm, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (t, 2 H), 3,44 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35-0,94 (m, 12H), 1,24 (s, 12H), 0,97 (s, 9H), 0,83 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 146,9, 144,3, 135,6, 130,2, 128,2, 104,7, 83,0, 74,2, 64,4, 61,7, 58,4, 30,1, 27,1, 25,2, 19,3, 12,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{BN}_2\text{O}_4\text{Si}$: 683,4415; theo thực tế: 683,4423.

Ví dụ điều chế 8: *tert*-butyl- [3-[3,5-dimetyl-7-[[5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]metyl]-1-adamantyl]propoxy]-diphenyl-silan

Bước A: 1-[[3-allyl-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol

Sản phẩm từ Bước D của Ví dụ điều chế 7 (15,66 g, 46,43 mmol) và AgOTf (597 mg, 0,05 đương lượng) trong THF (232 mL) được bổ sung dung dịch 2 M của allyl-Mg-Cl trong THF (46,4 mL, 2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ. Sau khi dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (11,32 g, 81,7%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,27 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,01/4,96 (dm+dm, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,83 (d, 2H), 1,15-0,93 (m, 12H), 0,78 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,0, 137,7, 135,0, 117,7, 105,0, 59,0, 47,8, 44,2, 35,0, 31,8, 30,6, 11,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2$: 299,2487; theo thực tế: 299,2485.

Bước B: 3-[3,5-dimetyl-7-[(5-metylpyrazol-1-yl)metyl]-1-adamantyl]propan-1-ol

Sản phẩm từ Bước A (10,2 g, 34,17 mmol), trong THF (85 mL) được bổ sung dung dịch 1 M của BH_3 -THF trong THF (85,4 mL, 2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Sau khi xử lý bằng dung dịch 10 M của NaOH (24 mL, 7 đương lượng) và dung dịch 33 % của hydro peroxit (73 mL, 25 đương lượng) ở 0°C , phản ứng này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, nó được dừng bằng

dung dịch HCl nước, được chiết bằng EtOAc, và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (9,75 g, 90%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,28 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 4,33 (t, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,22 (brs, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,12-0,92 (m, 12H), 1,06 (m, 2H), 0,78 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 137,7, 105,0, 62,1, 59,1, 39,7, 30,7, 26,5, 11,9, HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$: 317,2593; theo thực tế: 317,2590

Bước C: *tert*-butyl-[3-[3,5-dimetyl-7-[(5-metylpyrazol-1-yl)metyl]-1-adamantyl]propoxy]-diphenyl-silan

Sản phẩm từ Bước B (9,75 g, 30,8 mmol) và imidazol (3,1 g, 1,5 đương lượng) trong DCM (92 ml) được bổ sung *tert*-butyl-clo-diphenyl-silan (9,45 mL, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (12,5 g, 73%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63-7,39 (m, 10H), 7,27 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,1-0,92 (br., 12H), 1,09 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,77 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 137,7, 105,0, 64,8, 59,1, 39,3, 38,0, 34,2, 31,8, 30,6, 27,2, 26,1, 19,2, 11,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{OSi}$: 555,3771; theo thực tế: 555,3770.

Bước D: *tert*-butyl-[3-[3-[(4-iodo-5-metylpyrazol-1-yl)metyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl] propoxy]-diphenyl-silan

Sản phẩm từ Bước C (12,5 g, 22,54 mmol) trong DMF (112 mL) được bổ sung *N*-iodosuccinimit (6,34 g, 1,25 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Sau khi dừng bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa và chiết bằng DCM, các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri thiosulphat bão hòa và nước muối, được làm khô, và được làm bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn (16,3 g, 105%). LC/MS ($\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{IN}_2\text{OSi}$) 681 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước E: tert-butyl-[3-[3,5-dimethyl-7-[[5-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]methyl]-1-adamantyl]propoxy]-diphenyl-silan

Sản phẩm từ Bước D (16,25 g, 23,9 mmol) trong THF (119 mL) được bổ sung clo(isopropyl)magie-LiCl (1,3 M trong THF, 22 mL, 1,2 đương lượng) ở 0°C, hỗn hợp này được khuấy trong 40 phút, được xử lý bằng 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (14,6 mL, 3 đương lượng), và được khuấy trong 10 phút. Sau khi pha loãng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (11,4 g, 70%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,59 (d, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,43 (t, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,41 (qn, 2H), 1,24 (s, 12H), 1,09 (m, 2H), 1,08 (s, 4H), 1,05 (s, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,98 (s, 2H), 0,94 (s, 4H), 0,78 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 146,9, 144,2, 135,5, 133,8, 130,3, 128,3, 104,6, 83,0, 64,7, 64,7, 59,0, 50,6, 48,2, 46,5, 44,1, 39,2, 37,9, 31,8, 30,7, 27,2, 26,1, 25,2, 19,2, 12,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₂H₆₂BN₂O₃Si: 681,4623; theo thực tế: 681,4631.

Ví dụ điều chế 9: tert-butyl-[2-[[3-[[5-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]methyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]-diphenyl-silan

Bước A: (3-bromo-1-adamantyl)metanol

Axit 3-bromoadamantan-1-carboxylic (10,0 g, 38,6 mmol) trong THF (25 mL) được bổ sung từ từ dung dịch 1 M của BH₃-THF trong THF (115 mL, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 48 giờ. Sau khi bổ sung metanol và khuấy trong 30 phút, tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (8,37 g, 88%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 4,50 (t, 1H), 3,02 (d, 2H), 2,28/2,21 (dm+dm, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,66/1,56 (dm+dm, 2H), 1,48/1,39 (dm+dm, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 70,9, 69,3, 51,3, 49,0, 40,6, 37,3, 35,1, 32,3.

Bước B: 1-[(3-bromo-1-adamantyl)methyl]pyrazol

Sản phẩm từ Bước A (8,37 g, 34,1 mmol), 1H-pyrazol (2,79 g, 1,2 đương lượng) trong toluen (100 mL) được bổ sung (xyanometylen)tributylphosphoran (10,7 mL, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (8,50 g, 84%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,23 (t, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,24/2,13 (m+m, 4H), 2,1 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,63/1,50 (m+m, 2H), 1,47/1,43 (m+m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 138,9, 131,7, 105,1, 68,0, 61,8, 51,8, 48,5, 39,8, 38,3, 34,6, 32,1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrN}_2$: 295,0810; theo thực tế: 295,0804.

Bước C: 1-[(3-bromo-1-adamantyl)metyl]-5-metyl-pyrazol

Sản phẩm từ Bước B (1,70 g, 5,76 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung butyllithi (2,5 M trong THF, 12 mL, 5 đương lượng) ở -78°C. Sau 1 giờ, iometan (7,2 mL, 5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (2,0 g, 112%), mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,31 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,25/2,15 (d+d, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,63/1,52 (d+d, 2H), 1,52/1,49 (d+d, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,2, 138,0, 105,2, 68,2, 58,3, 52,1, 48,5, 40,5, 38,4, 34,5, 32,2, 11,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_2$: 309,0966; theo thực tế: 309,0962.

Bước D: 2-[[3-[(5-metylpyrazol-1-yl)metyl]-1-adamantyl]oxy]etanol

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước C (2,00 g, 6,47 mmol), etylen glycol (14,4 mL, 40 đương lượng), và DIPEA (5,6 mL, 5 đương lượng) được khuấy ở 120°C trong 6 giờ. Sau khi pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (1,62 g, 86,6%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,28 (d, 1H), 5,99 (m, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,23 (brs, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,61/1,52 (m+m, 4H), 1,47/1,43 (m+m, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,44-1,35 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 137,8, 105,1, 61,8, 61,5, 59,0, 44,6, 40,8, 39,6, 35,7, 30,0, 11,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$: 291,2073; theo thực tế: 291,2069.

Bước E: tert-butyl-[2-[[3-[(5-methylpyrazol-1-yl)methyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]-diphenyl-silan

Sản phẩm từ Bước D (6,52 g, 22,5 mmol) và imidazol (2,29 g, 1,5 đương lượng) trong DCM (67 ml) được bổ sung tert-butyl-clo-diphenyl-silan (6,9 mL, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (11,0 g, 92,7%). LC/MS ($\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$) 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước F: tert-butyl-[2-[[3-[(4-iodo-5-methyl-pyrazol-1-yl)methyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]-diphenyl-silan

Sản phẩm từ Bước E (11,0 g, 20,8 mmol) trong DMF (105 mL) được bổ sung N-iodosuccinimit (5,85 g, 1,25 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM, các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng natri thiosulphat bão hòa và nước muối, được làm khô, và được bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn (11,0 g, 81%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,70-7,36 (m, 10H), 7,44 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,66-1,32 (m, 12H), 0,98 (s, 9H) ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 142,4, 140,9, 64,4, 61,4, 60,4, 60,3, 30,0, 27,1, 12,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{IN}_2\text{O}_2\text{Si}$: 655,2217; theo thực tế: 655,2217.

Bước G: tert-butyl-[2-[[3-[[5-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-yl]methyl]-1-adamantyl]oxy]etoxy]-diphenyl-silan

Sản phẩm từ Bước F (11,0 g, 16,8 mmol) trong THF (84 mL) được bổ sung clo(isopropyl)magne-LiCl (1,3 M trong THF, 17 mL, 1,2 đương lượng) ở 0°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 40 phút, được xử lý bằng 2-isopropoxy-4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (10,3 mL, 3 đương lượng), và được khuấy trong 10 phút. Sau khi pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và MTBE làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (9,0 g, 82%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7,66 (d, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,40 (t, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (br, 2H), 1,60/1,48 (d+d, 4H), 1,44 (d, 2H), 1,44 (s, 2H), 1,40 (d, 4H), 1,23 (s, 12H), 0,97 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 146,9, 144,2, 133,8, 130,2, 128,3, 125,7, 104,6, 83,0, 72,5, 64,4, 61,4, 58,9, 44,6, 40,7, 39,6, 38,7, 35,6, 30,0, 27,1, 25,2, 19,3, 12,1; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{BN}_2\text{O}_4\text{Si}$: 655,4102; theo thực tế: 655,4108.

Ví dụ điều chế 10: metyl 3-bromo-6-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]pyridin-2-carboxylat

Bước A: metyl 6-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-bromo-pyridin-2-carboxylat

Metyl 6-amino-3-bromo-pyridin-2-carboxylat (25,0 g, 108,2 mmol) và DMAP (1,3 g, 0,1 đương lượng) trong DCM (541 mL) được bổ sung Boc_2O (59,0 g, 2,5 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ. Sau khi bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng DCM, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (45,0 g, 72,3%).

LC/MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{Na}$) 453 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Bước B: metyl 3-bromo-6-(tert-butoxycarbonylamino)pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (42,7 g, 74,34 mmol) trong DCM (370 mL) được bổ sung TFA (17,1 mL, 3 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Sau khi rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và nước muối, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (28,3 g, 115,2%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 10,29 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 165,6, 153,1, 151,8/148,3, 143,5, 116,3, 109,2, 53,2, 28,4. LC/MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{Na}$) 353 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Bước C: methyl 3-bromo-6-[tert-butoxycarbonyl-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propyl]amino]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (10,0 g, 30,1967 mmol) trong axeton (150 mL), được bổ sung Cs_2CO_3 (29,5 g, 3 đương lượng) và 3,6-diclo-4-(3-iodopropyl)-5-metyl-pyridazin (9,9 g, 1 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (17,5 g, 108%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 165,3, 157,6, 156,6, 153,2, 152,9, 147,2, 143,1, 142,2, 139,7, 122,6, 111,8, 82,2, 53,3, 46,4, 28,1, 27,7, 26,5, 16,3; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ được tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{NaO}_4$: 555,0177; theo thực tế: 555,0172.

Bước D: methyl 3-bromo-6-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước C (17,5 g, 32,7 mmol) trong 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (330 mL) được khuấy ở 110°C trong 18 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (9,9 g, 70%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,63 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,74 (m, 2H) ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 166,5, 141,5, 112,6, 52,9, 40,9, 28,0, 27,0, 16,4.

Ví dụ điều chế 11: (4-metoxypheyl)methyl 3-bromo-6-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]pyridin-2-carboxylat

Bước A: Axit 3-bromo-6-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]pyridin-2-carboxylic

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10 (35,39 g, 81,52 mmol) và $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (13,68 g, 4 đương lượng) trong 1,4-dioxan (408 mL) và nước (82 mL) được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi dừng bằng dung dịch 1 M của HCl và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica

gel, sử dụng DCM và MeOH làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (27,74 g, 81%).

LC/MS ($C_{14}H_{14}BrCl_2N_4O_2$) 421 $[M+H]^+$.

Bước B: (4-metoxyphephenyl)metyl 3-bromo-6-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (27,7 g, 65,9 mmol), (4-metoxyphephenyl)metanol (16,4 mL, 2 đương lượng), và PPh_3 (34,6 g, 2 đương lượng) trong toluen (660 mL) và THF (20 mL) được bổ sung theo giọt diisopropyl azodicarboxylat (26 mL, 2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (23,65 g, 66,4%).

1H NMR (500 MHz, dms o - d_6) δ ppm 7,62 (d, 1H), 7,37 (dn, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,91 (dm, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,30 (q, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,73 (m, 2H); ^{13}C NMR (500 MHz, dms o - d_6) δ ppm 165,9, 159,7, 157,6, 157,5, 156,8, 148,0, 142,7, 141,5, 139,7, 130,6, 127,8, 114,3, 112,6, 101,6, 67,0, 55,6, 40,9, 28,0, 27,1, 16,4; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{22}H_{22}BrCl_2N_4O_3$: 539,0252, theo thực tế: 539,0246.

Ví dụ điều chế 12: metyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3- c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(p -tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Bước A: metyl 6-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]-3-[5-metyl-1-[[3-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 10 (15,0 g, 34,55 mmol), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 7 (30,7 g, 1,3 đương lượng), Cs_2CO_3 (33,8 g, 3,0 đương lượng), và $Pd(AtaPhos)_2Cl_2$ (1,53 g, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (207 mL) và H_2O (34,5 mL) được khuấy ở 80°C trong 1,5 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (18,5 g, 58%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,69-7,37 (m, 10H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,35 (s, 2H), 1,27/1,2 (m+m, 4H), 1,15/1,09 (m+m, 4H), 1,05/0,97 (m+m, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{50}\text{H}_{63}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$: 909,4057; theo thực tế: 909,4053.

Bước B: methyl 6-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-3-[5-metyl-1-[[[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (18,5 g, 20,3 mmol), Cs_2CO_3 (13,2 g, 2 đương lượng), DIPEA (7,1 mL, 2 đương lượng), và $\text{Pd}(\text{Ataphos})_2\text{Cl}_2$ (900 mg, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (102 mL) được khuấy ở 110°C trong 18 giờ. Sau khi lọc và cô đặc, cặn được xử lý bằng DCM, được rửa bằng nước, và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và EtOAc làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (12,6 g, 71%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66 (dm, 4H), 7,47-7,36 (m, 6H), 7,38 (s, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (br., 2H), 1,38 (s, 2H), 1,32-0,96 (br., 10H), 0,98 (s, 9H), 0,85 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,9, 137,6, 120,5, 64,4, 61,7, 58,9, 52,3, 46,0, 43,4, 30,2, 27,1, 24,6, 21,0, 15,5, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{Si}$: 873,4290; theo thực tế: 873,4291.

Bước C: methyl 6-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (8,46 g, 9,68 mmol) trong THF (95 mL) được bổ sung dung dịch 1 M của TBAF trong THF (10,6 mL, 1,1 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Sau khi dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và MeOH làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (5,38g, 88%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,42-0,95 (m, 12H), 0,87 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 635,3113; theo thực tế: 635,3112.

Bước D: methyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Buchwald I ở 130°C trong 1 giờ, bắt đầu từ 3,7 g sản phẩm từ Bước C (5,78 mmol) và 1,74 g 1,3-benzothiazol-2-amin (2 đương lượng), thu được 3,1 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 72%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,82 (br., 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (br., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,46 (br., 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (brt., 2H), 3,35 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,42-0,96 (m, 12H), 0,87 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,8, 137,5, 126,4, 122,4, 122,1, 119,0, 62,1, 61,5, 59,0, 52,6, 45,4, 30,2, 24,3, 21,7, 12,6, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$: 749,3597; theo thực tế: 749,3595.

Bước E: methyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimethyl-7-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước D (3,85 g, 5,14 mmol) và triethylamin (2,15 mL, 3 đương lượng) trong DCM (50 mL) được bổ sung p-tolylsulfonyl 4-methylbenzensulfonat (2,51 g, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (3,2 g, 69%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,81 (br., 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (br., 1H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,32-0,93 (m, 12H), 0,84 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 139,8, 137,6, 130,6, 128,1, 126,4, 122,4, 122,1, 119, 71,5, 58,8, 58,4, 52,6, 45,4, 30,1, 24,3, 21,7, 21,6, 12,6, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{48}H_{55}N_8O_6S_2$: 903,3686; theo thực tế: 903,3685.

Ví dụ điều chế 13: (4-metoxypheyl)metyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[3-(p-tolylsulfonyloxy)propyl]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Bước A: (4-metoxypheyl)metyl 3-[1-[[3-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11 (3,67 g, 6,79 mmol), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 8 (5,09 g, 1,1 đương lượng), $Pd(AtaPhos)_2Cl_2$ (301 mg, 0,1 đương lượng), và Cs_2CO_3 (6,64 g, 3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (41 mL) và H_2O (6,8 mL) được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (4,43 g, 64%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,62-7,38 (m, 10H), 7,32 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,18-0,85 (m, 12H), 1,09 (t, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,77 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{58}H_{71}Cl_2N_6O_4Si$: 1013,4683; theo thực tế: 1013,4683;

Bước B: (4-metoxypheyl)metyl 3-[1-[[3-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (4,43 g, 4,37 mmol), Cs_2CO_3 (2,84 g, 2 đương lượng), DIPEA (1,5 mL, 2 đương lượng) và $Pd(Ataphos)_2Cl_2$ (193 mg, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (22 mL) được khuấy ở 110°C trong 18 giờ. Sau khi dừng bằng nước và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được cô, và được tinh chế

bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và EtOAc làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (2,83 g, 66%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (d, 4H), 7,44 (t, 2H), 7,42 (t, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (qn, 2H), 1,43 (qn, 2H), 1,12 (s, 4H), 1,10 (s, 2H), 1,09 (t, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,95 (s, 2H), 0,94/0,91 (d+d, 4H), 0,78 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 166,9, 159,6, 156,3, 153,6, 150,8, 147,7, 140,1, 137,5, 137,3, 136,0, 135,5, 133,8, 130,3, 130,1, 129,1, 128,3, 127,6, 123,1, 120,5, 115,5, 114,3, 66,8, 64,8, 64,8, 59,6, 55,6, 50,5, 48,1, 46,4, 46,0, 44,2, 39,3, 38,1, 31,7, 30,6, 27,2, 26,1, 24,6, 21,0, 19,3, 15,5, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{58}\text{H}_{70}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{Si}$: 977,4916; theo thực tế: 977,4915.

Bước C: (4-metoxyphenyl)metyl 6-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-3-[1-[[3-(3-hydroxypropyl)-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (2,83 g, 2,89 mmol) trong THF (95 mL) được bổ sung dung dịch 1 M của TBAF trong THF (3,2 mL, 1,1 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Sau khi dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và được chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và MeOH làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (2,21 g, 103%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,32 (q, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (qn, 2H), 1,34 (qn, 2H), 1,13 (s, 2H), 1,13 (s, 4H), 1,06 (t, 2H), 0,99/0,95 (d+d, 4H), 0,97 (s, 2H), 0,78 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 166,9, 159,7, 156,4, 153,6, 150,8, 147,7, 140,2, 137,5, 137,3, 136,0, 130,2, 129,1, 127,6, 123,1, 120,4, 115,5, 114,3, 66,8, 66,8, 62,1, 59,7, 55,6, 50,6, 48,2, 46,5, 46,0, 44,3, 39,7, 38,1, 31,8, 30,6, 26,5, 24,6, 21,0, 15,5, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{ClN}_6\text{O}_4$: 739,3739; theo thực tế: 739,3739.

Bước D: (4-metoxypheyl)metyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-(3-hydroxypropyl)-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước C (1,71 g, 2,31 mmol), 1,3-benzothiazol-2-amin (695 mg, 2 đương lượng), Pd₂dba₃ (212 mg, 0,1 đương lượng), XantPhos (268 mg, 0,2 đương lượng), và DIPEA (1,2 mL, 3 đương lượng) trong xyclohexanol (14 mL) được khuấy ở 130°C trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan, DCM và MeCN làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (1,25g, 63%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12,08/10,87 (brs/brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (br, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,34 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (q, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (qn, 2H), 1,34 (qn, 2H), 1,14 (s, 4H), 1,14 (s, 2H), 1,07 (t, 2H), 1,00/0,95 (d+d, 2H), 0,99/0,95 (d+d, 4H), 0,79 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 140,0, 137,6, 130,2, 126,4, 122,4, 122,0, 119,0, 114,3, 66,7, 62,1, 59,6, 55,6, 50,6, 48,2, 46,5, 45,4, 44,3, 39,7, 30,6, 26,5, 24,3, 21,7, 12,6, 11,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₉H₅₇N₈O₄S: 853,4223; theo thực tế: 853,4229.

Bước E: (4-metoxypheyl)metyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[3-(p-tolylsulfonyloxy)propyl]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước D (1,25 g, 1,47 mmol) và triethylamin (0,61 mL, 3 đương lượng) trong DCM (15 mL) được bổ sung p-tolylsulfonyl 4-metylbenzensulfonat (717 mg, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được 800 mg (54%) sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,88 (brs, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (brs, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (brs, 1H), 7,17 (brs, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,45 (m, 2H),

1,17-0,8 (m, 12H), 0,98 (m, 2H), 0,77 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{56}H_{63}N_8O_6S_2$: 1007,4312; theo thực tế: 1007,4318.

Ví dụ điều chế 14: (4-metoxypheyl)metyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[5-metyl-1-[[3-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]metyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Bước A: (4-metoxypheyl)metyl 3-[1-[[3-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 11 (3,67 g, 6,79 mmol), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 9 (4,89 g, 1,1 đương lượng), $Pd(AtaPhos)_2Cl_2$ (301 mg, 0,1 đương lượng), và Cs_2CO_3 (6,64 g, 3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (41 mL) và H_2O (6,8 mL) được khuấy ở $80^\circ C$ trong 12 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (3,0 g, 45%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,69-7,37 (m, 10H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,65-1,33 (m, 12H), 0,97 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{55}H_{65}Cl_2N_6O_5Si$: 987,4163; theo thực tế: 987,4158.

Bước B: (4-metoxypheyl)metyl 3-[1-[[3-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (3,00 g, 3,00 mmol), Cs_2CO_3 (1,95 g, 2 đương lượng), DIPEA (1,0 mL, 2 đương lượng), và $Pd(Ataphos)_2Cl_2$ (212 mg, 0,1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được khuấy ở $110^\circ C$ trong 18 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và MeOH làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (1,74 g, 60%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,84 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,68-7,37 (m, 10H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,72

(s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,65-1,37 (m, 12H), 0,97 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{55}H_{64}ClN_6O_5Si$: 951,4396; theo thực tế: 951,4397.

Bước C: (4-metoxypheyl)metyl 6-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (1,73 g, 1,82 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung dung dịch 1 M của TBAF trong THF (2,0 mL, 1,1 đương lượng) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và MeOH làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (1,06 g, 82%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,85 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,47 (t, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,67-1,36 (m, 12H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{39}H_{46}ClN_6O_5$: 713,3218; theo thực tế: 713,3217.

Bước D: (4-metoxypheyl)metyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước C (1,00 g, 1,40 mmol), 1,3-benzothiazol-2-amin (421 mg, 2 đương lượng), Pd_2dba_3 (128 mg, 0,1 đương lượng), XantPhos (162 mg, 0,2 đương lượng), và DIPEA (0,72 mL, 3 đương lượng) trong xyclohexanol (10 mL) được khuấy ở 130°C trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan, sau đó DCM và MeOH làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (600 mg, 53%).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,18/10,84 (brs/brs, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,83 (br, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (br, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 (brt, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,17 (brt, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,47 (brt, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,41 (brq, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (qn, 2H), 1,62/1,53 (d+d, 4H), 1,53 (s, 2H), 1,49/1,44 (d+d, 2H), 1,44 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,9, 137,6, 130,1, 126,4, 122,4, 122,0, 118,9, 114,2,

66,7, 61,9, 61,5, 59,5, 55,6, 45,4, 44,7, 40,8, 39,5, 35,6, 30,1, 24,3, 21,7, 12,6, 10,8; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{46}H_{51}N_8O_5S$: 827,3703; theo thực tế: 827,3709.

Bước E: (4-metoxypheyl)metyl 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[5-metyl-1-[[3-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]metyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước D (600 mg, 0,726 mmol) và N,N-dietyletanamin (0,31 mL, 3 đương lượng) trong diclometan (7 mL) được bổ sung p-tolylsulfonyl 4-metylbenzensulfonat (357 mg, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, sử dụng DCM và MeOH làm các chất rửa giải) thu được 354 mg (50%) sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm 12,22/10,85 (brs/brs, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,81 (br, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (br, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,05 (t, 2 H), 4,00 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,99 (qn, 2H), 1,55-1,36 (m, 12H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm 139,9, 137,6, 130,5, 130,3, 128,1, 126,4, 122,4, 122,0, 118,9, 114,2, 71,4, 66,8, 59,4, 58,2, 55,6, 45,4, 30,0, 24,2, 21,6, 21,6, 12,6, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{53}H_{57}N_8O_7S_2$: 981,3792; theo thực tế: 981,3795.

Ví dụ điều chế 15: etyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Bước A: Axit 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3a (35,39 g, 81,52 mmol) và LiOH $\times$ H $_2$ O (4 đương lượng) trong 1,4-dioxan (408 mL) và nước (82 mL) được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi dừng bằng dung dịch 1 M của HCl và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, sử dụng DCM và MeOH làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (27,7 g, 81%).

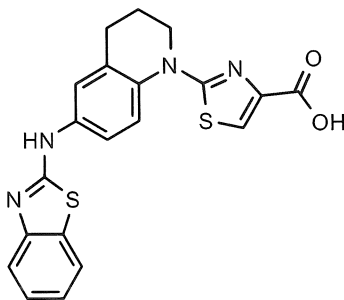
^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,56 (dd, 1H), 7,43 (brd., 1H), 6,96 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 166,4, 154,8, 152,1, 151,8, 151,1, 147,1, 143,9, 135,7, 134,0, 133,8, 129,0, 124,9, 117,6, 82,3, 68,8, 46,3, 31,0, 24,0, 22,5, 19,8, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFIN}_4\text{O}_3\text{S}$: 588,9973; theo thực tế: 588,9969.

Bước B: ethyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (27,7 g, 65,9 mmol), etanol (2 đương lượng) và PPh_3 (2 đương lượng) trong toluen (660 mL) và THF (20 mL) được bổ sung theo giọt diisopropyl azodicarboxylat (2 đương lượng) và phản ứng này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (23,65 g, 66,4%).

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,59 (dd, 1H), 7,44 (dm, 1H), 6,98 (t, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,28 (t, 3H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 162,6, 155,4, 152,2, 151,7, 151,3, 147,0, 134,0, 124,9, 117,6, 82,4, 68,3, 60,7, 46,3, 30,8, 24,1, 23,1, 19,7, 15,7, 14,6; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClFIN}_4\text{O}_3\text{S}$: 617,0286, theo thực tế: 617,0282.

Ví dụ 1: Axit 2-{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của benzoyl isothioxyanat (380 μ L, 2,83 mmol, 1,2 đương lượng) trong axeton (10 mL) được bổ sung 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin (500 mg, 2,36 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót lên trên nước đá và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn được bổ sung vào 1N natri hydroxit nước (10 mL) và huyền phù được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút, được làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được rót lên trên 1N axit hydrocloric nước lạnh. Độ pH được điều chỉnh đến pH 8 bằng natri cacbonat nước bão hòa và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước để thu được chất rắn màu vàng. Huyền phù của chất rắn và etyl bromopyruvat (296 μ L, 2,36 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (10 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, sau đó được tách phần giữa etyl axetat và nước. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL) và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (232 mg, 0,63 mmol, 27%).

LC/MS ($C_{15}H_{15}BrN_2O_2S$) 367 $[M+H]^+$; RT 1,42 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,29 (t, 3H).

Bước B: etyl 2-{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (93,8 mg, 0,26 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (46,0 mg, 0,31 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (166 mg, 0,51 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (4 mL), và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung BrettPhos (13,7 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (23,4 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng), và gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50

mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (85,1 mg, 0,19 mmol, 76%).

LC/MS ($C_{22}H_{20}N_4O_2S_2$) 437 $[M+H]^+$; RT 1,40 (LCMS-V-B1)

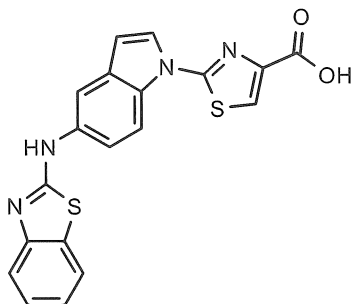
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 4,28 (q, $J = 7,08$ Hz, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 2,80 (t, $J = 6,30$ Hz, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,09$ Hz, 2H).

Bước C: Axit 2-{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (85,1 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (2 mL) và metanol (1 mL), được bổ sung 1N natri hydroxit nước (0,39 mL, 0,39 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 6% metanol trong diclometan thu được vật liệu mà được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A2) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (1,2 mg, 1,5%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{20}H_{17}N_4O_2S_2$: 409,0793, theo thực tế 409,0830

Ví dụ 2: Axit 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-indol-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-(5-bromo-1H-indol-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm nguội của 5-bromoindol (150 mg, 0,77 mmol, 1 đương lượng) trong dimethylformamit (2 mL) được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 36,7 mg, 1,53 mmol, 2 đương lượng) theo phần và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút, trước khi bổ sung methyl 2-clo-4-thiazolcarboxylat (272 mg, 1,53 mmol, 2 đương lượng), sau đó cho phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng ethyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 x 30 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradient là 0 – 20% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (72,8 mg, 0,22 mmol, 28%).

LC/MS ($C_{13}H_9BrN_2O_2S$) 339 $[M+H]^+$; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 – 8,38 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 3,5, 0,8$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Bước B: methyl 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-indol-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (72,8 mg, 0,22 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (38,9 mg, 0,26 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (141 mg, 0,43 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (2 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung BrettPhos (11,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (19,8 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng), sau đó gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng

này được tách phân giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhò (10,5 mg, 0,03 mmol, 12%).

LC/MS ($C_{20}H_{14}N_4O_2S_2$) 407 $[M+H]^+$; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

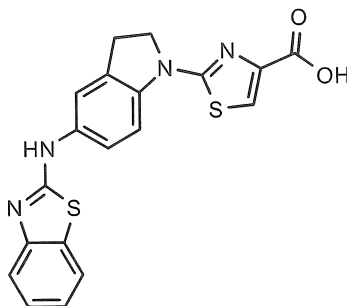
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Bước C: Axit 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-indol-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (10,5 mg, 0 mol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (2 mL) và metanol (1 mL) được bổ sung 1N natri hydroxit nước (0,05 mL, 0,05 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Phản ứng này được tách phân giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A2) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (3,5 mg, 0,01 mmol, 35%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{19}H_{13}N_4O_2S_2$: 393,0480, theo thực tế 393,0503

Ví dụ 3: Axit 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-(5-bromo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của benzoyl isothioxyanat (0,33 mL, 2,42 mmol, 1,2 đương lượng) trong axeton (10 mL) được bổ sung 5-bromoindolin (400 mg, 2,02 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng này được rót lên trên nước đá và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được chất rắn màu vàng nhò. Chất rắn được bổ sung vào 1N natri hydroxit nước (10 mL) và huyền phù được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút, được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được rót lên trên 1N axit hydrocloric nước lạnh. Độ pH được điều chỉnh đến pH 8 bằng natri cacbonat nước bão hòa, và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước để thu được chất rắn màu vàng. Huyền phù của chất rắn và etyl bromopyruvat (253 µL, 2,02 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (10 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ sau đó được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (377 mg, 1,07 mmol, 53%).

LC/MS ($C_{14}H_{13}BrN_2O_2S$) 353 $[M+H]^+$; RT 1,39 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

Bước B: ethyl 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (100 mg, 0,28 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (51,0 mg, 0,34 mmol, 1,2 đương lượng), xesi cacbonat (129 mg, 0,4 mmol, 2 đương lượng), và 1,4-dioxan (2 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung BrettPhos (10,6 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (18,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng), sau đó gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien 0 – 40% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gôm màu nâu (29,8 mg, 0,07 mmol, 36%).

LC/MS ($C_{21}H_{18}N_4O_2S_2$) 423 $[M+H]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B1)

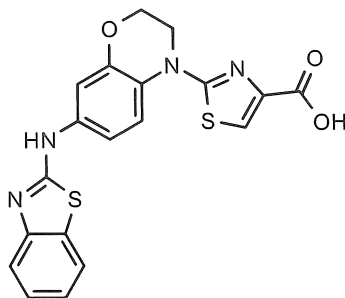
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 7,00 (td, $J = 1,24$, 7,55 Hz, 1H), 4,31 (q, $J = 7,12$ Hz, 2H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H).

Bước C: Axit 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (29,8 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (2 mL) và metanol (1 mL), được bổ sung 1N natri hydroxit nước (0,14 mL, 0,14 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 1 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% metanol trong diclometan thu được nguyên liệu mà còn được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A2) để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (3,7 mg, 0,01 mmol, 13%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₁₉H₁₅N₄O₂S₂: 395,0636, theo thực tế 395,0659

Ví dụ 4: Axit 2-{7-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-(7-bromo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của benzoyl isothioxyanat (301 μ L, 2,24 mmol, 1,2 đương lượng) trong axeton (10 mL) được bổ sung 7-bromo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (400 mg, 1,87 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng này được rót lên trên nước đá và chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được chất rắn màu trắng nhò. Chất rắn được bổ sung vào 1N natri hydroxit (10 mL) và huyền phù được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút, được làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được rót lên trên 1N axit hydrocloric nước lạnh. Độ pH được điều chỉnh đến pH 8 bằng natri cacbonat nước bão hòa, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước để thu được chất rắn màu vàng. Huyền phù của chất rắn và etyl bromopyruvat (235 μ L, 1,87 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (10 mL) được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ sau đó được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien 0 – 20% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (264 mg, 0,71 mmol, 38%).

LC/MS ($C_{14}H_{13}BrN_2O_3S$) 369 $[M+H]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, $J = 8,76$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 4H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 1,29 (t, 3H).

Bước B: ethyl 2-{7-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (173 mg, 0,47 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (105 mg, 0,7 mmol, 1,5 đương lượng), kali tert-butoxit (105 mg, 0,94 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (5 mL), và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung BrettPhos (37,7 mg, 0,07 mmol, 0,15 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (42,9 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng), sau đó gia nhiệt ở 140°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 30% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhò (91,4 mg, 0,21 mmol, 45%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

LC/MS ($C_{21}H_{18}N_4O_3S_2$) 439 $[M+H]^+$; RT 1,35 (LCMS-V-B1)

Bước C: Axit 2-{7-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-4-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

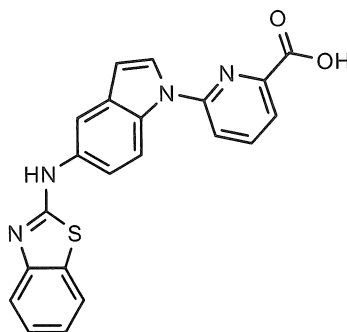
Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (91,4 mg, 0,21 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3 mL) và metanol (1 mL), được bổ sung 1N natri hydroxit nước (0,42 mL, 0,42 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng ethyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A1) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (1,5 mg, 2%).

LC/MS ($C_{19}H_{14}N_4O_3S_2$) 411 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,33 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 4,5 Hz, 2H).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: 411,0586, theo thực tế 411,0610

Ví dụ 5: Axit 6-{5-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-1H-indol-1-yl}pyridin-2-carboxylic



Bước A: Axit 6-(5-iodo-1H-indol-1-yl)pyridin-2-carboxylic

Dung dịch được khuấy của 5-iodoindol (170 mg, 0,7 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) / dimetylformamit (1 mL) được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 20,1 mg, 0,84 mmol, 1,2 đương lượng) theo phần trong 20 phút, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trước khi bổ sung etyl 6-clopicolinat (143 mg, 0,77 mmol, 1,1 đương lượng) và khuấy ở 70°C qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 x 30 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (38,3 mg, 0,11 mmol, 15%).

LC/MS ($\text{C}_{14}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}_2$) 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,22 (LCMS-V-B1)

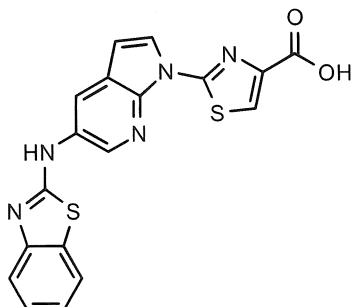
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,47 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,20 – 8,17 (m, 1H), 8,16 – 8,13 (m, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 2H), 7,93 (dd, $J = 7,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 3,6, 0,7$ Hz, 1H).

Bước B: Axit 6-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-indol-1-yl}pyridin-2-carboxylic

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (38,3 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (19 mg, 0,13 mmol, 1,2 đương lượng), natri tert-butoxit (20,2 mg, 0,21 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (2 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung BrettPhos (5,65 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (9,63 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng), sau đó gia nhiệt ở 140°C trong 4 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A2) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (0,8 mg, 2%).

HRMS-ESI (m/z) [$M+H$] $^+$ được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 387,0916, theo thực tế 387,0943

Ví dụ 6: Axit 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-{5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (250 mg, 1,27 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) và dimetylformamit (2 mL) được bổ sung natri hydrua

(độ phân tán 60%; 36,5 mg, 1,52 mmol, 1,2 đương lượng) theo phần trong 20 phút và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút trước khi bổ sung ethyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (449 mg, 1,9 mmol, 1,5 đương lượng). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ sau đó cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (300 mg, 0,85 mmol, 67%).

LC/MS ($C_{13}H_{10}BrN_3O_2S$) 352 $[M+H]^+$; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,61 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: ethyl 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (200 mg, 0,57 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (128 mg, 0,85 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (370 mg, 1,14 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (3 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0) (52 mg, 0,06 mmol, 0,1 đương lượng) và Xantphos (64,8 mg, 0,12 mmol, 0,2 đương lượng) sau đó gia nhiệt ở 120°C trong 6 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng ethyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm thô mong muốn là gôm màu vàng mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

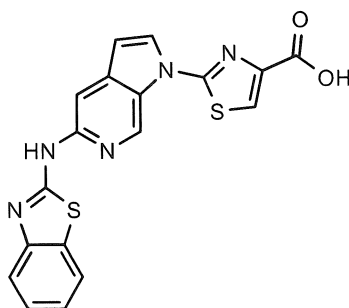
LC/MS ($C_{20}H_{15}N_5O_2S_2$) 422 $[M+H]^+$; RT 1,37 (LCMS-V-B1)

Bước C: Axit 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (61,2 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3 mL) và metanol (1 mL), được bổ sung 1N natri hydroxit nước (0,29 mL, 0,29 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không và cần được tạo huyền phù trong nước và được axit hóa đến pH 6 bằng 1N axit hydrocloric nước. Hỗn hợp này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfate) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash Rf, cột C18 5,5g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (2,5 mg, 0,01 mmol, 4%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₁₈H₁₂N₅O₂S₂: 394,0432, theo thực tế 394,0459

Ví dụ 7: Axit 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-{5-clo-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 5-clo-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin (300 mg, 1,97 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) và dimetylformamit (2 mL) được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 56,6 mg, 2,36 mmol, 1,2 đương lượng) theo phần qua 20 phút và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút, trước khi bổ sung etyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (696 mg, 2,95 mmol, 1,5 đương lượng) và gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng này được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chất kết tủa tạo thành được thu gom bằng cách lọc và làm khô

trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhạt (518 mg, 1,68 mmol, 86%).

LC/MS ($C_{13}H_{10}ClN_3O_2S$) 308 $[M+H]^+$; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 3,5, 0,8$ Hz, 1H), 4,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: ethyl 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (300 mg, 0,97 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (220 mg, 1,46 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (635 mg, 1,95 mmol, 2 đương lượng), và 1,4-dioxan (7 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (89,3 mg, 0,1 mmol, 0,1 đương lượng) và Xantphos (113 mg, 0,19 mmol, 0,2 đương lượng) sau đó gia nhiệt ở 130°C trong 8 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (17,3 mg, 0,04 mmol, 4%).

LC/MS ($C_{20}H_{15}N_5O_2S_2$) 422 $[M+H]^+$; RT 1,34 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,52 (s, 1H), 9,53 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 6,94 (dd, $J = 3,5, 0,7$ Hz, 1H), 4,40 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

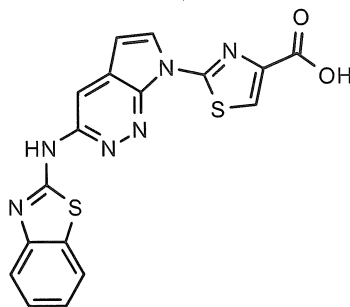
Bước C: Axit 2-{5-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (17,3 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3 mL) và metanol (1 mL), được bổ sung 1N natri hydroxit nước (0,08

mL, 0,08 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không và cặn được tạo huyền phù trong nước và được axit hóa đến pH 7 bằng 1N axit hydrocloric nước. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng metanol, sau đó là diethyl ete, và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (9,1 mg, 0,02 mmol, 56%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₁₈H₁₂N₅O₂S₂: 394,0432, theo thực tế 394,0452

Ví dụ 8: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-{3-clo-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 3-clo-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin (285 mg, 1,86 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) và dimetylformamit (2 mL) được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 53,4 mg, 2,23 mmol, 1,2 đương lượng) theo phần qua 20 phút, sau đó hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 30 phút, trước khi bổ sung etyl 2-thiazol-4-carboxylat (533 mg, 2,78 mmol, 1,5 đương lượng) và gia nhiệt tại hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 40 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu quả đào (388 mg, 1,26 mmol, 68%).

LC/MS (C₁₂H₉ClN₄O₂S) 309 [M+H]⁺; RT 1,14 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,97 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (388 mg, 1,26 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (283 mg, 1,89 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (819 mg, 2,51 mmol, 2 đương lượng), và 1,4-dioxan (10 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) trước khi bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (115 mg, 0,13 mmol, 0,1 đương lượng) và Xantphos (145 mg, 0,25 mmol, 0,2 đương lượng), sau đó gia nhiệt ở 130°C trong 6 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (112 mg, 0,27 mmol, 21%).

LC/MS ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$) 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,29 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84 (s, 1H), 8,58 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 1H), 7,40 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

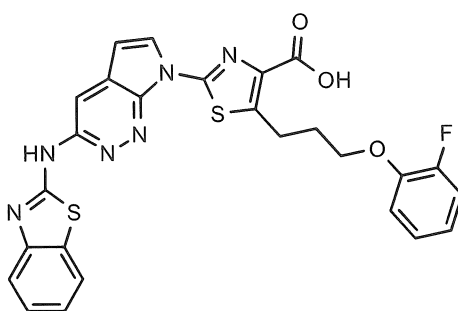
Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (112 mg, 0,27 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) và metanol (1,5 mL) được bổ sung 1N natri hydroxit nước (0,53 mL, 0,53 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, cặn này được tạo huyền phù trong nước, và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Tinh chế sắc ký nhanh tự động pha đảo (CombiFlash

Rf, cột C18 5,5g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhò (4,9 mg, 0,01 mmol, 5%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₁₇H₁₁N₆O₂S₂: 395,0385, theo thực tế 395,0406

Ví dụ 9: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-bromo-2-axetamido-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của etyl 2-amino-5-bromothiazol-4-carboxylat (4 g, 15,9 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (70 mL) được bổ sung axetic anhydrua (1,65 mL, 17,5 mmol, 1,1 đương lượng) và 4-dimetylaminopyridin (2,24 g, 18,3 mmol, 1,15 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, sau đó được rửa bằng nước tiếp theo là nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Chất rắn tạo thành được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc, và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhò (4,15 g, 14,15 mmol, 89%).

LC/MS (C₈H₉BrN₂O₃S) 294 [M+H]⁺; RT 0,82 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,80 (s, 1H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: etyl 2-axetamido-5-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (813 mg, 0,7 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của sản phẩm từ Bước A (4,13 g, 14,1 mmol, 1 đương lượng), rượu propargyl (1,64 mL, 28,2 mmol, 2 đương lượng), trietylamin (5,87 mL, 42,2 mmol, 3

đương lượng) và đồng (I) ioddua (0,27 g, 1,41 mmol, 0,1 đương lượng) trong dimetylformamit (60 mL) trong khí quyển nitơ, và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C trong 3 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (3 g, 11,2 mmol, 79%).

LC/MS ($C_{11}H_{12}N_2O_4S$) 269 $[M+H]^+$; RT 0,63 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 5,45 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-axetamido-5-(3-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Etyl axetat (30 mL) và metanol (30 mL) được bổ sung vào lọ chứa sản phẩm từ Bước B (3 g, 11,2 mmol, 1 đương lượng) và platin(IV) oxit hydrat (508 mg, 2,23 mmol, 0,2 đương lượng) trong khí quyển nitơ. Lọ này được rút và được nạp đầy lại bằng nitơ (x3), sau đó được rút và được đặt dưới khí quyển của hydro và được lắc tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 24 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite (10 g), được rửa giải bằng metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (1,89 g, 6,94 mmol, 62%).

LC/MS ($C_{11}H_{16}N_2O_4S$) 273 $[M+H]^+$; RT 0,61 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 4,54 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,44 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước D: etyl 2-amino-5-(3-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (500 mg, 1,84 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (15 mL) được bổ sung axit hydrocloric (4M trong 1,4-dioxan; 4,59 mL, 4 M, 18,4 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và sau đó được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit

RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (422 mg, 1,83 mmol, 100%).

LC/MS ($C_9H_{14}N_2O_3S$) 231 $[M+H]^+$; RT 0,50 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (br s, 2H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,05 – 2,96 (m, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước E: ethyl 2-bromo-5-(3-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

tert-Butyl nitrat (0,26 mL, 2,2 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung theo giọt vào dung dịch được khuấy của đồng (II) bromua (491 mg, 2,2 mmol, 1,2 đương lượng) trong axetonitril (6 mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C sau đó huyền phù của sản phẩm từ Bước D (422 mg, 1,83 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (8 mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp này được giữ tại 60°C trong 2 giờ sau đó được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được dừng bằng cách bổ sung 2N natri hydroxit nước, sau đó được chiết bằng ethyl axetat. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (271 mg, 0,92 mmol, 50%).

LC/MS ($C_9H_{12}BrNO_3S$) 296 $[M+H]^+$; RT 0,76 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,59 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,44 (td, $J = 6,3, 5,1$ Hz, 2H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 1,81- 1,69 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước F: ethyl 2-bromo-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước E (271 mg, 0,92 mmol, 1 đương lượng), 2-flophenol (0,12 mL, 1,38 mmol, 1,5 đương lượng) và triphenylphosphin (362 mg, 1,38 mmol, 1,5 đương lượng) trong tetrahydrofuran (10 mL) được làm nguội trong bể đá sau đó diisopropyl azodicarboxylat (0,27 mL, 1,38 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung từ từ và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút sau đó tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Phản ứng này được tách phân giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không.

Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu cam (302 mg, 0,78 mmol, 85%).

LC/MS ($C_{15}H_{15}BrFNO_3S$) 390 $[M+H]^+$; RT 1,23 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,26 – 7,07 (m, 3H), 7,01 – 6,88 (m, 1H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,39 – 3,29 (m, 2H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước G: etyl 2-{3-clo-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được khuấy của 3-clo-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin (179 mg, 1,17 mmol, 1,5 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) và dimetylformamit (3 mL) được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 22,4 mg, 0,93 mmol, 1,2 đương lượng) theo phân trong 20 phút và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trước khi bổ sung sản phẩm từ Bước F (302 mg, 0,78 mmol, 1 đương lượng) và khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 giờ và ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhò (122 mg, 0,27 mmol, 34%).

LC/MS ($C_{21}H_{18}ClFN_4O_3S$) 461 $[M+H]^+$; RT 1,41 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,26 – 7,07 (m, 3H), 6,99 – 6,87 (m, 2H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48 – 3,37 (m, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước H: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được bổ sung sản phẩm từ Bước G (122 mg, 0,27 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (59,7 mg, 0,4 mmol, 1,5 đương lượng), xesi cacbonat (173 mg, 0,53 mmol, 2 đương lượng), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (24,3 mg, 0,03 mmol, 0,1

đương lượng), Xantphos (15,3 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và 1,4-dioxan (7,5 mL), và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 120°C trong 6 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 40 mL), được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (42,8 mg, 0,07 mmol, 28%).

LC/MS ($C_{28}H_{23}FN_6O_3S_2$) 575 $[M+H]^+$; RT 1,47 (LCMS-V-B1)

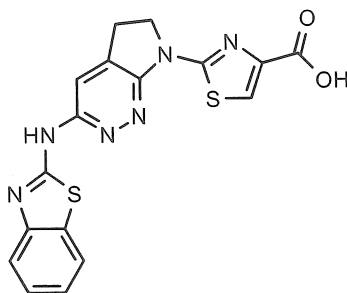
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,80 (br s, 1H), 8,53 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 3H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,17 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước I: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-[3-(2-flophenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước H (42,8 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung 1,25M lithi hydroxit nước (0,12 mL, 0,15 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A2) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (2,3 mg, 6%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{26}H_{20}FN_6O_3S_2$: 547,1022, theo thực tế 547,1010.

Ví dụ 10: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: tert-butyl 3-clo-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-carboxylat

Dung dịch của N-(but-3-yn-1-yl)-6-clo-1,2,4,5-tetrazin-3-amin (381 mg, 2,08 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (1,36 g, 6,23 mmol, 3 đương lượng) và 4-dimethylaminopyridin (12,7 mg, 0,1 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu đỏ (89 mg, 0,35 mmol, 17%).

LC/MS ($C_{11}H_{14}ClN_3O_2$) 256 $[M+H]^+$; RT 2,06 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 8,9, 7,9 Hz, 2H), 3,10 (ddd, J = 9,4, 7,8, 1,6 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

Bước B: 3-clo-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (89 mg, 0,35 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1,5 mL) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không sau đó được nạp lên trên hộp SCX được rửa bằng metanol (5 g), được rửa bằng metanol, sau đó được rửa giải bằng 1,4N metanolic amoniac để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (51 mg, 0,33 mmol, 94%).

LC/MS ($C_6H_6ClN_3$) 156 $[M+H]^+$; RT 0,37 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 (br s, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 3,55 (td, J = 8,2, 1,1 Hz, 2H), 3,06 (ddd, J = 9,7, 7,8, 1,7 Hz, 1H).

Bước C: etyl 2-{3-clo-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước B (51 mg, 0,33 mmol, 1 đương lượng), ethyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (92,9 mg, 0,39 mmol, 1,2 đương lượng), trans-N,N'-dimethylxyclohexan-1,2-diamin (10,3 μ L, 0,07 mmol, 0,2 đương lượng), đồng(I) ioddua (6,24 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và kali phosphat tribazơ (139 mg, 0,66 mmol, 2 đương lượng), và 1,4-dioxan (3 mL) và lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với ethyl axetat, được lọc qua celite, sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 3% metanol trong diclometan thu được sản phẩm thô mong muốn là chất rắn màu be (19 mg, 0,06 mmol, 19%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

LC/MS ($C_{12}H_{11}ClN_4O_2S$) 311 $[M+H]^+$; RT 2,24 (LCMS-V-C)

Bước D: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước C (19 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (13,8 mg, 0,09 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (7,08 mg, 0,01 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (39,8 mg, 0,12 mmol, 2 đương lượng), và 1,4-dioxan (3 mL) và lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (5,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với ethyl axetat và được lọc qua celite, được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (9 mg, 0,02 mmol, 35%).

LC/MS ($C_{19}H_{16}N_6O_2S_2$) 425 $[M+H]^+$; RT 2,53 (LCMS-V-C)

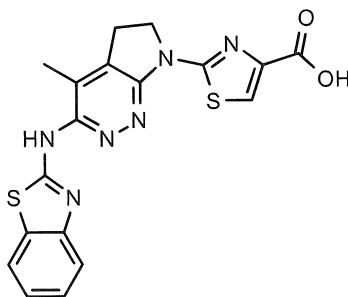
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 – 7,89 (m, 1H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 4H), 1,33 (t, 3H).

Bước E: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (9 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (3,56 mg, 0,08 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 6 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được hòa tan trong metanol và được nạp lên trên hộp PE-AX được rửa bằng metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 10:1 diclometan / axit formic, và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tán nhỏ bằng diclometan, được lọc, và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (2,42 mg, 0,01 mmol, 29%), là muối của axit formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₁₇H₁₃N₆O₂S₂: 397,0541, theo thực tế 397,0529.

Ví dụ 11: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: 3-clo-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (600 mg, 3,97 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (16 mL) được bổ sung pent-3-yn-1-amin hydroclorua (475 mg, 3,97 mmol, 1 đương lượng) và trietylamin (553 µL, 3,97 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 110°C trong ống bị kín trong 8 giờ. phản ứng này được pha loãng với metanol, được lọc qua tấm celite, và chất lọc được tách phân giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, pha nước được chiết bằng diclometan, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa

giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (96 mg, 0,57 mmol, 14%).

LC/MS ($C_7H_8ClN_3$) 170 $[M+H]^+$; RT 0,54 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12 (s, 1H), 3,56 (td, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 2H), 3,04 (ddd, $J = 9,2, 7,9, 1,3$ Hz, 2H), 2,13 (d, $J = 1,3$ Hz, 3H).

Bước B: ethyl 2-{3-clo-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (96 mg, 0,57 mmol, 1 đương lượng), ethyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (187 mg, 0,79 mmol, 1,4 đương lượng), trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (17,9 μ L, 0,11 mmol, 0,2 đương lượng), đồng (I) ioddua (10,8 mg, 0,06 mmol, 0,1 đương lượng), kali phosphat tribazơ (240 mg, 1,13 mmol, 2 đương lượng), và 1,4-dioxan (8 mL) và lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với ethyl axetat, được lọc qua celite, được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (18 mg, 0,06 mmol, 10%).

LC/MS ($C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$) 325 $[M+H]^+$; RT 2,32 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 4,41 (dd, $J = 8,8, 7,6$ Hz, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước B (27 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (18,7 mg, 0,12 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (9,62 mg, 0,02 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (54,2 mg, 0,17 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (4 mL), và lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (7,61 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia

nhệt ở 150°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với ethyl axetat và được lọc qua celite, sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (15 mg, 0,03 mmol, 41%).

LC/MS ($C_{20}H_{18}N_6O_2S_2$) 439 $[M+H]^+$; RT 2,67 (LCMS-V-C)

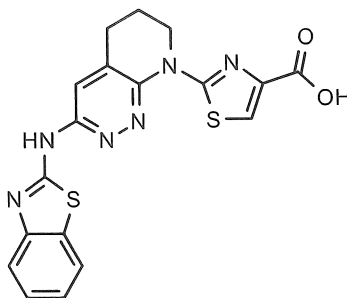
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,31 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước D: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (15 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (5,74 mg, 0,14 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp PE-AX được rửa bằng metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic và được cô trong chân không. Cặn được tán nhỏ bằng diclometan, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (9,03 mg, 0,02 mmol, 64%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411,0698, theo thực tế 411,0701.

Ví dụ 12: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: pent-4-yn-1-yl metansulfonat

Dung dịch của 4-pentyn-1-ol (3,32 mL, 35,7 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (60 mL) được bổ sung triethylamin (6,45 mL, 46,4 mmol, 1,3 đương lượng) và hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C trước khi bổ sung theo giọt metansulfonyl clorua (3,31 mL, 42,8 mmol, 1,2 đương lượng) và khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng natri bicacbonat bão hòa và nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu hổ phách (5,8 g, 35,8 mmol, 100%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,26 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,88 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,29 (td, J = 7,1, 2,7 Hz, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 2H).

Bước B: 5-azidopent-1-yn

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (5,8 g, 35,8 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (30 mL) được bổ sung natri azit (5,81 g, 89,4 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Phản ứng này được pha loãng với nước, pha nước được chiết bằng dietyl ete (x3), và các chất hữu cơ kết hợp được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (5,65 g, 51,8 mmol, >100%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,42 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,25 (td, J = 7,0, 2,7 Hz, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 2H).

Bước C: pent-4-yn-1-amin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (3,9 g, 35,7 mmol, 1 đương lượng) trong diethyl ete (40 mL) được làm nguội đến 0°C, triphenylphosphin (14,1 g, 53,6 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung và phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 6 giờ. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung nước (5 mL) và được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Hỗn hợp này được rót lên trên 4N axit hydrocloric nước (300 mL) và được chiết bằng diethyl ete (x3). Pha nước được bazơ hóa bằng cách bổ sung theo phần natri hydroxit và được chiết thêm bằng diethyl ete (x2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (1,51 g, 18,16 mmol, 51%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,73 (t, 1H), 2,58 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,19 (td, $J = 7,2, 2,7$ Hz, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 2H).

Bước D: ethyl 2-[(pent-4-yn-1-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của ethyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (750 mg, 3,18 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (15 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước C (396 mg, 4,77 mmol, 1,5 đương lượng) và triethylamin (0,66 mL, 4,77 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 150°C trong 10 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được phân tách giữa ethyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (MgSO_4) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 50% ethyl axetat trong isoheptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn không màu (263 mg, 1,1 mmol, 35%).

LC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) 239 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,20 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,28 (td, $J = 6,9, 5,4$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 2,25 (td, $J = 7,1, 2,7$ Hz, 2H), 1,73 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước E: ethyl 2-{3-clo-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (103 mg, 0,68 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (12 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước D (163 mg, 0,68 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký cột

nhánh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (141 mg, 0,43 mmol, 64%).

LC/MS ($C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$) 325 $[M+H]^+$; RT 2,42 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,30 (q, 2H), 2,94 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước F: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước E (141 mg, 0,43 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (97,8 mg, 0,65 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (50,2 mg, 0,09 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (283 mg, 0,87 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (15 mL) và lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (39,8 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 2 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với etyl axetat và được lọc qua celite, được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (29 mg, 0,07 mmol, 15%).

LC/MS ($C_{20}H_{18}N_6O_2S_2$) 439 $[M+H]^+$; RT 2,64 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,66 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J = 15,0, 7,2$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 4H), 2,96 (t, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

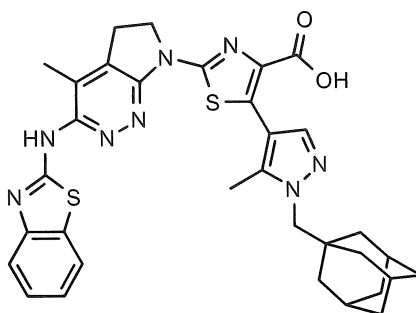
Bước G: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (29 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (13,9 mg, 0,33 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được cô trong

chân không, được hòa tan trong metanol, sau đó được nạp lên trên hộp PE-AX được rửa bằng metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic, và được cô trong chân không. Cặn được tán nhỏ diclometan, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (9,86 mg, 0,02 mmol, 36%), là muối của axit formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₁₈H₁₅N₆O₂S₂: 411,0698, theo thực tế 411,0722

Ví dụ 13: Axit 5-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a (98 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5a (64,7 mg, 0,18 mmol, 1,2 đương lượng), kali cacbonat (62,7 mg, 0,45 mmol, 3 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (11,1 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng), tetrahydrofuran (3 mL) và nước (1 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được phân tách giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl

axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (57 mg, 0,07 mmol, 47%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,78 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 3H), 1,73 - 1,52 (m, 12H), 1,16 (t, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm nguội của sản phẩm từ Bước A (57 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,6 mL) và sau 10 phút, hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 - 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (17 mg, 0,03 mmol, 36%).

LC/MS ($\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$) 667 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,55 (LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,34 - 3,24 (m, 2H), 2,34 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 3H), 1,74 - 1,51 (m, 12H), 1,18 (t, 3H).

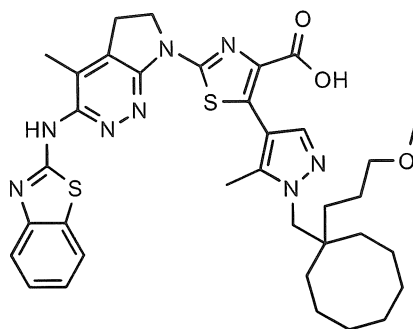
Bước C: Axit 5-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (17 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (10,7 mg, 0,25 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp PE-AX được rửa bằng

metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic, và được cô trong chân không. Cặn này được tán nhỏ bằng diethyl ete và axetonitril, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (2,4 mg, 3,7 μ mol, 15%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₃H₃₅N₈O₂S₂: 639,2324, theo thực tế 639,2310

Ví dụ 14: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyccooctyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyccooctyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxyl]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a (34 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5b (25,5 mg, 0,06 mmol, 1,2 đương lượng), kali cacbonat (21,8 mg, 0,16 mmol, 3 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (3,84 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng), tetrahydrofuran (3 mL) và nước (1 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được phân tách giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl

axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (29 mg, 0,03 mmol, 65%).

LC/MS ($C_{43}H_{60}N_8O_4SiS_2$) 845 $[M+H]^+$; RT 1,79 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, 1 H), 7,58 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,77 – 3,66 (m, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,74 – 1,48 (m, 8H), 1,47 – 1,20 (m, 8H), 1,18 (t, 3H), 0,96 – 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclooctyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm nguội của sản phẩm từ Bước A (29 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,9 mL) và sau 10 phút hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (13 mg, 0,02 mmol, 54%).

LC/MS ($C_{37}H_{46}N_8O_3S_2$) 715 $[M+H]^+$; RT 1,59 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (s, 1H), 7,59 (br s + s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,73 – 1,49 (m, 8H), 1,48 – 1,21 (m, 8H), 1,18 (t, 3H).

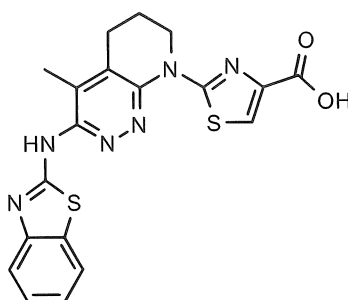
Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclooctyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (13 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (11,5 mg, 0,27 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, và cặn được tán nhỏ bằng nước, được lọc và được làm khô trong chân

không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (5,64 mg, 0,01 mmol, 45%), là muối lithi.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₅H₄₃N₈O₃S₂: 687,2900, theo thực tế 687,2932

Ví dụ 15: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

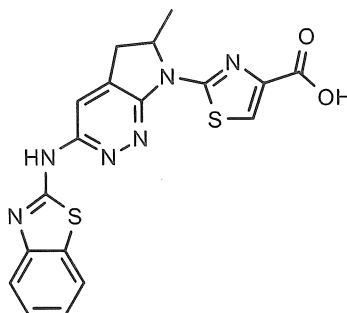


Bước A: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3f (24 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (33,4 mg, 0,8 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 7 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp PE-AX làm ướt bởi metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic và được cô trong chân không. Cặn này được tán nhỏ bằng diclometan, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (13,5 mg, 0,03 mmol, 60%), là muối của axit formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₁₉H₁₇N₆O₂S₂: 425,0854, theo thực tế 425,0845.

Ví dụ 16: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-6-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-[(pent-4-yn-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của ethyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat (1,87 g, 7,93 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (18 mL) được bổ sung pent-4-yn-2-amin (989 mg, 11,9 mmol, 1,5 đương lượng) và triethylamin (1,66 mL, 11,9 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 170°C trong ống bịt kín qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (555 mg, 2,33 mmol, 29%).

LC/MS ($C_{11}H_{14}N_2O_2S$) 239 $[M+H]^+$; RT 2,21 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 2,89 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,44 – 2,41 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 6H).

Bước B: ethyl 2-{3-clo-6-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (352 mg, 2,33 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước A (555 mg, 2,33 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu đỏ (124 mg, 0,38 mmol, 16%).

LC/MS ($C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$) 325 $[M+H]^+$; RT 2,39 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (s, 1H), 7,71 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 5,11 – 4,97 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1, 1,4 Hz, 2H), 3,65 – 3,53 (m, 1H), 3,00 – 2,88 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,31 (t, 3H).

Bước C: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước B (124 mg, 0,38 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (86 mg, 0,57 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (44,2 mg, 0,08 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (249 mg, 0,76 mmol, 2 đương lượng), 1,4-dioxan (4 mL) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (35 mg, 0,04 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 2 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với etyl axetat và được lọc qua celite, sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (37 mg, 0,08 mmol, 22%).

LC/MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,62 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 5,07 – 4,95 (m, 1H), 4,31 (q, 2H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 1H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

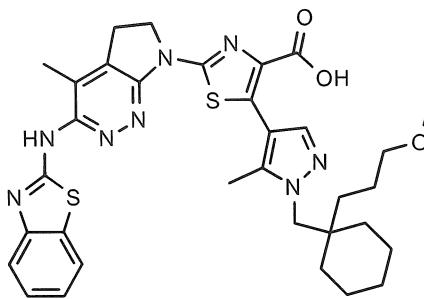
Bước D: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (37 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (8 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (53,1 mg, 1,27 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 7 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, được hòa tan trong metanol, sau đó được nạp lên trên hộp PE-AX được rửa bằng metanol (10 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit

formic và được cô trong chân không. Cặn này được tán nhỏ bằng diclometan, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (24,8 mg, 0,06 mmol, 72%), là muối của axit formic.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{18}H_{15}N_6O_2S_2$: 411,0698, theo thực tế 411,0695.

Ví dụ 17: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(1-{[1-(3-metoxypentyl)xylohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-(1-{[1-(3-metoxypentyl)xylohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxyl]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a (37 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5c (25,8 mg, 0,07 mmol, 1,2 đương lượng), kali cacbonat (23,7 mg, 0,17 mmol, 3 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II) (4,18 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng), tetrahydrofuran (3 mL) và nước (1 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được tách phân giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (22 mg, 0,03 mmol, 47%).

LC/MS ($C_{41}H_{56}N_8O_4Si_2$) 818 $[M+H]^+$; RT 3,45 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,60 - 1,27 (m, 14H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,98 - 0,85 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm nguội của sản phẩm từ Bước A (22 mg, 0 mol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1,5 mL) và sau 10 phút, hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 - 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (10 mg, 0,01 mmol, 54%).

LC/MS ($\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2$) 688 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 3,02 (LCMS-V-C)

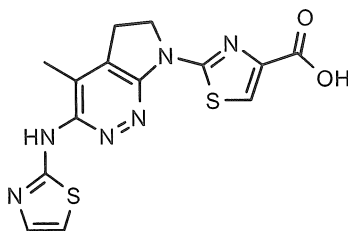
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 - 7,79 (m, 1H), 7,59 (br s + s, 2H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 4,38 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,60 - 1,45 (m, 6H), 1,44 - 1,29 (m, 6H), 1,28 - 1,22 (m, 2H), 1,18 (t, 3H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(1-{[1-(3-metoxypopyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (10 mg, 0,01 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (12,2 mg, 0,29 mmol, 20 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, được tán nhỏ bằng nước, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (5,71 mg, 0,01 mmol, 60%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₃H₃₉N₈O₃S₂: 659,2587, theo thực tế 659,2577.

Ví dụ 18: Axit 2-{4-Metyl-3-[(1,3-thiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-{4-metyl-3-[(1,3-thiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a, Bước B (100 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), 2-aminothiazol (46,3 mg, 0,46 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (35,6 mg, 0,06 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (201 mg, 0,62 mmol, 2 đương lượng), 1,4-dioxan (4 mL) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (28,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với etyl axetat, được lọc qua celite, được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng axetonitril, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (23 mg, 0,06 mmol, 19%).

LC/MS (C₁₆H₁₆N₆O₂S₂) 389 [M+H]⁺; RT 2,29 (LCMS-V-C)

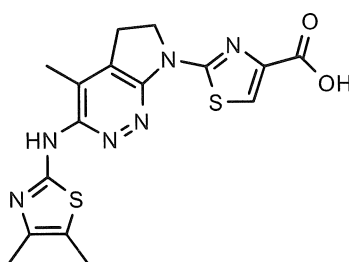
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,06 (br s, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,32 (t, 3H).

Bước B: Axit 2-{4-metyl-3-[(1,3-thiazol-2-yl)amino]-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (23 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (37,3 mg, 0,89 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp PE-AX làm ướt bằng metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic và được cô trong chân không. Cặn được tán nhỏ bằng diclometan và metanol, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (8,84 mg, 0,02 mmol, 41%).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$: 361,0541, theo thực tế 361,0531.

Ví dụ 19: Axit 2-{3-[(4,5-Dimetyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-{3-[(4,5-dimetyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a, Bước B (100 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), 4,5-dimetyl-1,3-thiazol-2-amin (59,2 mg, 0,46 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (35,6 mg, 0,06 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (201 mg, 0,62 mmol, 2 đương lượng), 1,4-dioxan (3 mL) sau đó

tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (28,2 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với etyl axetat và được lọc qua celite, sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Cặn này được tán nhỏ bằng metanol, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (64 mg, 0,15 mmol, 50%).

LC/MS ($C_{18}H_{20}N_6O_2S_2$) 417 $[M+H]^+$; RT 2,42 (LCMS-V-C)

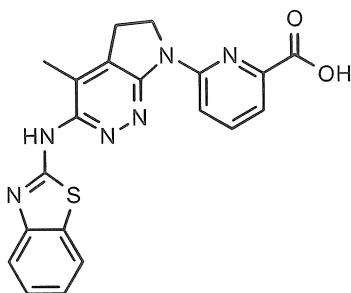
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (s, 1H), 4,39 – 4,21 (m, 4H), 3,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: Axit 2-{3-[(4,5-dimetyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (64 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (96,7 mg, 2,3 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, được hòa tan trong metanol, sau đó được nạp lên trên hộp PE-AX được làm ướt bằng metanol (10 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic và được cô trong chân không. Cặn được tán nhỏ bằng metanol, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (17,9 mg, 0,05 mmol, 30%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{16}H_{17}N_6O_2S_2$: 389,0854, theo thực tế 389,0847.

Ví dụ 20: Axit 6-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylic



Bước A: tert-butyl 6-[(pent-3-yn-1-yl)amino]pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của tert-butyl 6-flopyridin-2-carboxylat (219 mg, 1,11 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylaxetamit (5 mL) được bổ sung pent-3-yn-1-amin hydroclorua (133 mg, 1,11 mmol, 1 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (0,39 mL, 2,22 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 120°C qua đêm trong ống được bịt kín. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (48 mg, 0,18 mmol, 17%).

LC/MS (C₁₅H₂₀N₂O₂) 261 [M+H]⁺; RT 2,42 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (dd, J = 8,4, 7,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 2H), 2,44 – 2,35 (m, 2H), 1,75 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,53 (s, 9H).

Bước B: tert-butyl 6-{3-clo-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (27,8 mg, 0,18 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (3 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước A (48 mg, 0,18 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 110°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu hồng (12 mg, 0,03 mmol, 19%).

LC/MS (C₁₇H₁₉ClN₄O₂) 347 [M+H]⁺; RT 2,67 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 8,9, 7,8 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

Bước C: tert-butyl 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước B (26 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng), 2-aminothiazol (16,9 mg, 0,11 mmol, 1,5 đương lượng), Xantphos (8,68 mg, 0,01 mmol, 0,2 đương lượng), xesi cacbonat (48,9 mg, 0,15 mmol, 2 đương lượng), 1,4-dioxan (4 mL) sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (6,87 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được pha loãng với ethyl axetat, được lọc qua celite, được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% ethyl axetat trong isoheptan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (7 mg, 0,02 mmol, 20%).

LC/MS ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$) 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,69 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,14 (m, 1H), 4,32 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (s, 8H).

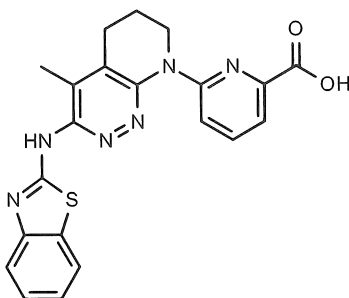
Bước D: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (7 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (9,57 mg, 0,23 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 6 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được hòa tan trong metanol, được nạp lên trên hộp PE-AX làm ướt bằng metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic và được cô trong chân không. Cặn được tán nhỏ bằng diclometan và metanol, được lọc

và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (2,0 mg, 32%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{20}H_{17}N_6O_2S$: 405,1134, theo thực tế 405,1122.

Ví dụ 21: Axit 6-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylic



Bước A: etyl 6-{[3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propyl]amino}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 2e (500 mg, 2,28 mmol, 1 đương lượng) và etyl 6-aminopicolinat (455 mg, 2,74 mmol, 1,2 đương lượng) trong metanol (18 mL) và axit axetic (6 mL) được bổ sung natri triaxetoxymetaphosphat (968 mg, 4,56 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 1N natri hydroxit nước (50 mL), được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa liên tiếp bằng natri bicacbonat nước bão hòa và nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (400 mg, 1,08 mmol, 47%).

LC/MS ($C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_2$) 369 $[M+H]^+$; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (dd, $J = 8,4, 7,2$ Hz, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,87 – 1,74 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: methyl 6-{3-clo-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (170 mg, 0,46 mmol, 1 đương lượng) trong alpha,alpha,alpha-triflotoluen (4 mL) được bổ sung xesi cacbonat (300 mg, 0,92 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 160°C trong 5 ngày. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (74 mg, 0,23 mmol, 50%).

LC/MS ($C_{15}H_{15}ClN_4O_2$) 319 $[M+H]^+$; RT 1,10 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 – 7,84 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 2H).

Bước C: methyl 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (74 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol, (52,3 mg, 0,35 mmol, 1,5 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (0,12 mL, 0,7 mmol, 3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung Xantphos (13,4 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (10,6 mg, 0,01 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 150°C trong 20 giờ. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, sau đó được tách phần giữa etyl axetat (20 mL) và nước muối (25 mL), và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (20 mg, 0,05 mmol, 20%).

LC/MS ($C_{22}H_{20}N_6O_2S$) 433 $[M+H]^+$; RT 1,15 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (dd, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,68 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,36 (t, $J = 7,6$ Hz,

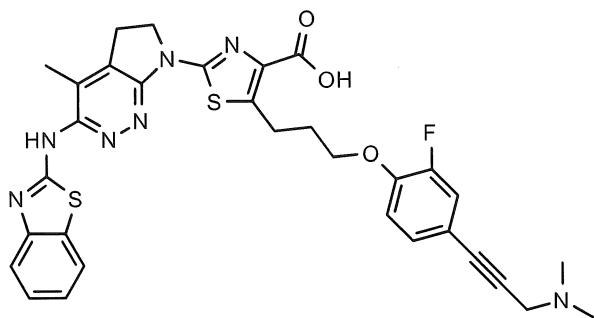
1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,86 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 2H).

Bước D: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (15 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (2,91 mg, 0,07 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động đảo pha (CombiFlash Rf, cột C18 4,3g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (10 mg, 0,02 mmol, 69%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₂₁H₁₉N₆O₂S: 419,1290, theo thực tế 419,1287.

Ví dụ 22: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[(1E)-3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình bị kín được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 6a (3 g, 4,63 mmol, 1 đương lượng), pinacol este của axit (E)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propen-1-yl-boronic (1,82 mL, 5,56 mmol, 1,2 đương lượng), kali

cacbonat (1,92 g, 13,9 mmol, 3 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (339 mg, 0,46 mmol, 0,1 đương lượng), tetrahydrofuran (150 mL) và nước (50 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 1,5 giờ. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh sau đó được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (1,86 g, 2,52 mmol, 54%).

LC/MS ($C_{35}H_{50}N_6O_4Si_2S_2$) 739 $[M+H]^+$; RT 3,69 (Shortneg2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 6,30 (dt, $J = 15,9, 4,3$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,41 - 4,26 (m, 4H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,45 - 3,20 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,11 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-{3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (900 mg, 1,22 mmol, 1 đương lượng) trong etyl axetat (600 mL) được bổ sung lượng xúc tác của platin (IV) oxit trong khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được rút và được nạp đầy lại bằng nitơ (x3), sau đó được rút và được nạp đầy lại bằng hydro và được lắ trong 3 ngày tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong khí quyển hydro. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giải bằng etyl axetat và được bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (950 mg, 1,28 mmol, >100%%).

LC/MS ($C_{35}H_{52}N_6O_4Si_2S_2$) 741 $[M+H]^+$; RT 1,88 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,37 - 4,22 (m, 4H), 3,77 - 3,62 (m, 4H), 3,31 - 3,14 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,96 - 0,80 (m, 11H), 0,06 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Bước C: ethyl 5-(3-hydroxypropyl)-2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (950 mg, 1,28 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (150 mL) được bổ sung axit hydrochloric (4M trong dioxan; 50 mL, 200 mmol, 156 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và natri bicacbonat nước bão hòa, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 80% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (577 mg, 0,92 mmol, 72%).

LC/MS (C₂₉H₃₈N₆O₄SiS₂) 627 [M+H]⁺; RT 2,68 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 4H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,30 - 3,13 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước D: ethyl 5-(3-clopropyl)-2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước C (577 mg, 0,92 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong thionyl clorua (30 mL) và được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 5 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được tách phần giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (341 mg, 0,53 mmol, 57%).

LC/MS (C₂₉H₃₇ClN₆O₃SiS₂) 645 [M+H]⁺; RT 2,91 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (d, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,38 - 4,22 (m, 4H), 3,78 - 3,67 (m, 4H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,97 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước E: etyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình bít kín được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4b (133 mg, 0,69 mmol, 1,3 đương lượng) trong dimetylformamit (70 mL). Natri hydrua (độ phân tán 60%; 52,8 mg, 1,32 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy trong 2 phút. Dung dịch sản phẩm từ Bước D (341 mg, 0,53 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (30 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) và được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 - 7% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (203 mg, 0,25 mmol, 48%).

LC/MS (C₄₀H₄₈FN₇O₄Si₂) 802 [M+H]⁺; RT 2,59 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,27 - 7,11 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 4,36 - 4,20 (m, 4H), 4,13 (t, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,95 - 0,84 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước F: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước E (203 mg, 0,25 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (5,0 mL, 65,8 mmol, 260 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan, được làm nguội đến 0°C và được trung hòa bằng cách bổ sung 2M natri hydroxit nước. Pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô

trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 5% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (114 mg, 0,17 mmol, 67%).

LC/MS ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; RT 2,04 (LCMS-V-C)

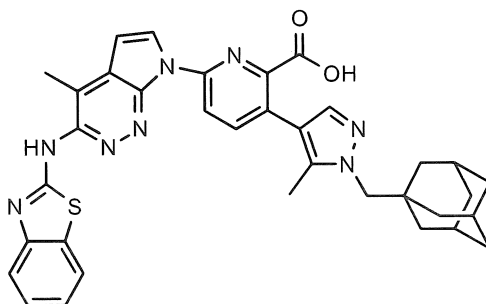
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (br s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 4,33 (t, 2H), 4,27 (q, 2H), 4,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,16 (t, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước G: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (114 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (71,2 mg, 1,7 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 7 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, và cặn được tán nhỏ bằng nước và axetonitril, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (64,7 mg, 0,1 mmol, 59%), là muối lithi.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{32}H_{31}FN_7O_3S_2$: 644,1914, theo thực tế 644,1908.

Ví dụ 23: Axit 3-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylic



Bước A: tert-butyl N-(pent-3-yn-1-yl)cacbammat

Dung dịch của pent-3-yn-1-amin hydroclorua (5 g, 41,8 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (130 mL) và nước (130 mL) được bổ sung natri bicacbonat (10,5 g, 125 mmol, 3 đương lượng), tiếp theo là di-tert-butyl dicacbonat (9,12 g, 41,8 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được rửa liên tiếp bằng natri bicacbonat nước bão hòa và nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (8,2 g, 44,8 mmol, >100%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,89 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 2,99 (td, $J = 7,3, 5,9$ Hz, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 1,73 (t, $J = 2,6$ Hz, 3H), 1,38 (s, 9H).

Bước B: etyl 3-bromo-6-[(tert-butoxy)carbonyl](pent-3-yn-1-yl)amino}pyridin-2-carboxylat

Lọ được bịt kín được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước A (8,2 g, 44,8 mmol, 1 đương lượng), etyl 3,6-dibromopicolinat (13,8 g, 44,8 mmol, 1 đương lượng), Xantphos (2,59 g, 4,47 mmol, 0,1 đương lượng), xesi cacbonat (29,2 g, 89,5 mmol, 2 đương lượng) và 1,4-dioxan (180 mL). Lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (2,05 g, 2,24 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 130°C trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được lọc qua celite, sau đó được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 8% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (9,95 g, 24,2 mmol, 54%).

LC/MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$) 357 [M^+tBu]; RT 2,59 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 2H), 1,66 (t, $J = 2,5$ Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: etyl 3-bromo-6-[(pent-3-yn-1-yl)amino]pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (9,95 g, 24,2 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (120 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (19,9 mL, 260 mmol, 10,8 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được pha loãng với diclometan, được làm nguội đến 0°C và được trung hòa bằng cách bổ sung 4M natri hydroxit nước. Pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (6,68 g, 21,5 mmol, 89%).

LC/MS ($C_{13}H_{15}BrN_2O_2$) 313 $[M+H]^+$; RT 2,12 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,29 (td, $J = 7,1, 5,7$ Hz, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 1,74 (t, $J = 2,6$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước D: etyl 3-bromo-6-{3-clo-4-metyl-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (6,68 g, 21,5 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (220 mL) được bổ sung 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (6,48 g, 42,9 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong lọ được bịt kín ở 120°C trong 72 giờ. Phản ứng này được pha loãng với metanol, được lọc qua thiết bị tách pha và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu đỏ (1,49 g, 3,77 mmol, 18%).

LC/MS ($C_{15}H_{12}BrClN_4O_2$) 397 $[M+H]^+$; RT 2,36 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,45 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

Bước E: etyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-clo-4-metyl-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (1,49 g, 3,77 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) và nước (15 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5a

(1,48 g, 4,14 mmol, 1,1 đương lượng) và kali cacbonat (1,56 g, 11,3 mmol, 3 đương lượng). Lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (308 mg, 0,38 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 90°C qua đêm trong bình bịt kín. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (1,08 g, 1,98 mmol, 53%).

LC/MS (C₃₀H₃₃ClN₆O₂) 545 [M+H]⁺; RT 2,72 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 – 1,89 (m, 3H), 1,73 – 1,50 (m, 12H), 1,16 (t, 3H).

Bước F: ethyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylat

Bình bịt kín được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước E (1,08 mg, 1,98 mmol, 1 đương lượng), 2-aminothiazol (594 mg, 3,96 mmol, 2 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (1,03 mL, 5,93 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (80 mL). Lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó JosiPhos (183 mg, 0,2 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 2 ngày. Phản ứng được pha loãng với ethyl axetat, được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (510 mg, 0,77 mmol, 39%).

LC/MS (C₃₇H₃₈N₈O₂S) 659 [M+H]⁺; RT 2,9 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 – 7,32 (m,

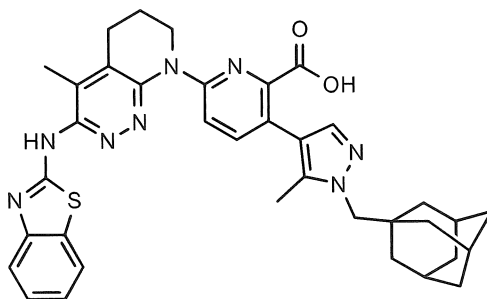
1H), 7,27 – 7,11 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,03 – 1,89 (m, 3H), 1,76 - 1,52 (m, 12H), 1,16 (t, 3H).

Bước G: Axit 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}pyridin-2-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (400 mg, 0,61 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (255 mg, 6,07 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không, và cặn được tán nhỏ trong nước, được lọc và được làm khô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 14% metanol trong diclometan thu được chất rắn màu vàng nhờ mà được tán nhỏ bằng metanol, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (154 mg, 0,24 mmol, 40%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₅H₃₅N₈O₂S: 631,2604, theo thực tế 631,2600.

Ví dụ 24: Axit 3-{1-[(Adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylic



Bước A: etyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-aminopyridin-2-carboxylat

Dung dịch hai pha của ethyl 6-amino-3-bromopicolinat (5,14 g, 21 mmol, 1 đương lượng), sản phẩm từ Ví dụ điều chế 5a (7,47 g, 21 mmol, 1 đương lượng) và kali cacbonat (8,7 g, 62,9 mmol, 3 đương lượng) trong tetrahydrofuran (100 mL) và nước (20 mL) được trộn mạnh trong khi xúc khí nitơ (10 phút). Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (2,57 g, 3,15 mmol, 0,15 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 16 giờ. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được lọc qua celite. Chất lọc được pha loãng với ethyl axetat (200 mL), được rửa bằng nước (100 mL), và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 90% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (5,28 g, 13,4 mmol, 64%).

LC/MS (C₂₃H₃₀N₄O₂) 395 [M+H]⁺; RT 1,32 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,032 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,98 – 1,88 (m, 3H), 1,71 - 1,47 (m, 12H), 1,10 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước B: ethyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{[3-(3,6-diclo-5-methylpyridazin-4-yl)propyl]amino}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 2e (1,92 g, 8,76 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Bước A (3,8 g, 9,64 mmol, 1,1 đương lượng) trong metanol (40 mL) được bổ sung axit axetic (15 mL) và natri xyanoborohydrua (2,75 g, 43,8 mmol, 5 đương lượng) theo phần và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh sau đó được rót lên trên 1N natri hydroxit nước (50 mL) và được chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL). Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng natri bicacbonat nước bão hòa (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (3,99 g, 6,68 mmol, 76%).

LC/MS (C₃₁H₃₈Cl₂N₆O₂) 597 [M+H]⁺; RT 1,53 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,95 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,41 – 3,31 (m, 2H), 2,92 – 2,83 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,98 – 1,89 (m, 3H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,71 – 1,48 (m, 12H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: ethyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-clo-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (3,99 g, 6,68 mmol, 1 đương lượng) trong alpha,alpha,alpha-triflitoluen (150 mL) được bổ sung xesi cacbonat (4,35 g, 13,4 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 160°C trong 3 ngày. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (0,95 g, 1,69 mmol, 25%).

LC/MS ($\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{ClN}_6\text{O}_2$) 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,55 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,88 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,04 – 1,88 (m, 5H), 1,73 – 1,50 (m, 12H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: ethyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (946 mg, 1,69 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol, (380 mg, 2,53 mmol, 1,5 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (0,88 mL, 5,06 mmol, 3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (30 mL) được bổ sung Xantphos (97,6 mg, 0,17 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (77,2 mg, 0,08 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt trong bình được bịt kín ở 160°C trong 60 giờ. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được pha loãng với ethyl axetat (20 mL), được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký

cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 75% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (606 mg, 0,9 mmol, 53%).

LC/MS ($C_{38}H_{42}N_8O_2S$) 675 $[M+H]^+$; RT 1,61 (LCMS-V-B1)

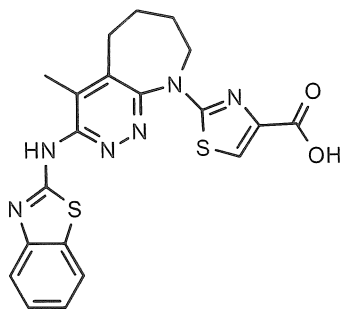
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,86 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 – 1,89 (m, 5H), 1,72 - 1,50 (m, 12H), 1,13 (t, 3H).

Bước E: Axit 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (600 mg, 0,89 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (74,6 mg, 1,78 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Cặn được hấp thụ trong nước, được axit hóa đến độ pH 4 và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (93 mg, 0,14 mmol, 16%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{36}H_{39}N_8O_2S$: 647,2917, theo thực tế 647,2913.

Ví dụ 25: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-([(tert-butoxy)carbonyl](hept-5-yn-1-yl)amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Ethyl 2-([(tert-butoxy)carbonyl]amino)-1,3-thiazol-4-carboxylat (1,62 g, 5,94 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (50 mL) được bổ sung hept-5-yn-1-ol (1 g, 8,92 mmol, 1,5 đương lượng) và triphenylphosphin (2,34 g, 8,92 mmol, 1,5 đương lượng), tiếp theo là bổ sung theo giọt diethyl azodicarboxylat (1,62 mL, 8,92 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (1,92 g, 5,24 mmol, 88%).

LC/MS ($C_{18}H_{26}N_2O_4S$) 367 $[M+H]^+$; RT 2,53 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (s, 1H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 2,22 – 2,13 (m, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 5H), 1,55 (s, 9H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H).

Bước B: ethyl 2-[(hept-5-yn-1-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (1,97 g, 5,38 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (50 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (4,94 mL, 64,5 mmol, 12 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được làm nguội đến 0°C và được pha loãng với diclometan, được bazơ hóa bằng 2N natri hydroxit nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (1,46 g, 5,48 mmol, >100%).

LC/MS ($C_{13}H_{18}N_2O_2S$) 267 $[M+H]^+$; RT 1,91 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,21 (td, $J = 6,9, 5,3$ Hz, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,73 (t, $J = 2,6$ Hz, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: ethyl 2-{3-clo-4-metyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (827 mg, 5,48 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (20 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước B (1,46 g, 5,48 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 120°C trong bình bịt kín trong 48 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không. Và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu hồng (0,92 g, 2,61 mmol, 48%).

LC/MS ($C_{15}H_{17}ClN_4O_2S$) 353 $[M+H]^+$; RT 2,00 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,22 – 4,13 (m, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước D: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước C (920 mg, 2,61 mmol, 1 đương lượng), 2-aminothiazol (470 mg, 3,13 mmol, 1,2 đương lượng), Xantphos (151 mg, 0,26 mmol, 0,1 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (1,36 mL, 7,82 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (15 mL). Lọ này được rút và xục rửa bằng nitơ sau đó tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (119 mg, 0,13 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 8 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu

được chất rắn màu được tán nhỏ bằng axetonitril, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (0,81 g, 1,74 mmol, 67%).

LC/MS ($C_{22}H_{22}N_6O_2S_2$) 467 $[M+H]^+$; RT 2,20 (LCMS-V-C)

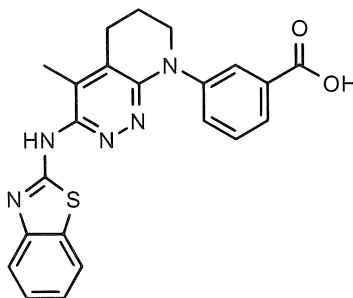
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (br s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,14 – 4,01 (s, 2H), 2,90 – 2,78 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước E: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (30 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (27 mg, 0,64 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 6 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được hòa tan trong MeOH, được nạp lên trên hộp PE-AX làm ướt bằng metanol (5 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic và được cô trong chân không. Cặn được tán nhỏ bằng diclometan và metanol, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhò (22,4 mg, 0,05 mmol, 79%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{20}H_{19}N_6O_2S_2$: 439,1011, theo thực tế 439,1003.

Ví dụ 26: Axit 3-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}benzoic



Bước A: ethyl 3-{[3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propyl]amino}benzoat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 2e (100 mg, 0,46 mmol, 1 đương lượng) và ethyl 3-aminobenzoat (79,2 mg, 0,48 mmol, 1,05 đương lượng) trong metanol (6 mL) được bổ sung axit axetic (2 mL) và natri xyanoborohydrua (57,4 mg, 0,91 mmol, 2 đương lượng) theo phân và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung 1N natri hydroxit nước và được chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (88 mg, 0,24 mmol, 52%).

LC/MS ($C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_2$) 332 $[M-HCl+H]^+$; RT 1,34 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, cloform-d) δ 7,40 (dt, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,78 (ddd, $J = 8,1, 2,6, 1,0$ Hz, 1H), 4,36 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: ethyl 3-{3-clo-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}benzoat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (88 mg, 0,24 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (0,1 mL) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được trung hòa bằng cách bổ sung 1N natri hydroxit nước và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 20 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (48 mg, 0,14 mmol, 61%).

LC/MS ($C_{17}H_{18}ClN_3O_2$) 332 $[M+H]^+$; RT 1,27 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,33 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,09 – 1,97 (m, 2H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: ethyl 3-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}benzoat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (80 mg, 0,24 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol, (43,5 mg, 0,29 mmol, 1,2 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (0,13 mL, 0,72 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung Xantphos (14 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (11 mg, 0,01 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 160°C trong 24 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, sau đó được tách phần giữa etyl axetat (20 mL) và nước muối (25 mL) và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động đảo pha (CombiFlash Rf, cột C18 4,3g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm thô mong muốn là thủy tinh màu vàng (18 mg, 0,04 mmol, 17%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

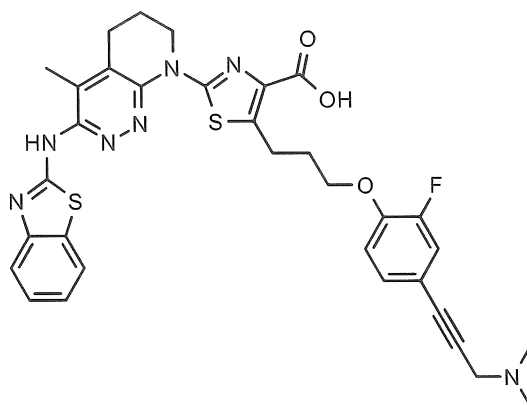
LC/MS ($C_{24}H_{23}N_5O_2S$) 446 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

Bước D: Axit 3-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}benzoic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (18 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (3,39 mg, 0,08 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Cặn được hấp thụ trong nước, được axit hóa bằng 1N axit hydrocloric nước và được cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A1) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (10,6 mg, 0,03 mmol, 63%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{22}H_{20}N_5O_2S$: 418,1338, theo thực tế 418,1334.

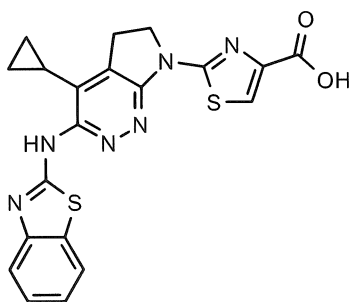
Ví dụ 27: Axit 2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng Quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d và dimethylamin là amin thích hợp. Sau đó Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672,2221, theo thực tế 672,2205.

Ví dụ 28: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-cyclopropyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-{[(tert-butoxy)carbonyl](4-iodobut-3-yn-1-yl)amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Ethyl 2-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat (3,16 g, 11,6 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (150 mL) được bổ sung 4-iodobut-3-yn-1-ol (3,41 g, 17,4 mmol, 1,5 đương lượng) và triphenylphosphin (4,56 g, 17,4 mmol, 1,5 đương lượng), tiếp theo bổ sung theo giọt diethyl azodicarboxylat (2,74 mL, 17,4 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm

khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (3,75 g, 8,33 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{15}H_{19}IN_2O_4S$) 451 $[M+H]^+$; RT 2,45 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,77 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước B: ethyl 2-[(4-iodobut-3-yn-1-yl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (3,75 g, 8,33 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (50 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (15,3 mL, 200 mmol, 24 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được làm nguội đến $0^\circ C$, được pha loãng với diclometan, được bazơ hóa bằng 2N natri hydroxit nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (2,74 g, 7,82 mmol, 94%).

LC/MS ($C_{10}H_{11}IN_2O_2S$) 351 $[M+H]^+$; RT 1,84 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,22 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,61 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: ethyl 2-{3-clo-4-iodo-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (1,18 g, 7,82 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (80 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước B (2,74 g, 7,82 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng tetrahydrofuran và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (1,06 g, 2,43 mmol, 31%).

LC/MS ($C_{12}H_{10}ClIN_4O_2S$) 437 $[M+H]^+$; RT 1,99 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 4,45 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước D: ethyl 2-{3-clo-4-xyclopropyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Ống bị kín được bổ sung sản phẩm từ Bước C (120 mg, 0,27 mmol, 1 đương lượng), kali xyclopropyltrifloborat (102 mg, 0,69 mmol, 2,5 đương lượng), kali cacbonat (114 mg, 0,82 mmol, 3 đương lượng), tetrahydrofuran (16 mL) và nước (4 mL). Lọ được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (44,9 mg, 0,05 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 40 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước muối và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 90% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (40 mg, 0,11 mmol, 42%).

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$) 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,00 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,43 – 4,23 (m, 4H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,30 (t, 3H), 1,14 - 1,04 (m, 2H), 0,98 - 0,84 (m, 2H).

Bước E: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-xyclopropyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Lọ vi sóng được làm khô trong lò được bổ sung sản phẩm từ Bước D (40 mg, 0,11 mmol, 1 đương lượng), 2-aminothiazol (25,7 mg, 0,17 mmol, 1,5 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (59,6 μL , 0,34 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (3 mL). Lọ này được rút và xúc rửa bằng nitơ sau đó JosiPhos (10,5 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (18 mg, 0,04 mmol, 34%).

LC/MS ($C_{22}H_{20}N_6O_2S_2$) 464 $[M+H]^+$; RT 2,31 (LCMS-V-C)

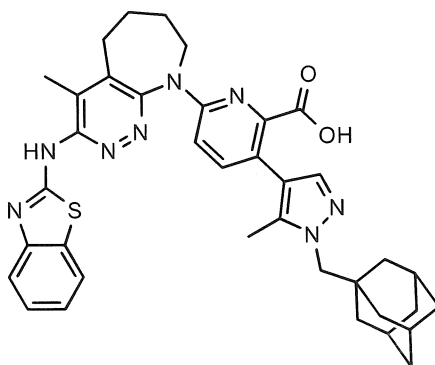
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (br s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 4H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,20 - 2,01 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,21 - 1,06 (m, 2H), 0,93 - 0,74 (m, 2H).

Bước F: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-cyclopropyl-5H,6H,7H-pyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước E (18 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (6 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (16,3 mg, 0,39 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 8 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, được hòa tan trong metanol, sau đó được nạp lên trên hộp PE-AX được làm ướt bằng metanol (10 g), được rửa bằng metanol, được rửa giải bằng 9:1 diclometan / axit formic và được cô trong chân không. Cặn này được tán nhỏ liên tiếp bằng diclometan và nước, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn chất rắn màu be (2,44 mg, 0,01 mmol, 14,43%), là muối của axit formic.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{20}H_{17}N_6O_2S_2$: 437,0854, theo thực tế 437,0853.

Ví dụ 29: Axit 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}pyridin-2-carboxylic



Bước A: [(hex-5-yn-1-yloxy)methyl]benzen

Dung dịch được khuấy của 5-hexyn-1-ol (5,36 g, 54,6 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (35 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 3,28 g, 81,9 mmol, 1,5 đương lượng) theo phần và hỗn hợp này được phép khuấy trong 30 phút. Benzyl bromua (6,49 mL, 54,6 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 90 giờ. Phản ứng này được làm nguội đến 0°C và được dừng bằng cách bổ sung amoni clorua nước bão hòa (30 mL) sau đó được pha loãng với nước (30 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 150 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (10,2 g, 54,2 mmol, 99%).

LC/MS (C₁₃H₁₆O) 189 [M+H]⁺; RT 2,21 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, cloform-d) δ 7,40 - 7,24 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,44 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,17 (td, J = 7,0, 2,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,37 (m, 2H).

Bước B: [(hept-5-yn-1-yloxy)metyl]benzen

Dung dịch sản phẩm từ Bước A (10,2 g, 54,2 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (90 mL) được làm lạnh đến -78°C và n-butyllithi (2,5M trong các hexan; 26 mL, 65 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung theo giọt qua 30 phút. Sau khi khuấy trong 1 giờ, iometan (4,05 mL, 65 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được phép làm ấm đến 0°C qua 1 giờ. Phản ứng này được dừng bằng amoni clorua bão hòa nước (40 mL), được pha loãng với nước (40 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa liên tiếp bằng 2N natri thiosulfat nước (200 mL) và nước muối (200 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 6% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (10,4 g, 51,3 mmol, 95%).

LC/MS (C₁₄H₁₈O) 203 [M+H]⁺; RT 2,37 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,24 (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H).

Bước C: 4-[4-(benzyloxy)butyl]-3,6-diclo-5-metylpyridazin

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (3,23 g, 21,4 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Bước B (5,2 g, 25,7 mmol, 1,2 đương lượng) trong toluen (40 mL) được gia nhiệt ở 130°C qua đêm trong bình bịt kín. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu đỏ (3,27 g, 10,1 mmol, 47%).

LC/MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$) 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,32 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,24 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,74 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 2H).

Bước D: 4-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)butan-1-ol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (3,27 g, 10,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (50 mL), được làm nguội trong bể nước đá, được bổ sung bo triclorea (1M trong diclometan; 50,3 mL, 50,3 mmol, 5 đương lượng) theo giọt và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng này được làm nguội đến 0°C, được dừng bằng cách bổ sung metanol và được cô trong chân không. Cặn được tách phần giữa diclometan (100 mL) và natri bicacbonat nước bão hòa (150 mL), và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (150 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 80% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (2,21 g, 9,4 mmol, 94%).

LC/MS ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$) 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,44 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 6,0, 5,0 Hz, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,62 - 1,48 (m, 4H).

Bước E: 4-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)butanal

Lọ được làm khô trong lò được nạp dimetyl sulfoxit (1,6 mL, 22,6 mmol, 2,4 đương lượng) và diclometan (60 mL) và hỗn hợp này được làm nguội đến -78°C . Oxalyl clorua (2M trong diclometan; 7,05 mL, 14,1 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch sản phẩm từ Bước D (2,21 g, 9,4 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (20 mL) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Trietylamin (7,84 mL, 56,4 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phép làm ấm đến 0°C qua 1 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước (50 mL), được pha loãng với natri bicacbonat nước bão hòa (50 mL) và được chiết bằng diclometan (2 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (6,58 g, 6,78 mmol, 72%).

LC/MS ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$) 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,51 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,70 (t, $J = 1,1$ Hz, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,63 (td, $J = 7,0, 1,1$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 2H).

Bước F: etyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{[4-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)butyl]amino}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước E (1,04 g, 4,45 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ 24, Bước A (1,93 g, 4,89 mmol, 1,1 đương lượng) trong metanol (30 mL) và axit axetic (10 mL) được bổ sung natri xyanoborohydrua (559 mg, 8,89 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng được dừng bằng 1N natri hydroxit nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa liên tiếp bằng natri bicacbonat nước bão hòa và nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gôm màu trắng (1,71 g, 2,8 mmol, 63%).

LC/MS (C₃₂H₄₀Cl₂N₆O₂) 611 [M+H]⁺; RT 2,65 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,74 - 1,48 (m, 16H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước G: ethyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-clo-4-methyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (646 mg, 1,06 mmol, 1 đương lượng) trong alpha,alpha,alpha-triflotoluen (6 mL) được bổ sung xesi cacbonat (1,03 g, 3,17 mmol, 3 đương lượng) và XantPhos Pd G3 (50,1 mg, 0,05 mmol, 0,05 đương lượng) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 120°C qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (119 mg, 0,21 mmol, 20%).

LC/MS (C₃₂H₃₉ClN₆O₂) 575 [M+H]⁺; RT 2,66 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 4,12 (q, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 3H), 1,80 - 1,49 (m, 16H), 1,10 (t, 3H).

Bước H: ethyl 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}pyridin-2-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước G (119 mg, 0,21 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol, (62,2 mg, 0,41 mmol, 2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (108 µL, 0,62 mmol, 3 đương lượng) trong 1,4-dioxan (8 mL) được bổ sung JosiPhos (19,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt trong ống bịt kín ở 150°C trong 72 giờ. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, sau đó được pha loãng với ethyl axetat (20 mL), được rửa bằng nước muối (25

mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm thô mong muốn là gồm màu vàng (49 mg, 0,07 mmol, 34%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

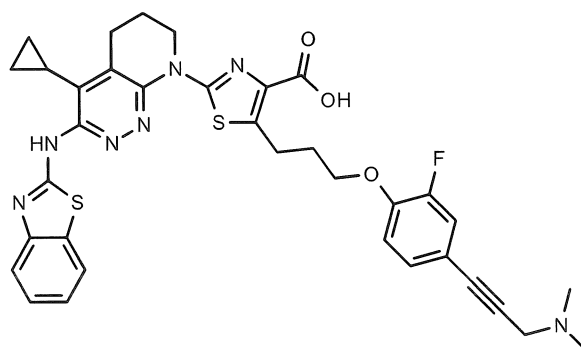
LC/MS ($C_{39}H_{44}N_8O_2S$) 690 $[M+H]^+$; RT 2,81 (LCMS-V-C)

Bước I: Axit 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}pyridin-2-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước H (49 mg, 0,07 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (44,8 mg, 1,07 mmol, 15 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động đảo pha (CombiFlash Rf, cột C18 4,3g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (6,24 mg, 0,01 mmol, 13%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{37}H_{41}N_8O_2S$: 661,3073, theo thực tế 661,3097

Ví dụ 30: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-xyclopropyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: tert-butyl[(5-xyclopropylpent-4-yn-1-yl)oxy]dimetylsilan

Dung dịch của xyclopropylaxetylen (8 mL, 94,5 mmol, 1,1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (200 mL), được làm nguội đến -78°C , được bổ sung n-butyllithi (2,0M trong các hexan; 47,3 mL, 94,5 mmol, 1,1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 2,5 giờ. 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (12 mL, 98,8 mmol, 1,15 đương lượng) được bổ sung và sau 15 phút (3-bromopropoxy)-tert-butyldimethylsilan (15 mL, 85,9 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và amoni clorua nước bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 330 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 6% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm thô mong muốn là dầu trong (8,62 g, 36,2 mmol, 42%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước B: 5-xyclopropylpent-4-yn-1-ol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (8,62 g, 36,2 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (150 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 39,8 mL, 39,8 mmol, 1,1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (2,14 g, 17,2 mmol, 48%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,43 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,12 (td, $J = 7,1, 2,0$ Hz, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 1H), 0,74 - 0,65 (m, 2H), 0,54 - 0,46 (m, 2H).

Bước C: etyl 2-[(tert-butoxy)carbonyl](5-xyclopropylpent-4-yn-1-yl)amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của etyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat (3,13 g, 11,5 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Bước B (2,14 g, 17,2 mmol, 1,5 đương lượng) trong tetrahydrofuran (80 mL) được bổ sung triphenylphosphin được hỗ trợ bằng

polyme (4,52 g, 17,23 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C và diethyl azodicarboxylat (2,73 mL, 17,2 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung theo giọt sau đó hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và stir qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và nước, được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn không màu (3,86 g, 10,2 mmol, 89%).

LC/MS ($C_{19}H_{26}N_2O_4S$) 379 $[M+H]^+$; RT 2,60 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (s, 1H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,21 – 2,13 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,55 (s, 4H), 1,29 (t, 3H), 1,23 – 1,14 (m, 1H), 0,73 – 0,61 (m, 2H), 0,56 – 0,45 (m, 2H).

Bước D: ethyl 2-{3-clo-4-xyclopropyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (3,86 g, 10,2 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (120 mL) được bổ sung 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (1,54 g, 10,2 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 130°C trong 24 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn (677 mg, 1,86 mmol, 18%).

LC/MS ($C_{16}H_{17}ClN_4O_2S$) 365 $[M+H]^+$; RT 2,18 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, TFA added / DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 4,36 – 4,22 (m, 4H), 3,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,20 – 1,06 (m, 2H), 0,76 – 0,67 (m, 2H).

Bước E: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-xyclopropyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Ống bịt kín được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước D (627 mg, 1,72 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (387 mg, 2,58 mmol, 1,5 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (0,9 mL, 5,16 mmol, 3 đương lượng) và 1,4-dioxan (22 mL)

và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó Josiphos Pd G3 (162 mg, 0,17 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 150°C trong 20 giờ. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (261 mg, 0,55 mmol, 32%).

LC/MS ($C_{23}H_{22}N_6O_2S_2$) 479 $[M+H]^+$; RT 2,44 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, TFA added / DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,07 – 7,92 (m, 2H), 7,75 – 7,60 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 1H), 4,38 – 4,22 (m, 4H), 3,08 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 – 1,12 (m, 2H), 0,74 – 0,53 (m, 2H).

Bước F: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)({[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl})amino]-4-xyclopropyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước E (1,47 g, 3,07 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (240 mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,61 mL, 9,21 mmol, 3 đương lượng) và sau 5 phút hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C và 4-(dimetylamino)pyridin (75,1 mg, 0,61 mmol, 0,2 đương lượng) và 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (1,62 mL, 9,21 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được tách phần giữa diclometan và nước muối, được tách (thiết bị tách pha PTFE) và pha hữu cơ được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (1,36 g, 2,23 mmol, 73%).

LC/MS ($C_{29}H_{36}N_6O_3Si_2$) 609 $[M+H]^+$; RT 2,96 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,22 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,5$ Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,36 - 4,21 (m, 4H), 3,76 – 3,66 (m, 2H), 3,06 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz,

3H), 1,23 - 1,15 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Bước G: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)({[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl})amino]-4-xylopropyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (1,36 g, 2,23 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (40 mL) được bổ sung N-bromosuccinimide (596 mg, 3,35 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 - 40% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (1,43 g, 2,08 mmol, 93%).

LC/MS (C₂₉H₃₅BrN₆O₃Si₂) 689 [M+H]⁺; RT 3,17 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 - 7,81 (m, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,32 (q, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 1H), 1,32 (t, 3H), 1,28 - 1,16 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,94 - 0,83 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Bước H: ethyl 5-[(1E)-3-[(tert-butyl)dimethylsilyloxy]prop-1-en-1-yl]-2-(4-xylopropyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình bịt kín được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước G (1,43 g, 2,08 mmol, 1 đương lượng), pinacol este của axit (E)-3-(tert-butyl)dimethylsilyloxypropen-1-ylboronic (0,82 mL, 2,5 mmol, 1,2 đương lượng), kali cacbonat (862 mg, 6,24 mmol, 3 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (170 mg, 0,21 mmol, 0,1 đương lượng), tetrahydrofuran (60 mL) và nước (20 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được

làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (1,05 g, 1,35 mmol, 65%).

LC/MS ($C_{38}H_{54}N_6O_4Si_2S_2$) 779 $[M+H]^+$; RT 1,66 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (d, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 6,27 (dt, $J = 16,0, 4,3$ Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,40 - 4,34 (m, 2H), 4,34 - 4,23 (m, 4H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,06 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22 - 1,14 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,89 - 0,82 (m, 2H), 0,11 (s, 6H), -0,10 (s, 9H).

Bước I: ethyl 5-{3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-2-(4-cyclopropyl-3-[[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino)-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước H (1,05 g, 1,35 mmol, 1 đương lượng) trong ethyl axetat (60 mL) được bổ sung platin (IV) oxit (91,8 mg, 0,4 mmol, 0,3 đương lượng) trong khí quyển nitơ. Lọ được rút và được nạp đầy bằng nitơ (x3), sau đó được rút, được đặt dưới khí quyển của hydro, và được lắc tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 ngày. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giải bằng ethyl axetat và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm trong (913 mg, 1,17 mmol, 87%).

LC/MS ($C_{38}H_{56}N_6O_4Si_2S_2$) 781 $[M+H]^+$; RT 1,71 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (d, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 3,75 - 3,62 (m, 4H), 3,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,78 (m, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,87 - 0,81 (m, 2H), 0,06 (s, 6H), -0,10 (m, 9H).

Bước J: etyl 2-(4-xyclopropyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-(3-hydroxypropyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước I (819 mg, 1,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (18 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 1,15 mL, 1,15 mmol, 1,1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 giờ. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (650 mg, 0,97 mmol, 93%).

LC/MS ($C_{32}H_{42}N_6O_4SiS_2$) 667 $[M+H]^+$; RT 2,85 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,56 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,48 (td, $J = 6,3, 5,1$ Hz, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 3,05 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,20 - 1,15 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Bước K: etyl 5-(3-clopropyl)-2-(4-xyclopropyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước J (291 mg, 0,44 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong thionyl clorua (10 mL) và được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 8 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được tách phần giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu cam (147 mg, 0,21 mmol, 49%).

LC/MS ($C_{32}H_{41}ClN_6O_3SiS_2$) 685 $[M+H]^+$; RT 3,15 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (dd, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 3,78 - 3,64 (m, 4H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,05 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,16 - 1,96 (m, 4H), 1,98 - 1,81 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,22 - 1,14 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,95 - 0,82 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước L: ethyl 2-(4-xyclopropyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4b (53,9 mg, 0,28 mmol, 1,3 đương lượng) trong dimetylformamit (30 mL) được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 21,5 mg, 0,54 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 phút. Dung dịch sản phẩm từ Bước K (147 mg, 0,21 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (10 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 - 5% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (145 mg, 0,17 mmol, 80%).

LC/MS ($\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{FN}_7\text{O}_4\text{SiS}_2$) 842 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,76 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 5,81 (s, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,29 (t, 3H), 1,21 - 1,14 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,94 - 0,82 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Bước M: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-xyclopropyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước L (175 mg, 0,21 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (6 mL) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 7,5 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan, được làm nguội đến 0°C và được trung hòa bằng 2N natri hydroxit nước. Pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 7% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (16 mg, 0,02 mmol, 11%).

LC/MS ($C_{37}H_{38}FN_7O_3S_2$) 712 $[M+H]^+$; RT 2,18 (LCMS-V-C)

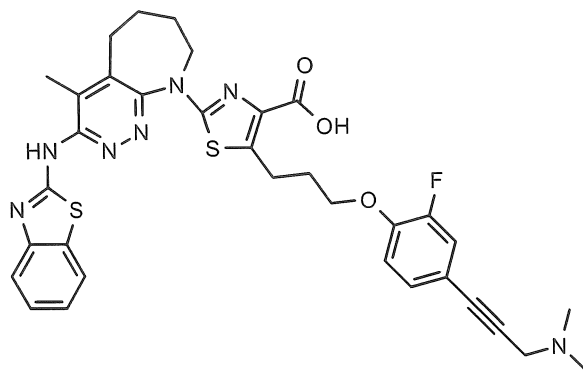
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 11,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,10 (m, 3H), 4,30 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,16 – 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,25 - 1,21 (m, 2H), 1,21 – 1,13 (m, 2H).

Bước N: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-xyclopropyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước M (16 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (9,43 mg, 0,22 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không, và cặn được tán nhỏ trong nước sau đó dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (10,4 mg, 0,02 mmol, 68%), là muối lithi.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{35}H_{35}FN_7O_3S_2$: 684,2227, theo thực tế 684,2223.

Ví dụ 31: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của Ví dụ 25 (4,97 g, 10,7 mmol, 1 đương lượng) trong dimethylformamit (180 mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (5,57 mL, 32 mmol, 3 đương lượng). Sau 5 phút, hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C và 4-(dimethylamino)pyridin (260 mg, 2,13 mmol, 0,2 đương lượng) và 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl clorua (5,61 mL, 32 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không, được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradient là 0 – 40% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (5,21 g, 8,73 mmol, 82%).

LC/MS (C₂₈H₃₆N₆O₃SiS₂) 597 [M+H]⁺; RT 2,87 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,72 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: ethyl 5-bromo-2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (5,21 g, 8,73 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL) được bổ sung N-bromosuccinimit (1,71 g, 9,6 mmol, 1,1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và 10% natri thiosulfat nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (5,23 g, 7,74 mmol, 89%).

LC/MS ($C_{28}H_{35}BrN_6O_3Si_2$) 677 $[M+H]^+$; RT 3,08 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,18 (dd, $J = 6,8, 4,6$ Hz, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), -0,10 (s, 9H).

Bước C: etyl 5-[(1E)-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-2-(4-methyl-3-[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình bịt kín được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước B (5,23 g, 7,74 mmol, 1 đương lượng), pinacol este của axit (E)-3-(tert-butyl dimethylsilyloxy)propen-1-yl-boronic (3,04 mL, 9,29 mmol, 1,2 đương lượng), kali cacbonat (3,21 g, 23,2 mmol, 3 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (632 mg, 0,77 mmol, 0,1 đương lượng), tetrahydrofuran (150 mL) và nước (50 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu cam (5,17 g, 6,74 mmol, 87%).

LC/MS ($C_{37}H_{54}N_6O_4Si_2S_2$) 767 $[M+H]^+$; RT 1,60 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 3H), 7,26 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,3 Hz, 1H), 6,01 (dt, J = 15,9, 4,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,36 - 4,235 (m, 4H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 11H), 0,07 (s, 6H), -0,12 (s, 9H).

Bước D: ethyl 5-{3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]propyl}-2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (5,17 g, 6,74 mmol, 1 đương lượng) trong ethyl axetat (120 mL) được bổ sung platin (IV) oxit (459 mg, 2,02 mmol, 0,3 đương lượng) trong khí quyển nitơ. Lọ này được rút và được nạp đầy lại bằng nitơ (x3), sau đó được rút, được đặt dưới khí quyển của hydro và được lắc tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 ngày. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giải bằng ethyl axetat và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 - 40% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu cam (4,46 g, 5,8 mmol, 86%).

LC/MS (C₃₇H₅₆N₆O₄Si₂S₂) 769 [M+H]⁺; RT 1,62 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,61 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,96 - 1,81 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 4H), 1,29 (t, 3H), 0,91 - 0,81 (m, 11H), 0,01 (s, 6H), -0,11 (s, 9H).

Bước E: ethyl 5-(3-hydroxypropyl)-2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (4,46 g, 5,8 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (150 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 8,7 mL, 8,7 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và

pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu be (2,63 g, 4,02 mmol, 69%).

LC/MS ($C_{31}H_{42}N_6O_4Si_2$) 655 $[M+H]^+$; RT 2,77 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,83 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,50 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 2H), 3,72 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,42 (td, $J = 6,3, 5,1$ Hz, 2H), 3,04 (dd, $J = 8,9, 6,4$ Hz, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,91 (dd, $J = 8,4, 7,4$ Hz, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước F: etyl 5-(3-clopropyl)-2-(4-metyl-3-{\[(2Z)-3-{\[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino\}-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Bước E (1,35 g, 2,06 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong thionyl clorua (20 mL) và được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 5 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không, sau đó được tách phần giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (989 mg, 1,47 mmol, 71%).

LC/MS ($C_{31}H_{41}ClN_6O_3Si_2$) 673 $[M+H]^+$; RT 3,02 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,11 – 3,98 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,91 (dd, $J = 8,4, 7,4$ Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước G: etyl 5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-(4-metyl-3-{\[(2Z)-3-{\[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-

yliden]amino}-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4b (369 mg, 1,91 mmol, 1,3 đương lượng) trong dimethylformamit (150 mL) được bổ sung natri hydrua (147 mg, 3,67 mmol, 2,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 2 phút. Dung dịch sản phẩm từ Bước F (989 mg, 1,47 mmol, 1 đương lượng) trong dimethylformamit (50 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C trong 1,5 giờ. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 5% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (728 mg, 0,88 mmol, 60%).

LC/MS (C₄₂H₅₂FN₇O₄SiS₂) 830 [M+H]⁺; RT 2,61 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (t, 2H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,18 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86 – 2,77 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,11 – 1,98 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,82 – 1,69 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước H: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}-5-(3-{4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước G (728 mg, 0,88 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (18 mL) được bổ sung etylenediamin (176 µL, 2,63 mmol, 3 đương lượng) và tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 2,64 mL, 2,63 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 24 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 7% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (224 mg, 0,32 mmol, 37%).

LC/MS ($C_{36}H_{38}FN_7O_3S_2$) 700 $[M+H]^+$; RT 2,05 (LCMS-V-C)

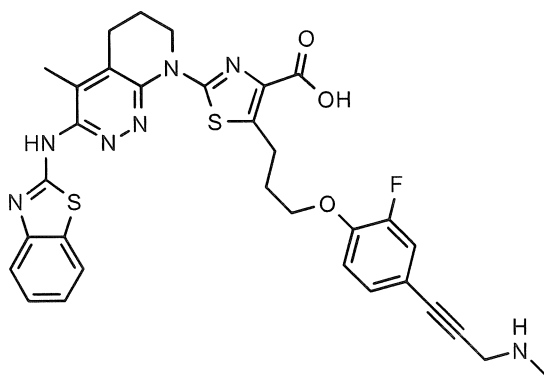
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (br s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 12,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,86 - 2,77 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước I: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepin-9-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước H (224 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (134 mg, 3,2 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không, và cặn được tán nhỏ bằng nước, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (202 mg, 0,3 mmol, 94%), là muối lithi.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672,2227, theo thực tế 672,225.

Ví dụ 32: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 5-{3-[4-(3-{[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}prop-1-yn-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3g (500 mg, 0,78 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (15 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4c (327 mg, 1,17 mmol, 1,5 đương lượng), tiếp theo là triphenylphosphin (307 mg, 1,17 mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyl azodicarboxylat (230 μ L, 1,17 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là bột màu trắng nhờ (715 mg, 0,79 mmol, >100%).

LC/MS ($C_{45}H_{56}FN_7O_6Si_2$) 902 $[M+H]^+$; RT 1,46 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (dt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 4,32 - 4,17 (m, 6H), 4,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,72 (dd, $J = 8,5, 7,4$ Hz, 2H), 3,27 (d, $J = 15,4$ Hz, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (t, 3H), 0,96 – 0,89 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylaminoprop-1-yn-1-yl)]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (1,67 g, 1,85 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (17 mL) được bổ sung hydro florua-pyridin (3,22 mL, 37 mmol, 20 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Phản ứng được tách phần giữa 3:1 diclometan / isopropanol và 2N natri hydroxit nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 7% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (1,02 g, 1,52 mmol, 82%).

LC/MS ($C_{34}H_{34}FN_7O_3S_2$) 672 $[M+H]^+$; RT 2,06 (LCMS-V-C)

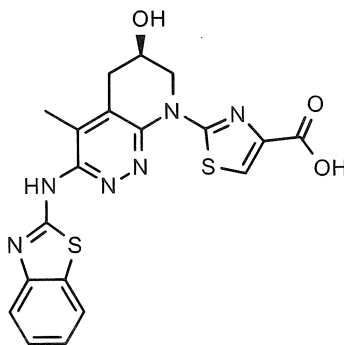
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 4,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (1,02 g, 1,52 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (50 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (637 mg, 15,2 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 110°C qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 - 70% 0,7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng axetonitril, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (657 mg, 1,02 mmol, 67%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{32}H_{31}FN_7O_3S_2$: 644,1914, theo thực tế 644,1930.

Ví dụ 33: Axit 2-[(6R)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-hydroxy-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: (4S)-3-[2-(benzyloxy)axetyl]-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

Dung dịch của (S)-4-isopropyl-2-oxazolidinon (10 g, 77,4 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (200 mL) được bổ sung từ từ natri hydrua (độ phân tán 60%; 3,72 g, 92,9 mmol, 1,2 đương lượng) ở 0°C. Sau 1 giờ, benzyloxyaxetyl clorua (12,8 mL, 81,3 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung theo giọt amoni clorua nước bão hòa (20 mL) ở 0°C, và được chiết bằng ethyl axetat (250 mL). Chất chiết hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước (250 mL) và nước muối (2 x 250 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Các chất rắn được tạo huyền phù trong heptan (250 mL) và được khuấy mạnh trong 1 giờ, sau đó được lọc, được rửa bằng heptan (2 x 100 mL) và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là bột màu trắng (19,9 g, 71,7 mmol, 93%).

LC/MS ($C_{15}H_{19}NO_4$) 278 $[M+H]^+$; RT 1,19 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42 – 7,35 (m, 4H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,57 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 4,42 – 4,29 (m, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 0,85 (dd, $J = 20,8, 6,9$ Hz, 6H).

Bước B: (4S)-3-[(2R)-2-(benzyloxy)hex-4-ynoyl]-4-(propan-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (8,7 g, 31,4 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (350 mL), được làm nguội đến -78°C, được bổ sung natri bis(trimetylsilyl)amit (1M trong tetrahydrofuran; 47,1 mL, 47,1 mmol, 1,5 đương lượng) theo giọt và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Dung dịch của 1-iodobut-2-yn (16,9 g, 94,1 mmol, 3 đương lượng) trong tetrahydrofuran (30 mL) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được phép làm ấm đến -40°C và khuấy trong 3 giờ. Phản ứng được dừng bằng amoni clorua nước bão hòa (200 mL), được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 25% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (4,17 g, 12,7 mmol, 40%).

LC/MS ($C_{19}H_{23}NO_4$) 330 $[M+H]^+$; RT 1,31 (LCMS-V-B1PsNeg)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 – 7,34 (m, 4H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 5,13 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 2H), 4,39 – 4,26 (m, 2H), 2,68 – 2,56 (m, 2H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,71 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 0,84 (dd, 6H).

Bước C: (2R)-2-(benzyloxy)hex-4-yn-1-ol

Dung dịch được làm lạnh của sản phẩm từ Bước B (4,17 g, 12,7 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (45 mL) được bổ sung dung dịch natri borohydrua (623 mg, 16,5 mmol, 1,3 đương lượng) trong nước (12 mL) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Phản ứng được dừng bằng amoni clorua nước bão hòa (100 mL) và được tách phần giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (2,01 g, 9,84 mmol, 78%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 – 7,31 (m, 4H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 4,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,57 – 3,40 (m, 3H), 2,46 – 2,27 (m, 2H), 1,75 (t, J = 2,6 Hz, 3H).

Bước D: {[(2R)-2-(benzyloxy)hex-4-yn-1-yl]oxy}(tert-butyl)diphenylsilan

Dung dịch được làm nguội của sản phẩm từ Bước C (2,01 g, 9,84 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (50 mL) được bổ sung imidazol (1,34 g, 19,7 mmol, 2 đương lượng) và tert-butyl(clo)diphenylsilan (5,12 mL, 19,7 mmol, 2 đương lượng) theo giọt và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 4 giờ. Phản ứng được dừng bằng 2M amoni clorua nước và được tách phần giữa diclometan và nước. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 8% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (3,66 g, 8,27 mmol, 84%).

LC/MS ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$) ion hóa yếu; RT 1,73 (LCMS-V-B1P0sNeg)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 – 7,61 (m, 4H), 7,51 – 7,38 (m, 6H), 7,37 – 7,32 (m, 4H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 4,65 – 4,52 (m, 2H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 1,71 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).

Bước E: 4-[(2R)-2-(benzyloxy)-3-[(tert-butyl)diphenylsilyl]oxy]propyl]-3,6-diclo-5-metylpyridazin

Dung dịch của 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (4,99 g, 33,1 mmol, 4 đương lượng) và sản phẩm từ Bước D (3,66 g, 8,27 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (50 mL) được gia nhiệt trong bình bịt kín ở 150°C qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu cam sáng (3,76 g, 6,65 mmol, 80%).

LC/MS ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$) 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,72 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 – 7,62 (m, 4H), 7,56 – 7,40 (m, 6H), 7,27 – 7,11 (m, 3H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 4,44 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 2H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 13,8, 10,0 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 13,8, 3,6 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

Bước F: (2R)-2-(benzyloxy)-3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propan-1-ol

Dung dịch của sản phẩm từ Bước E (3,76 g, 6,65 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (25 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 7,31 mL, 7,31 mmol, 1,1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100 mL), được rửa liên tiếp bằng nước (150 mL), natri bicacbonat nước bão hòa (150 mL) và nước muối (2 x 100 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 80% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu cam (1,68 g, 5,14 mmol, 77%).

LC/MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$) 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,06 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,25 – 7,12 (m, 3H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 4,99 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,69 – 3,51 (m, 3H), 3,08 – 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

Bước G: ethyl 2-{[(2R)-2-(benzyloxy)-3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propyl]amino}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (1,68 g, 5,14 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (55 mL) được bổ sung triphenylphosphin (2,7 g, 10,3 mmol, 2 đương lượng) và ethyl 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1,3-thiazol-4-carboxylat (1,68 g, 6,16 mmol, 1,2 đương lượng), tiếp theo là diisopropyl azodicarboxylat (2,02 mL, 10,3 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 giờ. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước và pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối (2 x 50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Nguyên liệu được hòa tan trong diclometan (30 mL) và axit trifloaxetic (7,87 mL, 103 mmol, 20 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được pha loãng và được trung hòa bằng natri bicacbonat nước bão hòa, các lớp được tách và pha nước được chiết bằng diclometan (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL), được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 80% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (1,94 g, 4,02 mmol, 78%).

LC/MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$) 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,14 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,24 – 7,06 (m, 3H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 4,54 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,15 (m, 3H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 13,9, 10,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 13,9, 3,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước H: ethyl 2-[(6R)-6-(benzyloxy)-3-clo-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước G (2,09 g, 4,34 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (130 mL) được bổ sung kali cacbonat (1,2 g, 8,68 mmol, 2 đương lượng) và đồng (I) ioddia (827 mg, 4,34 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 10 giờ. Phản ứng này được pha loãng với nước và được chiết bằng ethyl axetat (3 x 60 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động đảo pha (CombiFlash Rf, cột C18 130g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu nhò (0,7 g, 1,58 mmol, 36%).

LC/MS ($C_{21}H_{21}ClN_4O_3S$) 446 $[M+H]^+$; RT 1,36 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (s, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 5H), 4,99 – 4,86 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,39 - 4,23 (m, 3H), 4,07 (dd, $J = 13,6, 2,1$ Hz, 1H), 3,29 – 3,02 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước I: ethyl 2-[(6R)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-(benzyloxy)-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Bình bít kín được làm khô qua lò được bổ sung sản phẩm từ Bước H (700 mg, 1,57 mmol, 1 đương lượng), 2-aminobenzothiazol (473 mg, 3,15 mmol, 2 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (0,82 mL, 4,72 mmol, 3 đương lượng), JosiPhos Pd G3 (291 mg, 0,31 mmol, 0,2 đương lượng) và 1,4-dioxan (17,5 mL) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 100°C trong 3 ngày. Phản ứng được tách phần giữa natri bicacbonat nước bão hòa và ethyl axetat, pha nước được chiết bằng ethyl axetat (3 x 80 mL), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (70 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (548 mg, 0,98 mmol, 62%).

LC/MS ($C_{28}H_{26}N_6O_3S_2$) 559 $[M+H]^+$; RT 1,03 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,38 (td, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,33 – 7,16 (m, 6H), 4,96 – 4,85 (m, 1H), 4,61 (s, 2H),

4,38 – 4,25 (m, 3H), 4,15 – 4,05 (m, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 1H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước J: etyl 2-[(6R)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-hydroxy-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch được làm nguội của sản phẩm từ Bước I (548 mg, 0,98 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (30 mL) được bổ sung bo triclorea (1M trong diclometan; 4,9 mL, 4,9 mmol, 5 đương lượng) theo giọt và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 giờ. Phản ứng này được làm nguội đến 0-5°C và được dừng bằng metanol (5 mL). Thêm metanol (5 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1,5 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động đảo pha (CombiFlash Rf, cột C18 43g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (328 mg, 0,7 mmol, 71%).

LC/MS (C₂₁H₂₀N₆O₃S₂) 469 [M+H]⁺; RT 0,71 (LCMS-V-B2)

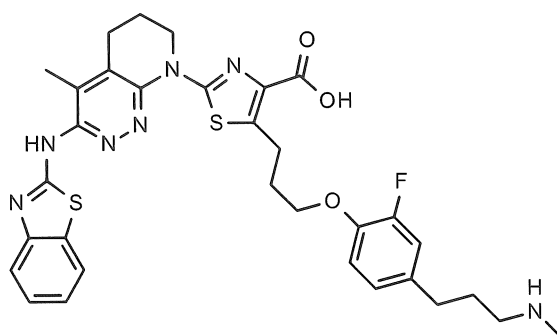
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 12,8, 4,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 12,9, 2,5 Hz, 1H), 3,08 – 2,88 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước K: Axit 2-[(6R)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-hydroxy-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước J (60 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung dung dịch lithi hydroxit monohydrat (10,8 mg, 0,26 mmol, 2 đương lượng) trong nước (2 mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 2 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động đảo pha (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn được hòa tan trong metanol, sau đó được nạp lên trên hộp PE-AX làm ướt bằng metanol (10 g), được rửa liên tiếp bằng metanol và diclometan, được rửa giải bằng 10% axit formic trong diclometan, và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (11,4 mg, 0,03 mmol, 20%), là muối của axit formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₁₉H₁₇N₆O₃S₂: 441,0804, theo thực tế 441,0827.

Ví dụ 34: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-(metyl-amino)propyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-{3-[4-(3-[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}propyl)-2-flophenoxy]propyl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của Ví dụ 32, Bước A (447 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (11 mL) được bổ sung platin (IV) oxit (22,5 mg, 0,1 mmol, 0,2 đương lượng) trong khí quyển nitơ. Lọ được rút và được nạp đầy lại bằng nitơ (x3) sau đó được rút, được đặt trong khí quyển hydro và được lắ tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 24 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giải bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là iso-heptan đến 50% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (424 mg, 0,47 mmol, 94%).

LC/MS (C₄₅H₆₀FN₇O₆Si₂) 906 [M+H]⁺; RT 1,45 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,33 - 4,20 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,18 - 3,04 (m, 2H),

2,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,45 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,17 – 1,99 (m, 4H), 1,78 – 1,62 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)propyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (424 mg, 0,47 mmol, 1 đương lượng) trong axetonitril (6 mL) được bổ sung hydro florua-pyridin (0,81 mL, 9,36 mmol, 20 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và 2N natri hydroxit nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (147 mg, 0,22 mmol, 47%).

LC/MS ($C_{34}H_{38}FN_7O_3S_2$) 676 $[M+H]^+$; RT 2,06 (LCMS-V-C)

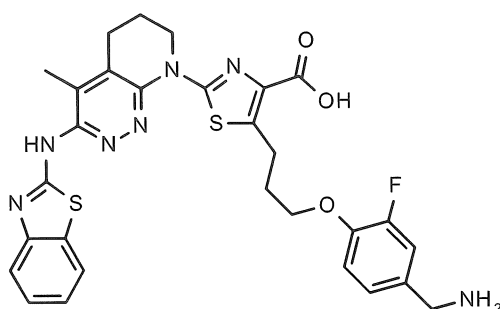
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 1H), 7,18 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 4,34 – 4,19 (m, 4H), 4,09 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,17 – 1,99 (m, 4H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-(metylamino)propyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (147 mg, 0,22 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (91,3 mg, 2,18 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 25% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng axetonitril, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (83,8 mg, 0,13 mmol, 60%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₂H₃₅FN₇O₃S₂: 648,2227, theo thực tế 648,2246.

Ví dụ 35: Axit 5-{3-[4-(aminometyl)-2-flophenoxy]propyl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-[3-(4-xyano-2-flophenoxy)propyl]-2-(4-metyl-3-[(2Z)-3-{2-[2-(trimetylsilyl)etoxy]etyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3g (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (6 mL) được bổ sung 3-flo-4-hydroxybenzonitril (64,2 mg, 0,47 mmol, 1,5 đương lượng), tiếp theo là triphenylphosphin (123 mg, 0,47 mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyl azodicarboxylat (92,2 μ L, 0,47 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 50% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (207 mg, 0,27 mmol, 87%).

LC/MS (C₃₇H₄₂FN₇O₄Si₂) 760 [M+H]⁺; RT 3,00 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 – 7,78 (m, 2H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,36 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,33 – 4,18 (m, 6H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,22 –

2,11 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 5-{3-[4-(aminometyl)-2-flophenoxy]propyl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{2-[2-(trimetylsilyl)etoxy]etyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (336 mg, 0,44 mmol, 1 đương lượng) trong etyl axetat (60 mL) được hydro hóa sử dụng H-Cube® Pro (ThalesNano) (110°C, 85 bar). Hỗn hợp này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 8% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (282 mg, 0,37 mmol, 84%).

LC/MS (C₃₇H₄₆FN₇O₄Si₂) 764 [M+H]⁺; RT 1,31 (LCMS-V-B1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 2H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 5,84 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,33 – 4,20 (m, 4H), 4,09 (td, J = 6,2, 1,9 Hz, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 – 1,97 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 - 0,84 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước C: etyl 5-{3-[4-(aminometyl)-2-flophenoxy]propyl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (94 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 0,74 mL, 0,74 mmol, 6 đương lượng) và etylenediamin (49,3 µL, 0,74 mmol, 6 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (29 mg, 0,05 mmol, 37%).

LC/MS ($C_{31}H_{32}FN_7O_3S_2$) 634 $[M+H]^+$; RT 1,96 (LCMS-V-C)

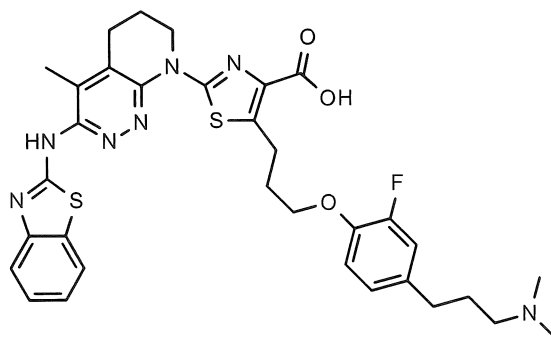
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,26 - 7,00 (m, 4H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 4,09 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 4H), 2,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 - 1,98 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Bước D: Axit 5-{3-[4-(aminometyl)-2-flophenoxy]propyl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (29 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (19,2 mg, 0,46 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4g hộp silic dioxid RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 – 25% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (3,0 mg, 4,89 μ mol, 28%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{29}H_{29}FN_7O_3S_2$: 606,1757, theo thực tế 606,1782.

Ví dụ 36: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimetylamin)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3g (1 g, 1,56 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (30 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4b (452 mg, 2,34 mmol, 1,5 đương lượng), tiếp theo là triphenylphosphin (614 mg, 2,34 mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyl azodicarboxylat (461 μ L, 2,34 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (1,16 g, 1,42 mmol, 91%).

LC/MS ($C_{41}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 816 $[M+H]^+$; RT 2,70 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 5,83 (s, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 4H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 2,86 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: ethyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (262 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung ethylenediamin (21,4 μ L, 0,32 mmol, 1 đương lượng) và tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 0,96 mL, 0,96 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa ethyl axetat và nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 6% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (114 mg, 0,17 mmol, 52%).

LC/MS ($C_{35}H_{36}FN_7O_3S_2$) 686 $[M+H]^+$; RT 2,08 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (br s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 3H), 4,32 - 4,22 (m, 4H), 4,15 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,28 (dd, $J = 8,6, 6,7$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Bước C: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (119 mg, 0,17 mmol, 1 đương lượng) trong etyl axetat (40 mL) được bổ sung platin (IV) oxit (7,88 mg, 0,03 mmol, 0,2 đương lượng) trong khí quyển nitơ và lọ được rút và nạp đầy lại bằng nitơ (x3), sau đó được rút, được đặt trong khí quyển hydro, và được lắc tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 ngày. Phản ứng này được lọc qua celite, được rửa giải bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 - 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gôm màu vàng (55 mg, 0,08 mmol, 46%).

LC/MS ($C_{35}H_{40}FN_7O_3S_2$) 690 $[M+H]^+$; RT 2,10 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,44 (br s, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 (td, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,20 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 4H), 4,09 (t, 2H), 3,33 - 3,22 (m, 4H), 2,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,11 (m, 4H), 2,09 (s, 6H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,63 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

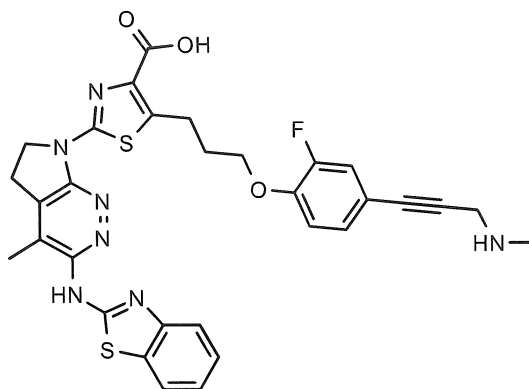
Bước D: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (55 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (33,5 mg, 0,8 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh

tự động (CombiFlash Rf, 4g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien 0 – 20% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng axetonitril, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (32,8 mg, 0,05 mmol, 62%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₃H₃₇FN₇O₃S₂: 662,2383, theo thực tế 662,2402.

Ví dụ 37: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-5,6-dihydropyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(metylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[2-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)etyl]amino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 5,18 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 1a (Bước D) (9,6 mmol, 1,0 đương lượng) là cacbamat thích hợp và 2,0 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 2c (9,6 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp, thu được 5,6 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 80%).

Bước B: metyl 2-[2-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)etylamino]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng sự khử bảo vệ với quy trình chung HFIP bắt đầu từ 5,65 g sản phẩm từ Bước A là cacbamat thích hợp, thu được 2,9 g sản phẩm mong muốn (60%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,76 (t, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,45 (dm, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,44 (s, 3H),

1,99 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 134,2, 125, 117,7, 82,4, 67,9, 51,8, 41,6, 30,4, 30,4, 23,2, 16,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{FIN}_4\text{O}_3\text{S}$: 624,9734, theo thực tế 624,9740.

Bước C: methyl 2-(3-clo-4-metyl-5,6-dihydropyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylat

Huyền phù của 3,0 g sản phẩm từ Bước B (4,79 mmol, 1 đương lượng) và 1,85 g xesi cacbonat (9,59 mmol, 2 đương lượng) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ trong 25 mL 1,4-dioxan khô, trong khi quan sát thấy sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trực tiếp đến Celite, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng DCM-MeOH làm các chất rửa giải để thu được 2,64 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 93%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,6 (dd, 1H), 7,46 (dm, 1H), 6,99 (t, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 134,2, 125,0, 117,7, 68,1, 52,2, 49,8, 30,7, 24,6, 23,5, 16,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFIN}_4\text{O}_3\text{S}$: 588,9967, theo thực tế 588,9959.

Bước D: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-5,6-dihydropyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl)thiazol-4-carboxylat

Bình đáy tròn, một cổ, được làm khô qua lò, dung tích 100 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE và được lắp khít vào bộ ngưng tụ hồi lưu. Nó được nạp 2,6 g sản phẩm từ Bước C (4,48 mmol, 1 đương lượng), 1,51 g tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-cacbammat (8,96 mmol, 2 đương lượng) và 4 mL DIPEA, sau đó 16 mL THF khô được bổ sung và hệ thống này được xục rửa bằng argon. Sau 5 phút khuấy dưới khí quyển trơ 42 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,224 mmol, 0,05 đương lượng) và 79 mg (0,224 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung. Sau đó, hỗn hợp tạo thành được làm ấm lên đến 60°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 2 giờ để đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan-EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 1,88 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 67%).

Bước E: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-5,6-dihydropyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino] prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

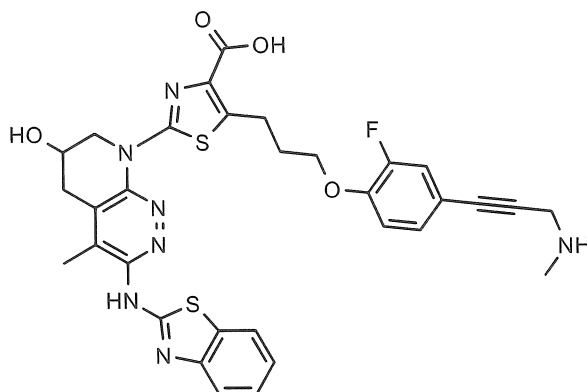
Lọ được làm khô qua lò có dung tích 4 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE được nạp 80 mg sản phẩm từ Bước D (0,127 mmol, 1,0 đương lượng), 28 mg 1,3-benzothiazol-2-amin (0,19 mmol, 1,5 đương lượng) và 113 μ L DIPEA (0,635 mmol, 5 đương lượng) được tạo huyền phù trong 0,5 mL 1,4-dioxan khô. Hỗn hợp tạo thành được rửa bằng nitơ, và sau đó 11 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,012 mmol, 0,1 đương lượng) và 14 mg XantPhos (0,024 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm lên đến 120°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 2 giờ, khi phản ứng đạt đến sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trực tiếp đến Celite, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng heptan-EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 65 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 68%).

Bước F: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-5,6-dihydropyrrolo[2,3-c]pyridazin-7-yl]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng sự khử bảo vệ và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước E là methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 630,1752, theo thực tế 630,1755.

Ví dụ 38: Axit 2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-6-hydroxy-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic (tinh khiết đồng phân đối ảnh, từ Chất đồng phân đối ảnh 2 của Ví dụ điều chế 2b, Bước A)



Bước A: metyl 2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propyl]amino]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat (tinh khiết đồng phân đối ảnh, từ Chất đồng phân đối ảnh 2 của Ví dụ điều chế 2b, Bước A)

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 1,91 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 1b (3,4 mmol, 1,0 đương lượng) là cacbamat thích hợp và 1,6 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 2b (3,4 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp, thu được 2,2 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 63%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,54-7,26 (m, 10H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,34/3,84 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,96/2,89 (m, 2H), 2,86 (bs, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,03 (bs, 3H), 1,4 (s, 18H), 1,22 (m, 2H), 0,81 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 129,0, 119,2, 115,4, 68,8, 67,9, 52,0, 51,1, 36,1, 33,9, 30,4, 28,0, 26,9, 22,9, 22,7, 19,1, 16,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{52}\text{H}_{63}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_8\text{SSi}$: 1034,3522, theo thực tế 1034,3519.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propyl]amino]thiazol-4-carboxylat (tinh khiết đồng phân đối ảnh, từ Chất đồng phân đối ảnh 2 của Ví dụ điều chế 2b, Bước A)

Sử dụng sự khử bảo vệ với Quy trình chung HFIPA bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là cacbamat thích hợp, thu được 1,6 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 81%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,76 (t, 1H), 7,56-7,26 (m, 10H), 7,31 (d, 1H),

7,21 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,23 (br., 2H), 4,06 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,38/3,25 (m+m, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,86 (br., 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (quint., 2H), 1,41 (s, 9H), 0,85 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,9, 157,4, 157,3, 154,9, 151,5, 140,6, 139,8, 129,1, 119,3, 115,3, 69,9, 67,9, 51,7, 50,1, 38,5, 36,2, 33,8, 30,5, 28,5, 27,1, 23,2, 17,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{47}\text{H}_{55}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}_6\text{SSi}$: 934,2997, theo thực tế 934,2994.

Bước C: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[6-[tert-butyl(diphenyl) silyl]oxy-3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat (tinh khiết đồng phân đối ảnh, từ Chất đồng phân đối ảnh 2 của Ví dụ điều chế 2b, Bước A)

Lọ được làm khô qua lò có dung tích 40 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE được nạp 1,50 g sản phẩm từ Bước B (1,6 mmol, 1,0 đương lượng) được hòa tan trong 8 mL 1,4-dioxan, sau đó 620 mg xesi cacbonat (3,2 mmol, 2,0 đương lượng) và 560 μL DIPEA (410 mg, 3,2 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung, và sau đó được đặt trong khí quyển trơ. Sau khi bổ sung 110 mg $\text{Pd}(\text{AtaPhos})_2\text{Cl}_2$ (0,16 mmol, 0,10 đương lượng) hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm lên đến 80°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút, khi phản ứng đạt đến sự chuyển hóa hoàn toàn. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 550 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 38%).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,47 (dm, 4H), 7,47/7,43 (tm+tm, 2H), 7,38/7,33 (tm+tm, 4H), 7,3 (dm, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,72/3,86 (m+m, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,95/2,87 (m+m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,8 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,0, 156,0, 151,9, 151,6, 151,5, 151,4, 147,5, 142,2, 137,0, 135,6/135,5, 135,0, 133,2/133,1, 130,6/130,5, 129,1, 128,4/128,3, 126,8, 119,4, 115,4, 114,8, 85,3, 82,5, 79,8, 68,3, 63,1, 52,0, 51,8, 38,5, 33,8, 32,6, 30,7, 28,5, 26,8, 23,1, 19,1, 15,5; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{ClFN}_5\text{O}_6\text{SSi}$: 898,3231, theo thực tế 898,3238.

Bước D: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-6-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-4-

methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat (tinh khiết đồng phân đối ảnh, từ Chất đồng phân đối ảnh 2 của Ví dụ điều chế 2b, Bước A)

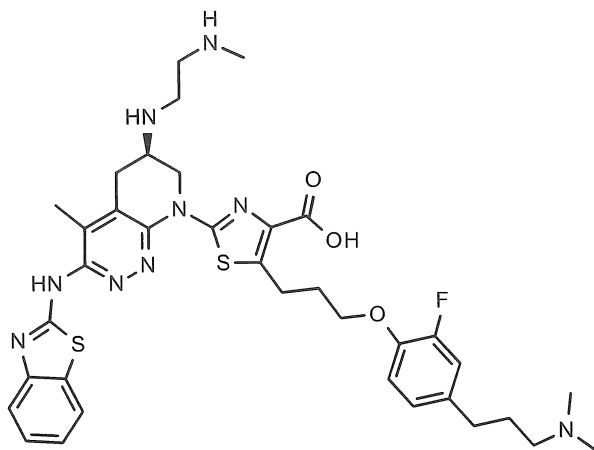
Lọ được làm khô qua lò có dung tích 4 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE được nạp 179 mg sản phẩm từ Bước C (0,2 mmol, 1,0 đương lượng), 60 mg 1,3-benzothiazol-2-amin (0,4 mmol, 2,0 đương lượng) và 104 uL DIPEA (0,6 mmol, 3 đương lượng) được hòa tan trong 1 mL DMF khô. Hỗn hợp tạo thành được xúc rửa bằng nitơ, và sau đó 18 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và 23 mg XantPhos (0,04 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm lên đến 140°C và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút, khi phản ứng đạt đến sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được phun trực tiếp lên trên cột silica gel được tạo điều kiện trước, và sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải để thu được 50 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 24%).

Bước E: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-6-hydroxy-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic (tinh khiết đồng phân đối ảnh, từ Chất đồng phân đối ảnh 2 của Ví dụ điều chế 2b, Bước A)

Sử dụng sự khử bảo vệ và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước D là methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 660,1857, theo thực tế 660,1847.

Ví dụ 39: Axit 2-[(6R)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6-{[2-(methylamino)ethyl]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: tert-butyl (4R)-4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat

Dung dịch của tert-butyl N-[(2R)-1,4-dihydroxybutan-2-yl]cacbamat (10,5 g, 51,2 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (110 mL) được bổ sung 2,2-dimethoxypropan (12,5 mL, 102 mmol, 2 đương lượng) và axit p-toluensulfonic monohydrat (0,51 mL, 5,12 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được dừng bằng 0,2N natri hydroxit nước (50 mL) và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (5,13 g, 20,9 mmol, 41%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,49 – 4,40 (m, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 2H), 3,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 1,87 – 1,69 (m, 1H), 1,66 – 1,50 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 12H).

Bước B: tert-butyl (4R)-2,2-dimethyl-4-(2-oxoethyl)-1,3-oxazolidin-3-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (5,13 g, 20,9 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL) được làm nguội đến 0°C. Dess-Martin periodinan (9,31 g, 22 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2,5 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 220 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 40% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (3,23 g, 13,3 mmol, 64%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,71 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,76 – 2,61 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 12H).

Bước C: tert-butyl (4R)-4-(3,3-dibromoprop-2-en-1-yl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat

Dung dịch của tetrabromometan (4,04 mL, 39,8 mmol, 3 đương lượng) trong diclometan (65 mL) được bổ sung dung dịch của triphenylphosphin (20,9 g, 79,7 mmol, 6 đương lượng) trong diclometan (100 mL) và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (3,23 g, 13,3 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (60 mL) được bổ sung triethylamin (16,6 mL, 120 mmol, 9 đương lượng) và hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C . Dung dịch đầu tiên được bổ sung theo phần, và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Cặn được tán nhỏ bằng dietyl ete được làm lạnh, các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dietyl ete. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (1,77 g, 4,43 mmol, 33%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,08 – 3,87 (m, 2H), 3,83 – 3,70 (m, 2H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,41 (d, 12H).

Bước D: tert-butyl (4R)-4-(but-2-yn-1-yl)-2,2-dimetyl-1,3-oxazolidin-3-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (1,77 g, 4,43 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (40 mL), được làm nguội đến -78°C , được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong các hexan; 5,32 mL, 13,3 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Iodometan (1,38 mL, 22,2 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và amoni clorua nước bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với

gradien là 0 – 15% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (1,04 g, 4,11 mmol, 93%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,90 – 3,75 (m, 2H), 2,46 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,37 – 2,20 (m, 1H), 1,75 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (dd, J = 8,2, 3,8 Hz, 12H).

Bước E: tert-butyl N-[(2R)-1-hydroxyhex-4-yn-2-yl]cacbamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (1,04 g, 4,11 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (30 mL) được bổ sung axit p-toluensulfonic monohydrat (0,08 mL, 0,82 mmol, 0,2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 60% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (724 mg, 3,39 mmol, 83%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 3,39 – 3,26 (m, 2H), 2,38 - 2,09 (m, 2H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H).

Bước F: tert-butyl N-[(2R)-1-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]hex-4-yn-2-yl]cacbamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước E (724 mg, 3,39 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (30 mL) được bổ sung imidazol (0,45 mL, 6,79 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C sau đó tert-butyl(clo)diphenylsilan (0,93 mL, 3,56 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và amoni clorua nước bão hòa, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 8% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (1,67 g, 3,7 mmol, 109%).

LC/MS ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$) 352 $[\text{M-Boc}]^+$; RT 1,28 (LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 - 7,59 (m, 4H), 7,52 - 7,35 (m, 6H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 2,46 - 2,14 (m, 2H), 1,70 (t, J = 2,5 Hz, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).

Bước G: {[(2R)-2-aminohept-4-yn-1-yl]oxy}(tert-butyl)diphenylsilan

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (1,67 g, 3,7 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (35 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung axit trifloaxetic (8,07 mL, 105 mmol, 28,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và 1N natri hydroxit nước (120 mL), và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 - 70% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (997 mg, 2,84 mmol, 77%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 - 7,61 (m, 4H), 7,53 - 7,40 (m, 6H), 3,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,38 - 2,14 (m, 2H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H), 1,62 - 1,44 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

Bước H: benzyl N-(2-{[(2R)-1-[(tert-butyl)diphenylsilyl]oxy]hex-4-yn-2-yl}amino)ethyl)-N-methylcacbammat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước G (997 mg, 2,84 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (24 mL) được bổ sung dung dịch của benzyl N-methyl-N-(2-oxoethyl)cacbammat (647 mg, 3,12 mmol, 1,1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (11,9 mL) và hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C. Natri triaxetoxymorhydrua (1,8 g, 8,51 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy trong 4 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và 1N natri hydroxit nước, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 - 40% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (1,46 g, 2,69 mmol, 95%).

LC/MS ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$) 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,34 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (d, J = 6,7 Hz, 4H), 7,52 - 7,39 (m, 6H), 7,37 - 7,24 (m, 5H), 5,03 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,35 - 2,23 (m, 2H), 1,68 (t, 3H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

Bước I: benzyl N-(2-{[(benzyloxy)carbonyl](metyl)amino}etyl)-N-[(2R)-1-[(tert-butyl)diphenylsilyl)oxy]hex-4-yn-2-yl]cacbamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước H (1,46 g, 2,69 mmol, 1 đương lượng) trong etyl axetat (30 mL) được bổ sung dung dịch của natri bicacbonat (497 mg, 5,92 mmol, 2,2 đương lượng) trong nước (8,5 mL) và hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C sau đó benzyl cloroformat (0,46 mL, 3,23 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa etyl axetat và natri bicacbonat nước bão hòa, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 - 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu trong (1,75 g, 2,59 mmol, 96%).

LC/MS ($\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$) 677 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67 - 7,50 (m, 4H), 7,49 - 7,22 (m, 16H), 5,16 - 4,90 (m, 4H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 3,79 - 3,51 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,92 - 2,71 (m, 3H), 2,45 - 2,17 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 0,95 (d, J = 4,4 Hz, 9H).

Bước J: benzyl N-(2-{[(benzyloxy)carbonyl](metyl)amino}etyl)-N-[(2R)-1-[(tert-butyl)diphenylsilyl)oxy]-3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propan-2-yl]cacbamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước I (1,75 g, 2,59 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (35 mL) được bổ sung 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (1,56 g, 10,3 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 150°C trong bình bịt kín trong 3 ngày. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 - 40% etyl axetat trong iso-heptan thu

được sản phẩm thô mong muốn là gồm màu đỏ (1,2 g, 1,5 mmol, 58%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS ($C_{43}H_{48}N_4O_5SiCl_2$) 799 $[M+H]^+$; RT 1,32 (LCMS-V-B2)

Bước K: benzyl N-(2-{[(benzyloxy)carbonyl](metyl)amino}etyl)-N-[(2R)-1-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)-3-hydroxypropan-2-yl]cacbamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước J (1,2 g, 1,5 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (55 mL) được bổ sung axetyl clorua (0,54 mL, 7,5 mmol, 5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 ngày. Phản ứng này được cô trong chân không sau đó được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm thô mong muốn là gồm màu cam (846 mg, 1,51 mmol, 100%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS ($C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_5$) 561 $[M+H]^+$; RT 0,80 (LCMS-V-B2)

Bước L: metyl 2-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4d (652 mg, 3,31 mmol, 1,2 đương lượng) trong dimetylformamit (15 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60%; 264 mg, 6,61 mmol, 2,4 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 1d (1,17 g, 2,75 mmol, 1 đương lượng) trong dimetylformamit (15 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 16% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm trong (431 mg, 0,87 mmol, 32%).

LC/MS ($C_{24}H_{34}FN_3O_5S$) 496 $[M+H]^+$; RT 1,81 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,64 (br s, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 2,18 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Bước M: metyl 2-{\[(2R)-2-{\[(benzyloxy)carbonyl](2-{\[(benzyloxy)carbonyl](metyl)amino}etyl)amino}-3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propyl)[(tert-butoxy)carbonyl]amino}-5-(3-{4-[3-(dimetyl)amino]propyl}-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước K (422 mg, 0,75 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (25 mL) được bổ sung sản phẩm từ Bước L (431 mg, 0,87 mmol, 1,16 đương lượng), tiếp theo là triphenylphosphin (394 mg, 1,5 mmol, 2 đương lượng) và di-tert-butyl azodicarboxylat (346 mg, 1,5 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gôm màu cam (517 mg, 0,5 mmol, 66%).

LC/MS ($\text{C}_{51}\text{H}_{62}\text{Cl}_2\text{FN}_7\text{O}_9\text{S}$) 1040 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,48 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (s, 27H), 7,24 (s, 2H), 7,11 - 6,95 (m, 8H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 5,76 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,97 (s, 4H), 4,78 (s, 1H), 4,50 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 7H), 3,69 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,30 (s, 1H), 2,20 (s, 7H), 2,13 (s, 17H), 2,09 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (s, 5H), 1,64 (d, J = 8,1 Hz, 8H), 1,50 (s, 5H), 1,43 (d, J = 10,5 Hz, 6H).

Bước N: metyl 2-{\[(2R)-2-{\[(benzyloxy)carbonyl](2-{\[(benzyloxy)carbonyl](metyl)amino}etyl)amino}-3-(3,6-diclo-5-metylpyridazin-4-yl)propyl)amino}-5-(3-{4-[3-(dimetyl)amino]propyl}-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước M (517 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (4 mL, 52,2 mmol, 105 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và được làm nguội đến 0°C và được dừng bằng 1N natri hydroxit nước (60 mL), và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 8% 1N metanolic amoniac trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu cam (461 mg, 0,49 mmol, 99%).

LC/MS ($C_{46}H_{54}Cl_2FN_7O_7S$) 939 $[M+H]^+$; RT 2,16 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,48 – 7,18 (m, 10H), 7,11 – 6,88 (m, 3H), 5,12 – 4,82 (m, 4H), 4,06 – 3,90 (m, 2H), 3,76 – 3,58 (m, 4H), 3,53 – 3,36 (m, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 3,17 – 3,03 (m, 4H), 3,01 – 2,81 (m, 3H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,00 – 1,93 (m, 3H), 1,64 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H).

Bước O: metyl 2-[(6R)-6-{[(benzyloxy)carbonyl](2-{[(benzyloxy)carbonyl](metyl)amino}etyl)amino}-3-clo-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-(3-{4-[3-(dimetylaminopropyl)-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước N (461 mg, 0,49 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung xesi cacbonat (320 mg, 0,98 mmol, 2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (171 μ L, 0,98 mmol, 2 đương lượng). Hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (34,8 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 12% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu cam (285 mg, 0,32 mmol, 64%).

LC/MS (C₄₆H₅₃ClFN₇O₇S) 902 [M+H]⁺; RT 2,32 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 – 7,21 (m, 9H), 7,15 – 7,00 (m, 4H), 5,21 – 4,91 (m, 4H), 4,84 – 4,63 (m, 1H), 4,39 – 4,22 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,05 – 3,91 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56 – 3,43 (m, 2H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,01 – 2,75 (m, 4H), 2,28 (s, 2H), 2,18 (d, J = 6,9 Hz, 4H), 2,11 (s, 6H), 1,64 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

Bước P: metyl 2-[(6R)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-[[[(benzyloxy)carbonyl](2-[[[(benzyloxy)carbonyl](metyl)amino]etyl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-(3-{4-[3-(dimetylamin)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước O (117 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung 2-aminobenzothiazol (39 mg, 0,26 mmol, 2 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (67,9 µL, 0,39 mmol, 3 đương lượng) và Josiphos Pd G3 (24 mg, 0,03 mmol, 0,2 đương lượng) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút) sau đó được gia nhiệt ở 140°C trong 3 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động đảo pha (CombiFlash Rf, cột C18 13g RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm thô mong muốn là gồm màu vàng (23 mg, 0,02 mmol, 17%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC/MS (C₅₃H₅₈FN₉O₇S₂) 1017 [M+H]⁺; RT 2,43 (LCMS-V-C)

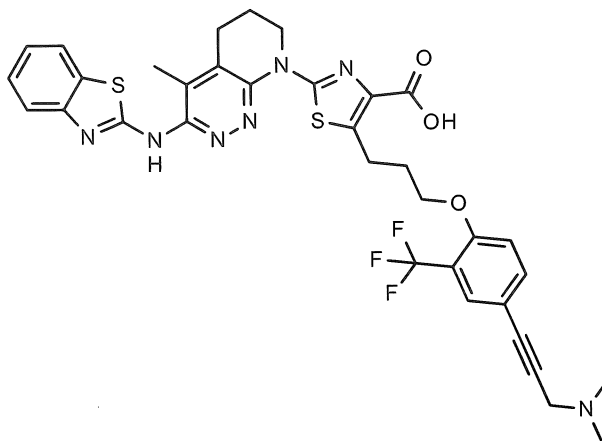
Bước Q: Axit 2-[(6R)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6-[[2-(metylamin)etyl]amino]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-(3-{4-[3-(dimetylamin)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước P (23 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (0,5 mL) được bổ sung axit hydrochloric đặc (1,5 mL) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 ngày. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% 7N metanolic amoniac trong

diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được chất rắn mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (9,5 mg, 0,01 mmol, 57%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₄₅FN₉O₃S₂: 734,3071, theo thực tế 734,3096.

Ví dụ 40: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-(triflometyl)phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 5-{3-[4-bromo-2-(triflometyl)phenoxy]propyl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Diisopropyl azodicarboxylat (0,09 ml, 0,47 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung theo giọt dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3g (200 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), 4-bromo-2-(triflometyl)phenol (100 mg, 0,41 mmol, 1,33 đương lượng) và triphenylphosphin (123 mg, 0,47 mmol, 1,5 đương lượng) trong toluen (10 mL). Hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 18 giờ sau đó được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic dioxit) rửa giải với gradien là 0 – 25% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (265 mg, 0,26 mmol, 84%).

LC/MS (C₃₇H₄₂BrF₃N₆O₄Si₂) 863 [M+H]⁺; RT 1,91 (LCMS-V-B1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,50 – 4,30 (m, 4H), 4,12 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 2H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,01 – 0,90 (m, 2H), -0,08 (s, 9H).

Bước B: ethyl 5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-(triflometyl)phenoxy}propyl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (265 mg, 0,26 mmol, 1 đương lượng) trong 2-metyltetrahydrofuran (10 mL) được bổ sung đồng(I) ioddua (9,93 mg, 0,05 mmol, 0,2 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (30,1 mg, 0,03 mmol, 0,1 đương lượng) và dimetyl(prop-2-yn-1-yl)amin (0,1 mL, 0,93 mmol, 3,5 đương lượng). N,N-diisopropyletylamin (0,14 mL, 0,78 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 75°C trong 96 giờ. Phản ứng này được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic dioxid) rửa giải với gradien là 0 – 100% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng đậm (170 mg, 0,2 mmol, 75%).

LC/MS ($\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{SiS}_2$) 866 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,57 (LCMS-V-B1)

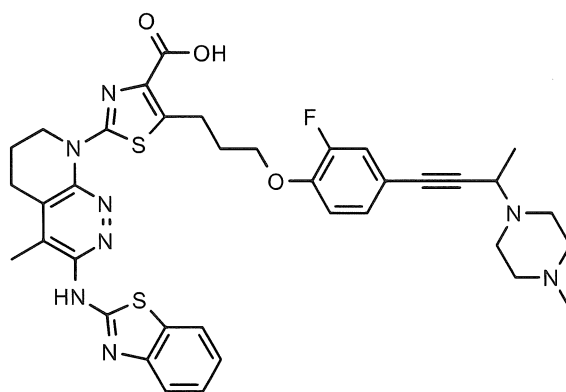
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,49 – 4,32 (m, 4H), 4,18 – 4,12 (m, 2H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,35 (dd, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,31 – 2,25 (m, 2H), 2,17 – 2,08 (m, 2H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,99 – 0,90 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-(triflometyl)phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (160 mg, 0,18 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4,5 mL) at 0°C được bổ sung axit trifloaxetic (0,5 ml, 6,47 mmol, 35 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 36 giờ. Phản ứng này được pha loãng với diclometan (50 mL) và được rửa liên tiếp bằng 1M amoniac nước (20 mL), nước (20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô magie sulfat và được cô trong chân không. Huyền phù của nguyên liệu thô trong hỗn hợp của nước (1,5 mL) và tetrahydrofuran (1,5 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (23,3 mg, 0,55 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 72 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Nước (5 mL) được bổ sung và huyền phù được trung hòa bằng axit axetic. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (10 mL) và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (75 mg, 0,11 mmol, 57%).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₄H₃₃F₃N₇O₃S₂: 708,2038, theo thực tế 708,2058

Ví dụ 41: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)but-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)but-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Lọ được làm khô trong lò có dung tích 24 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE, và được nạp 250 mg 1-metylpiperazin (2,5 mmol, 5,0 đương lượng) được hòa tan trong 2,5 mL THF khô sau đó 133 mg 3-bromobut-1-yn (1,0 mmol, 2,0 đương

lượng) được bổ sung theo giọt qua ống tiêm trong khoảng thời gian 5 phút, và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút. Hỗn hợp tạo thành 301 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3a (0,50 mmol, 1,0 đương lượng), 18,15 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,025 mmol, 0,05 đương lượng) và 4,76 CuI (0,025 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung, sau đó nó được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ đó. Phản ứng này đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH₃) làm các chất rửa giải để thu được 300 mg (hiệu suất 95%) sản phẩm mong muốn.

Bước B: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)but-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 300 mg sản phẩm từ Bước A (0,47 mmol, 1,0 đương lượng) và 140 mg 1,3-benzothiazol-2-amin (0,94 mmol, 2,0 đương lượng), thu được 150 mg (42%) mg sản phẩm mong muốn.

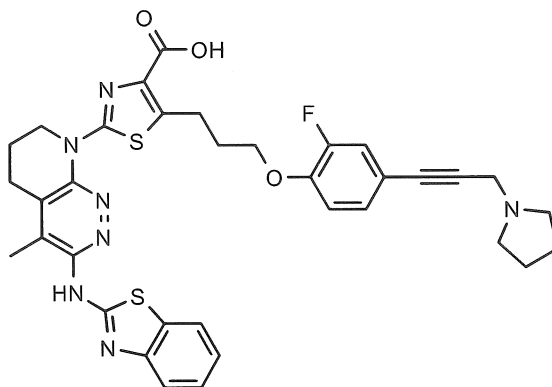
Bước C: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)but-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B là methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,2 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,65 (q, 1H), 3,27 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,62-2,21 (brm, 8H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,25 (d, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 164,3, 155,4, 151,5, 151,4, 148,6, 147,2, 145,1, 140,2, 136,3, 130,2, 129,0, 129,0, 127,6, 126,5, 122,5, 122,3, 119,2, 116,4, 115,5, 115,4, 88,4, 84,1, 68,5, 51,7, 46,3, 46,1, 31, 23,9, 23,0, 20,3, 19,6, 12,9;

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₇H₄₀FN₈O₃S₂: 727,2649, theo thực tế 727,2630

Ví dụ 42: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

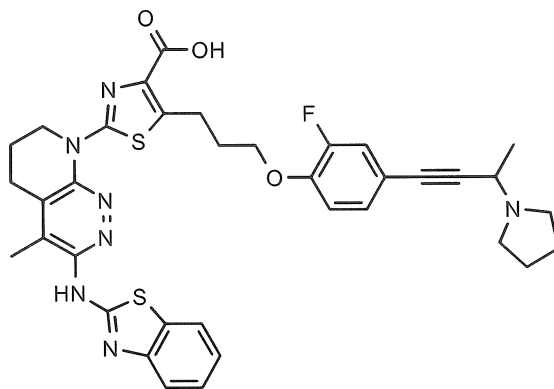
Sử dụng Quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 258 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d là rượu propargylic thích hợp và pyrrolidin (20 đương lượng, 670 mg), thu được 120 mg sản phẩm mong muốn (43%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,52 (t, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,69 (t, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 151,5, 151,4, 148,6, 147,3, 145,1, 140,1, 136,7, 130,2, 129,0, 129,0, 127,5, 126,5, 122,5, 122,3, 119,2, 116,5, 115,5, 115,4, 85,9, 83,3, 68,6, 52,3, 46,3, 43,3, 31,1, 23,8, 23,8, 23,0, 20,4, 12,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 684,2221, theo thực tế 684,2209.

Ví dụ 43: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylbut-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylbut-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Lọ được làm khô qua lò có dung tích 24 mL được trang bị thanh khuấy từ tính được phủ PTFE, và được nạp 177 mg pyrrolidin (2,500 mmol, 5,0 đương lượng) được hòa tan trong 2,5 mL THF khô sau đó 133 mg 3-bromobut-1-yn (1,0 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung theo giọt qua ống tiêm trong thời gian 5 phút, và được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút. Hỗn hợp tạo thành được bổ sung 301 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3a (0,50 mmol, 1,0 đương lượng), 18,15 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,025 mmol, 0,05 đương lượng) và 4,76 CuI (0,025 mmol, 0,05 đương lượng), sau đó nó được gia nhiệt đến 60°C và được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ đó. Phản ứng này đạt được sự chuyển hóa hoàn toàn. Celite được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sau đó nó được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm các chất rửa giải để thu được 220 mg (hiệu suất 73%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,41 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,51 (br., 1H), 4,26 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,5-2,97 (br., 4H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (quint., 2H), 2,04 (m, 2H), 1,89 (br., 4H), 1,51 (brd., 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 163,1, 129,4, 119,6, 115,4, 68,3, 52,4/50,2, 52,0, 51,7, 46,3, 30,7, 24,2, 23,6, 23,0, 19,7, 19,3, 15,7.

Bước B: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pyrrolidin-1-ylbut-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

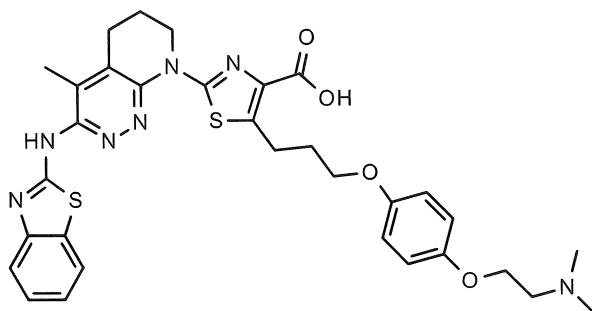
Sử dụng Quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 220 mg sản phẩm từ Bước A (0,47 mmol, 1,0 đương lượng) và 100 mg 1,3-benzothiazol-2-amin (0,668 mmol, 2,0 đương lượng), thu được 150 mg (hiệu suất 63% mg sản phẩm mong muốn).

Bước C: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pyrrolidin-1-ylbut-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B là methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₃₇FN₇O₃S₂: 698,2377, theo thực tế 698,2368.

Ví dụ 44: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: ethyl 5-(3-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenoxy}propyl)-2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3g (100 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4e (56,6 mg, 0,31 mmol, 2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (5 mL) được bổ sung triphenylphosphin (81,9 mg, 0,31 mmol, 2 đương lượng) và di-tert-butyl azodicarboxylat (71,9 mg, 0,31 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 8 giờ. Phản ứng được tách phần giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 11% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (35 mg, 0,04 mmol, 28%).

LC/MS (C₄₀H₅₃N₇O₅SiS₂) 804 [M+H]⁺; RT 2,72 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (dt, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 4H), 5,85 (s, 2H), 4,33 – 4,22 (m, 4H), 4,03 – 3,89 (m, 4H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,54 (dt, J = 11,9, 5,9 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,14 - 2,00 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(dimethylamino)etoxy]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (35 mg, 0,04 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (2,7 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung axit trifloaxetic (0,3 mL, 3,92 mmol, 90 đương lượng) và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng này được pha loãng với diclometan, được làm nguội đến 0°C và được trung hòa bằng amoniac nước, sau đó pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (21 mg, 0,03 mmol, 72%).

LC/MS (C₃₄H₃₉N₇O₄S₂) 674 [M+H]⁺; RT 2,12 (LCMS-V-C)

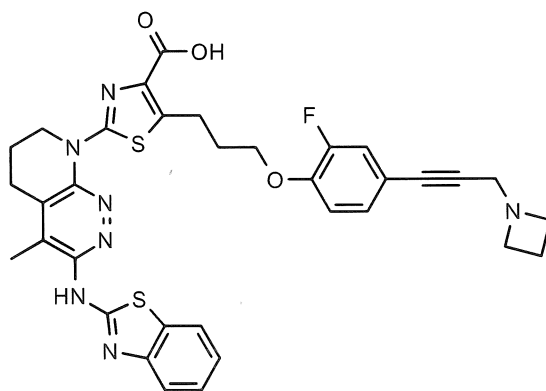
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (br s, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 8,1, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 4H), 4,02 - 3,90 (m, 4H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,13 - 2,01 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(dimethylamino)etoxy]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (21 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (13,1 mg, 0,31 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 15 giờ. Phản ứng này được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (14,6 mg, 0,02 mmol, 73%).

HRMS-ESI (m/z) [$M+H$] $^+$ được tính cho $C_{32}H_{36}N_7O_4S_2$: 646,2270, theo thực tế 646,2292

Ví dụ 45: Axit 5-(3-{4-[3-(Azetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-yl)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-

(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

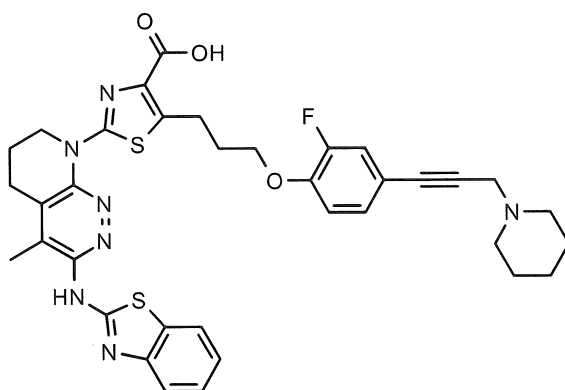
Sử dụng Quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 258 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,40 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và azetidin (456,8 mg, 20 đương lượng), thu được 36 mg sản phẩm mong muốn (36%).

Bước B: Axit 5-(3-{4-[3-(azetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₄H₃₃FN₇O₃S₂: 670,2064, theo thực tế 670,2065.

Ví dụ 46: Axit 2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

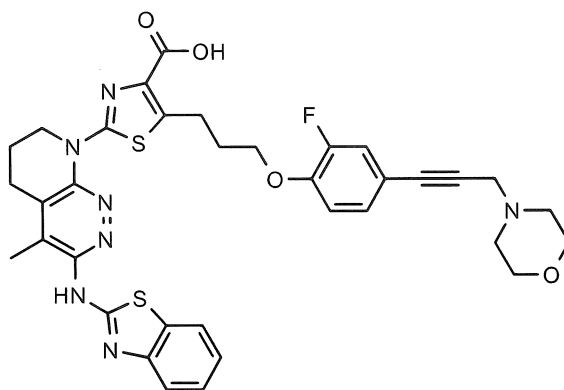
Sử dụng Quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và piperidin (264,2 mg, 20 đương lượng), thu được 55 mg sản phẩm mong muốn (50%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₃₇FN₇O₃S₂: 698,2377, theo thực tế 698,2373.

Ví dụ 47: Axit 2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

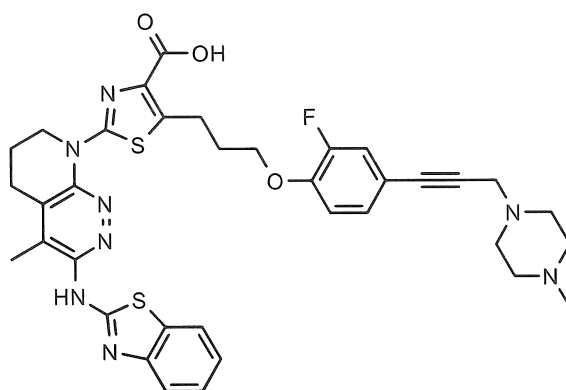
Sử dụng Quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và morpholin (270,3 mg, 20 đương lượng), thu được 191 mg sản phẩm mong muốn (86%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-morpholinoprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{35}H_{35}FN_7O_4S_2$: 700,2170, theo thực tế 700,2163.

Ví dụ 48: Axit 2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và 1-metylpiperazin (310,7 mg, 20 đương lượng), thu được 150 mg sản phẩm mong muốn (79%).

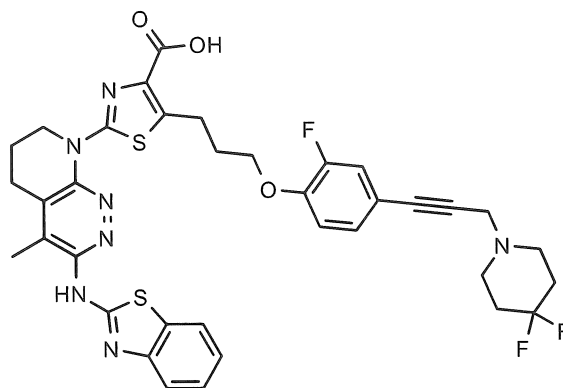
Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{36}H_{38}FN_8O_3S_2$: 713,2486, theo thực tế

713,2474.

Ví dụ 49: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(4,4-diflo-1-piperidyl)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

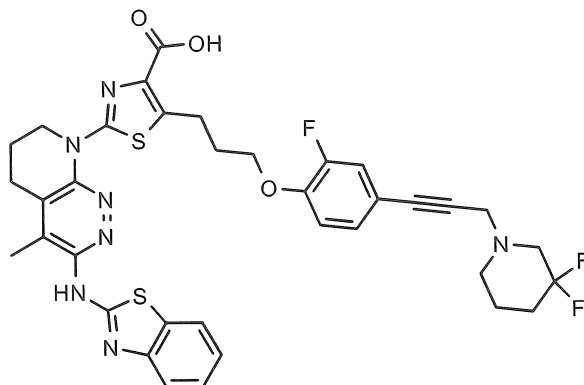
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và 4,4-diflopiperidin (20 đương lượng), thu được 120 mg sản phẩm mong muốn (72%).

Bước B: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₃₅F₃N₇O₃S₂: 734,2189, theo thực tế 734,2185.

Ví dụ 50: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(3,3-diflopiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(3,3-diflo-1-piperidyl)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

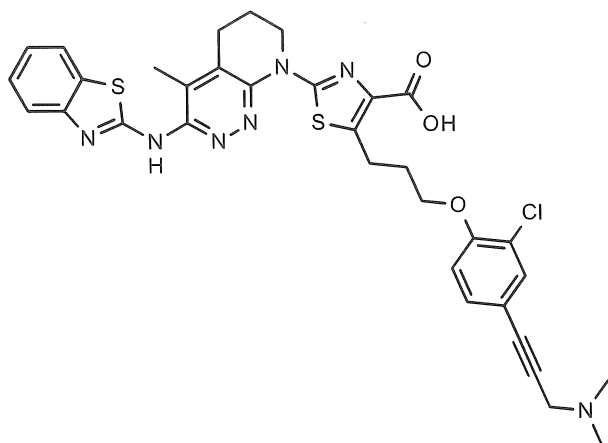
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và 3,3-diflopiperidin, hydro clorua (1:1) (488,9 mg, 20 đương lượng), thu được 30 mg sản phẩm mong muốn (26%).

Bước B: Axit 2-{3-[(1,3-Benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(3,3-diflopiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₃₅F₃N₇O₃S₂: 734,2189, theo thực tế 734,2186.

Ví dụ 51: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-clo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-(2-clo-4-iodophenoxy)propyl]-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (225 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (10 mL) được bổ sung 2-clo-4-iodophenol (100 mg, 0,39 mmol, 1,22 đương lượng), tiếp theo là triphenylphosphin (127 mg, 0,48 mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyl azodicarboxylat (0,1 ml, 0,48 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic dioxit) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (235 mg, 0,23 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{35}H_{40}ClIN_6O_4Si_2$) 863 $[M+H]^+$; RT 1,48 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,47 – 4,35 (m, 2H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 – 3,70 (m, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 – 2,22 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 2H), 1,02 – 0,91 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước B: metyl 5-(3-{2-clo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dimetyl(prop-2-yn-1-yl)amin (0,1 ml, 0,93 mmol, 4,0 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của sản phẩm từ Bước A (235 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng), đồng(I) ioddua

(8,81 mg, 0,05 mmol, 0,2 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (26,7 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) trong 2-metyltetrahydrofuran (10 mL), sau đó N,N-diisopropyletylamin (0,15 ml, 0,69 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 75°C trong 18 giờ. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic dioxit) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (75 mg, 0,09 mmol, 40%).

LC/MS ($C_{40}H_{48}ClN_7O_4Si_2$) 818 $[M+H]^+$; RT 1,56 (LCMS-V-B1)

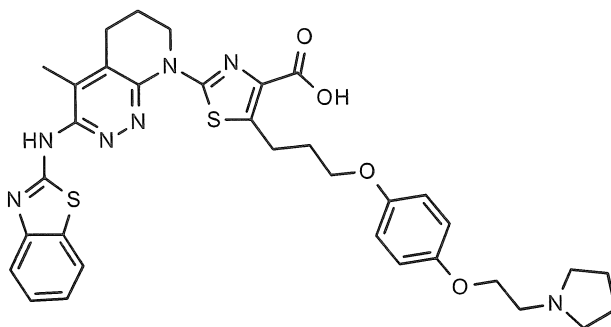
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (dt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,49 – 3,34 (m, 4H), 2,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,32 – 2,25 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 1,01 – 0,93 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-clo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (75 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (1,8 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung axit trifloaxetic (0,2 ml, 2,75 mmol, 30 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 36 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan (20 mL), được rửa liên tục bằng 1M amoniac nước (10 mL), nước (10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô được tạo huyền phù trong hỗn hợp của nước (1,5 mL) và metanol (0,5 mL), lithi hydroxit monohydrat (11,5 mg, 0,27 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung, và huyền phù này được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ. Phản ứng này được trung hòa bằng axit axetic và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước (20 mL). Tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A2) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng nhờ (7 mg, 0,01 mmol, 11%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{33}H_{33}ClN_7O_3S_2$: 674,1775, theo thực tế 674,1796.

Ví dụ 52: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: etyl 2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-(3-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3g (150 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4f (97 mg, 0,47 mmol, 2 đương lượng) trong toluen (6 mL) được bổ sung triphenylphosphin (123 mg, 0,47 mmol, 2 đương lượng) và di-tert-butyl azodicarboxylat (108 mg, 0,47 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 12% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (165 mg, 0,2 mmol, 85%).

LC/MS ($C_{42}H_{55}N_7O_5Si_2$) 831 $[M+H]^+$; RT 2,75 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 4H), 5,84 (s, 2H), 4,34 – 4,21 (m, 4H), 4,02 – 3,91 (m, 4H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,87 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,71 (t, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 4H), 1,71 - 1,60 (m, 4H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: etyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (165 mg, 0,2 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (8,1 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung axit trifloaxetic (0,91 mL, 11,9 mmol, 60 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được pha loãng với diclometan, được làm nguội đến 0°C, được trung hòa bằng amoniac nước và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 14% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (84 mg, 0,12 mmol, 60%).

LC/MS (C₃₆H₄₁N₇O₄S₂) 700 [M+H]⁺; RT 2,14 (LCMS-V-C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (br s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,20 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 4H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,16 - 1,99 (m, 4H), 1,70 (s, 4H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etoxy]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

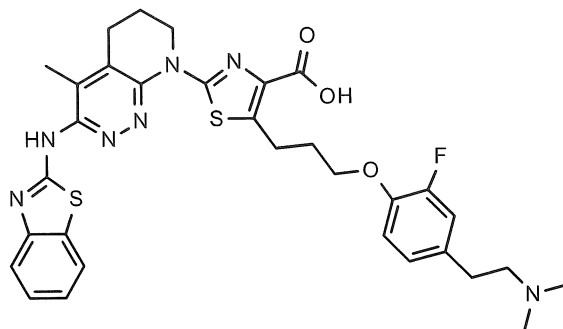
Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (84 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (50,4 mg, 1,2 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (52,9 mg, 0,08 mmol, 66%).

LC/MS (C₃₄H₃₇N₇O₄S₂) 672 [M+H]⁺; RT 1,93 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,81 (m, 4H), 4,28 (dd, J = 7,3, 4,3 Hz, 2H), 4,05 - 3,91 (m, 4H), 3,35 - 3,17 (m, 6H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18 - 1,96 (m, 4H), 1,73 - 1,62 (m, 4H).

HRMS-ESI (m/z) [$M+H$] $^+$ được tính cho $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$: 672,2427, theo thực tế 672,2449

Ví dụ 53: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(dimethylamino)etyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-(3-{4-[2-(dimethylamino)etyl]-2-flophenoxy}propyl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (95 mg, 0,15 mmol, 1 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4g (41 mg, 0,22 mmol, 1,48 đương lượng) trong toluen (5 mL) được bổ sung di-tert-butyl azodicarboxylat (69,8 mg, 0,3 mmol, 2 đương lượng) và triphenylphosphin (79,5 mg, 0,3 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 20 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 5% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (83 mg, 0,1 mmol, 69%).

LC/MS ($C_{39}H_{50}FN_7O_4SiS_2$) 792 $[M+H]^+$; RT 2,69 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (dd, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,26 (dd, $J = 7,2, 4,4$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 - 3,67 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,11 - 2,07 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: metyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(dimetylamino)etyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (83 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1 mL, 12,99 mmol, 124 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Phản ứng này được pha loãng với diclometan, được làm nguội đến $0^\circ C$, được trung hòa bằng amoniac nước, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 - 8% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (50 mg, 0,08 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{33}H_{36}FN_7O_3S_2$) 662 $[M+H]^+$; RT 2,04 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,48 (br s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,19 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 2,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,62 (dd, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,13 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[2-(dimetylamino)etyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (50 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (31,7 mg, 0,76 mmol, 10 đương

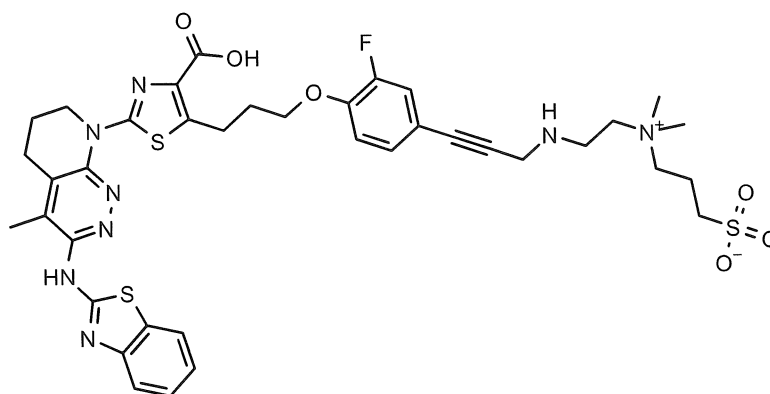
lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (24,68 mg, 0,04 mmol, 50%).

LC/MS ($C_{32}H_{34}FN_7O_3S_2$) 648 $[M+H]^+$; RT 1,87 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 (td, $J = 8,1, 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,20 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (dt, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 2H), 4,09 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,44 (dd, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,15-2,08 (m, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 2H)

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{32}H_{35}FN_7O_3S_2$: 648,2227, theo thực tế 648,2269.

Ví dụ 54: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynylamino]etyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat



Bước A: 3-[2-[tert-butoxycarbonyl-[3-[4-[3-[2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-4-metoxycarbonyl-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynyl]amino]etyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat

Hỗn hợp của 384 mg sản phẩm của Ví dụ 76 (Bước A)(0,55 mmol, 1 đương lượng) và 1944 mg oxathiolan 2,2-dioxit (15,92 mmol, 30 đương lượng) trong axetonitril (4

mL/mmol) và DMF (1 mL/mmol) được khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau khi đạt được sự chuyển hóa thích hợp, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và được tinh chế qua sắc ký cột nhanh (SiO₂, EtOAc : 0,6 M NH₃ trong MeOH) để thu được 94 mg (29%) sản phẩm mong muốn.

LC-MS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₇H₄₉ClFN₆O₈S₂: 823,3, theo thực tế 823,2.

Bước B: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-4-metoxycarbonyl-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynyl-tert-butoxycarbonyl-amino]etyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A và 1,3-benzothiazol-2-amin, thu được sản phẩm mong muốn.

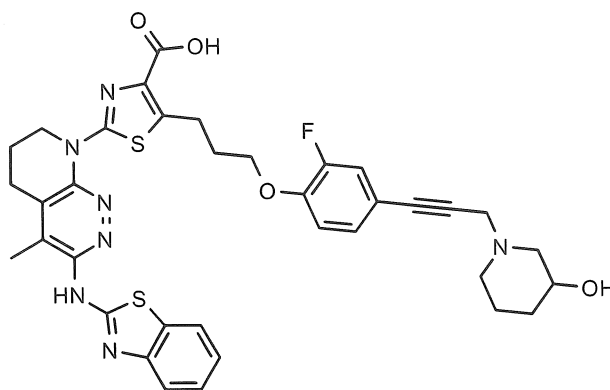
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,07 (s, 6H), 2,88 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 2,02 (qn, 2H), 1,44 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 129,2, 126,5, 122,6, 122,4, 119,3, 116,9, 115,5, 85,4, 82,5, 68,4, 63,3, 60,1, 52,0, 50,8, 48,0, 46,4, 40,8, 37,9, 31,0, 28,4, 23,9, 23,2, 20,4, 19,5, 13,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₄H₅₄FN₈O₈S₃: 937,3205, theo thực tế 937,3209.

Bước C: 3-[2-[3-[4-[3-[2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-4-carboxy-thiazol-5-yl]propoxy]-3-flo-phenyl]prop-2-ynylamino]etyl-dimetyl-ammonio]propan-1-sulfonat

Sử dụng Quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp theo là tái tinh chế qua sắc ký điều chế qua sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH₄HCO₃ trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₈H₄₄FN₈O₆S₃: 823,2524, theo thực tế 823,2523.

Ví dụ 55: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-hydroxy-1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-hydroxy-1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

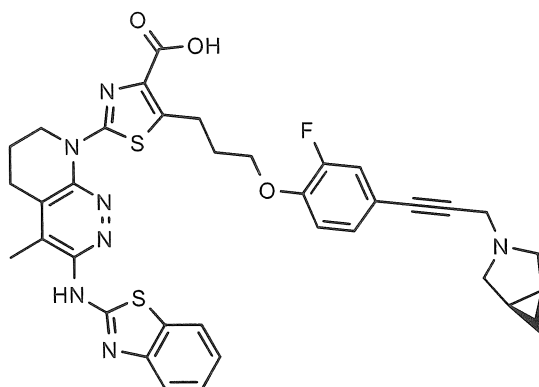
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và piperidin-3-ol (313,8 mg, 20 đương lượng), thu được 70 mg sản phẩm mong muốn (62%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-hydroxy-1-piperidyl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₃₇FN₇O₄S₂: 714,2327, theo thực tế 714,2323.

Ví dụ 56: Axit 5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[(1R,5S)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

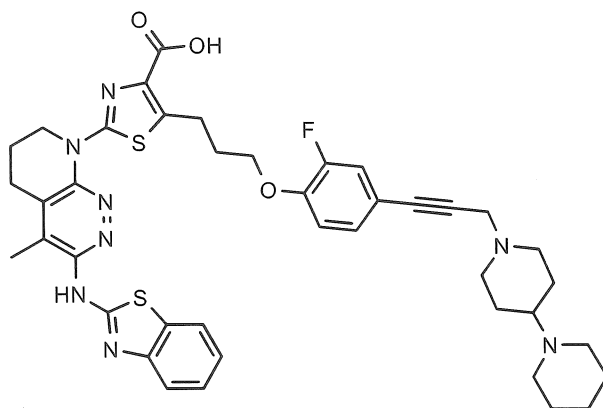
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và (1R,5S)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan (20 đương lượng), thu được 150 mg sản phẩm mong muốn (81%).

Bước B: Axit 5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₃₅FN₇O₃S₂: 696,2221, theo thực tế 696,2227.

Ví dụ 57: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluor-4-[3-[4-(1-piperidyl)-1-piperidyl]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-[4-(1-piperidyl)-1-piperidyl]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

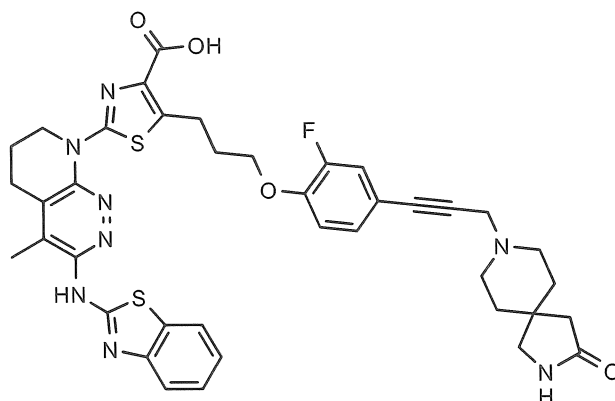
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và 1-(4-piperidyl)piperidin, hydro clorua (1:2) (748,3 mg, 20 đương lượng), thu được 100 mg sản phẩm mong muốn (81%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-[4-(1-piperidyl)-1-piperidyl]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₁H₄₆FN₈O₃S₂: 781,3112, theo thực tế 781,3112.

Ví dụ 58: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)prop-1-ynyl] phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

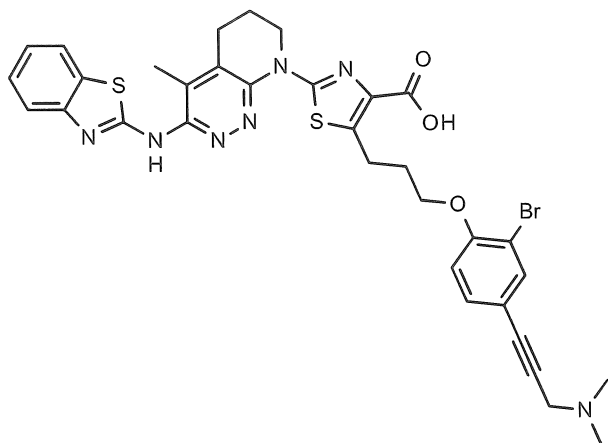
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và 2,8-diazaspiro[4,5]decan-3-on (478,4 mg, 20 đương lượng), thu được 125 mg sản phẩm mong muốn (82%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₉H₄₀FN₈O₄S₂: 767,2592, theo thực tế 767,2588.

Ví dụ 59: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-bromo-4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-(2-bromo-4-iodophenoxy)propyl]-2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (350 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng) và 2-bromo-4-iodophenol (200 mg, 0,67 mmol, 1,33 đương lượng) trong toluen (10 mL) được bổ sung triphenylphosphin (198 mg, 0,75 mmol, 1,5 đương lượng) và diisopropyl azodicarboxylat (0,15 ml, 0,75 mmol, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 18 giờ. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic dioxit) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (555 mg, 0,49 mmol, 97%).

LC/MS ($C_{35}H_{40}BrIN_6O_4Si_2$) 907 $[M+H]^+$; RT 1,50 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,47 – 4,36 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 – 3,69 (m, 2H), 3,39 (dd, $J = 8,4, 6,6$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,00 – 0,92 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

Bước B: methyl 5-(3-{2-bromo-4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-2-(4-methyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (550 mg, 0,52 mmol, 1 đương lượng), đồng (I) iodua (18,5 mg, 0,1 mmol, 0,2 đương lượng) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (56 mg, 0,05 mmol, 0,1 đương lượng) trong 2-metyltetrahydrofuran (10 mL) được bổ sung dimetyl(prop-2-yn-1-yl)amin (0,3 mL, 2,79 mmol, 5,75 đương lượng) tiếp theo là N,N-diisopropyletylamin (0,3 mL, 1,45 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 75°C trong 3 giờ. Phản ứng này được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (20 g silic dioxit) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu cam đậm (220 mg, 0,25 mmol, 53%).

LC/MS ($C_{40}H_{48}BrN_7O_4Si_2$) 862 $[M+H]^+$; RT 1,54 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,60 (dt, $J = 7,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,38 – 7,37 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 3,50 – 3,35 (m, 4H), 2,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,33 – 2,26 (m, 2H), 2,18 – 2,07 (m, 2H), 1,01 – 0,88 (m, 2H), -0,07 (s, 9H).

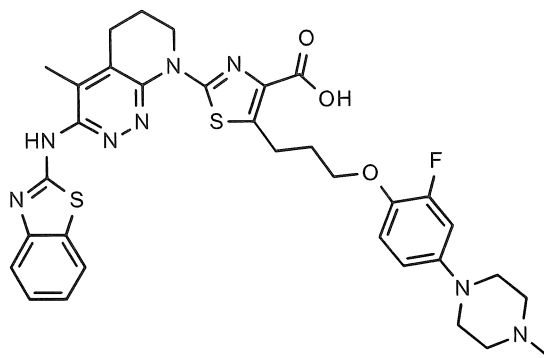
Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-bromo-4-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (210 mg, 0,24 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4,5 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,08 mmol, 25 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng này được pha loãng với diclometan (40 mL), được rửa liên tiếp bằng 1M amoniac nước (20 mL), nước (2 x 20 mL) và nước muối (20 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Dung dịch của sản phẩm thô trong metanol (1 mL) được bổ sung nước (2 mL) và lithi hydroxit monohydrat (30,6 mg, 0,73 mmol, 3 đương lượng) và huyền phù được gia nhiệt ở 75°C trong 72 giờ. Phản ứng được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, sau đó được trung hòa bằng axit axetic và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước (2 x 10 mL). Tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC-V-A2) thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu xanh lục (15 mg, 0,02 mmol, 9%).

LC/MS ($C_{33}H_{32}BrN_7O_3S_2$) 718 $[M+H]^+$; RT 1,18 (LCMS-V-B1)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,20 (td, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,26 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,13 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 2H).

Ví dụ 60: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[2-flo-4-(4-metyl-piperazin-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-(2-flo-4-iodophenoxy)propyl]-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (200 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) và 2-flo-4-iodophenol (152 mg, 0,64 mmol, 2 đương lượng) trong toluen (6 mL) được bổ sung triphenylphosphin (167 mg, 0,64 mmol, 2 đương lượng) và diisopropyl azodicarboxylat (147 mg, 0,64 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 17 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (161 mg, 0,19 mmol, 60%).

LC/MS ($C_{35}H_{40}FIN_6O_4SiS_2$) 847 $[M+H]^+$; RT 3,33 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (dt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 10,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,24 (ddd, $J = 8,3, 6,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,11 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước B: methyl 5-{3-[2-flo-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenoxy]propyl}-2-(4-methyl-3-
{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]methyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-
yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

1-Methylpiperazin (14,5 μL , 0,13 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch của sản phẩm từ Bước A (74 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng), đồng(I) ioddua (1,66 mg, 0,01 mmol, 0,1 đương lượng), kali phosphat tribazơ (37,1 mg, 0,17 mmol, 2 đương lượng) và axit [(2,6-dimethylphenyl)carbamoyl]formic (3,38 mg, 0,02 mmol, 0,2 đương lượng) trong DMSO (2 mL) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, được tách phần giữa etyl axetat và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSepTM) rửa giải với gradien là 0 - 8% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu nâu (30 mg, 0,04 mmol, 42%).

LC/MS ($\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{FN}_8\text{O}_4\text{Si}_2$) 819 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 2,71 (LCMS-V-C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,66 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 4H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,42 - 2,32 (m, 7H), 2,18 (s, 3H), 2,12 - 1,99 (m, 4H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước C: methyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[2-flo-4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (116 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (7,5 mL), được làm nguội đến 0°C, được bổ sung axit trifloaxetic (1,52 mL, 19,8 mmol, 140 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng được pha loãng với diclometan (40 mL), được rửa bằng amoniac nước, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (72 mg, 0,1 mmol, 74%).

LC/MS ($C_{34}H_{37}FN_8O_3S_2$) 689 $[M+H]^+$; RT 2,01 (LCMS-V-C)

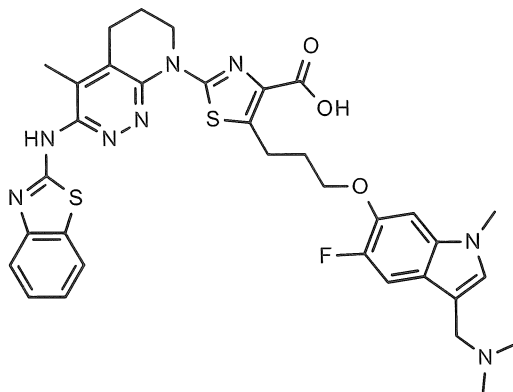
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (br s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 1H), 7,38 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 9,9, 9,0$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 14,6, 2,8$ Hz, 1H), 6,69 – 6,61 (m, 1H), 4,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,05 – 2,96 (m, 4H), 2,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 – 2,00 (m, 4H).

Bước D: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[2-flo-4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (72 mg, 0,1 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (43,9 mg, 1,05 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 3 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 15% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (35 mg, 0,05 mmol, 50%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{33}H_{36}FN_8O_3S_2$: 675,2336, theo thực tế 675,2364

Ví dụ 61: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-[3-({3-[(dimethylamino)metyl]-5-flo-1-metyl-1H-indol-6-yl}oxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-({3-[(dimethylamino)metyl]-5-flo-1-metyl-1H-indol-6-yl}oxy)propyl]-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (120 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) được hấp thụ trong toluen (15 mL) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4h (67 mg, 0,26 mmol, 1,35 đương lượng) được bổ sung, tiếp theo là triphenylphosphin (100 mg, 0,38 mmol, 2 đương lượng) và di-tert-butyl azodicarboxylat (88,2 mg, 0,38 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu be (18 mg, 0,02 mmol, 11%).

LC/MS ($C_{41}H_{51}FN_8O_4Si_2$) 831 $[M+H]^+$; RT 2,73 (LCMS-V-C)

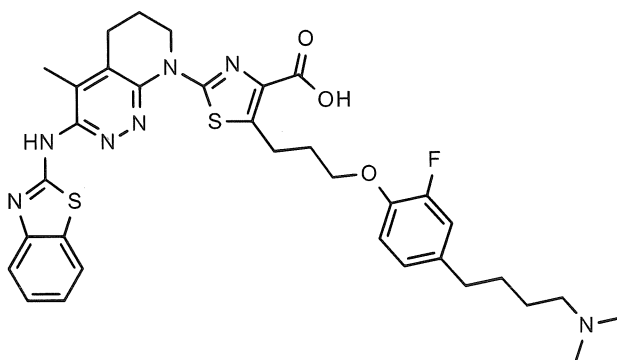
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,16 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,48 – 3,41 (m, 4H), 3,88 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,08 – 2,00 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,35 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-[3-({3-[(dimethylamino)metyl]-5-flo-1-metyl-1H-indol-6-yl}oxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (18 mg, 0,02 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (1 mL) được làm nguội đến 0°C và axit trifloaxetic (1 mL, 13 mmol, 600 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Diclometan (10 mL) được bổ sung và dung dịch này được làm nguội đến 0°C, được rửa bằng amoniac nước, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Cặn được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (2 mL), lithi hydroxit monohydrat (9,1 mg, 0,22 mmol, 10 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh chế bằng HPLC điều chế (HPLC-V-B1) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (4,5 mg, 0,01 mmol, 30%), là muối của axit formic.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₄H₃₆FN₈O₃S₂: 687,2336, theo thực tế 687,2362

Ví dụ 62: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[4-(dimethylamino)butyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-(3-{4-[4-(dimethylamino)butyl]-2-flophenoxy}propyl)-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimethylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (120 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (5 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4i (107 mg, 0,51 mmol, 2,65 đương lượng), di-tert-butyl azodicarboxylat (88 mg, 0,38 mmol, 2 đương lượng) và triphenylphosphin (100 mg, 0,38 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 20 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 8% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (133 mg, 0,16 mmol, 85%).

LC/MS ($C_{14}H_{54}FN_7O_4SiS_2$) 821 $[M+H]^+$; RT 2,74 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,27 – 7,20 (m, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,26 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (dd, 2H), 3,28 (dd, $J = 15,9, 8,4$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 4H), 2,08 – 2,01 (m, 8H), 1,55 – 1,42 (m, 2H), 1,41 – 1,27 (m, 2H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: metyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[4-(dimethylamino)butyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (133 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (6 mL) được làm nguội đến 0°C và axit trifloaxetic (1,24 mL, 16,2 mmol, 100 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Diclometan (40 mL) được bổ sung và dung dịch được rửa bằng amoni clorua nước bão hòa, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 14% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (81 mg, 0,12 mmol, 72%).

LC/MS ($C_{35}H_{40}FN_7O_3S_2$) 690 $[M+H]^+$; RT 2,14 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 8,2, 7,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,19 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,09 – 7,01 (m,

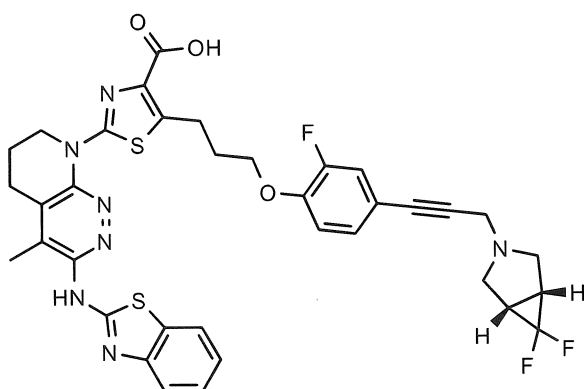
2H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 4,25 (dd, $J = 7,3, 4,5$ Hz, 2H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,18 – 2,07 (m, 4H), 2,08 – 1,98 (m, 8H), 1,55 – 1,41 (m, 2H), 1,40 – 1,26 (m, 2H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[4-(dimetylaminobutyl)-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (81 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (49,3 mg, 1,17 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 70°C qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (48,3 mg, 0,07 mmol, 61%).

HRMS-ESI (m/z) [$M+H$] $^+$ được tính cho $C_{34}H_{39}FN_7O_3S_2$: 676,2540, theo thực tế 676,2569

Ví dụ 63: Axit 2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylat

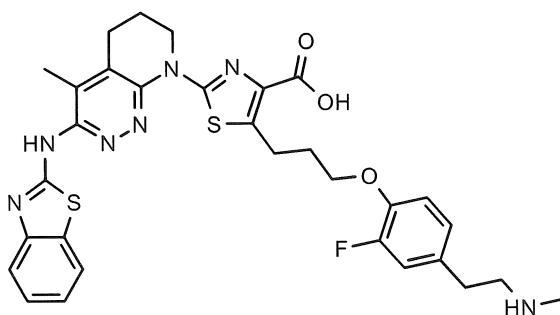
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 100 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3d (0,155 mmol, 1 đương lượng) là rượu propargylic thích hợp và (1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan (20 đương lượng), thu được 61 mg sản phẩm mong muốn (52%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{36}H_{33}F_3N_7O_3S_2$: 732,2033, theo thực tế 732,2023.

Ví dụ 64: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[2-(methylamino)etyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-{3-[4-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl](metyl)amino}etyl)-2-flophenoxy]propyl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (80 mg, 0,13 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (5 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4j (48 mg, 0,18 mmol, 1,4 đương lượng), di-tert-butyl azodicarboxylat (58,8 mg, 0,26 mmol, 2 đương lượng) và triphenylphosphin (67 mg, 0,26 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở

50°C qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, được tách (thiết bị tách pha) và pha hữu cơ được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm không màu (77 mg, 0,09 mmol, 69%).

LC/MS ($C_{43}H_{56}FN_7O_6Si_2$) 878 $[M+H]^+$; RT 3,28 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (dt, $J = 7,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (ddd, $J = 8,3, 6,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 2H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,27 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,75 – 3,67 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,69 – 2,61 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 2,05 – 2,00 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước B: methyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flu-4-[2-(methylamino)ethyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (77 mg, 0,09 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) được làm nguội đến 0°C và axit trifloaxetic (0,81 mL, 10,5 mmol, 120 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Phản ứng này được pha loãng với diclometan, được rửa bằng amoniac nước, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 18% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (39 mg, 0,06 mmol, 69%).

LC/MS ($C_{32}H_{34}FN_7O_3S_2$) 648 $[M+H]^+$; RT 2,02 (LCMS-V-C)

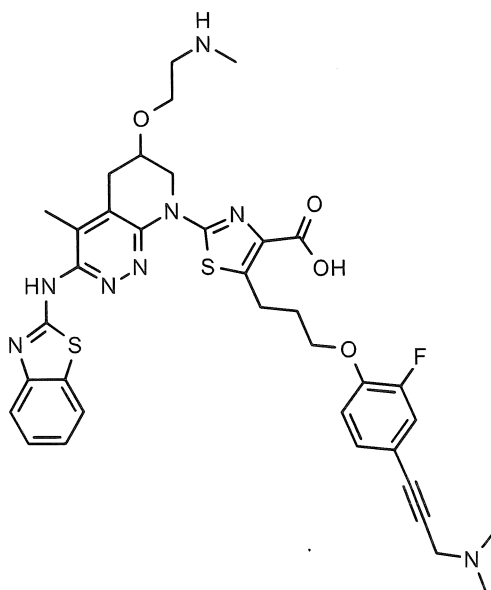
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 1H), 7,19 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 4,27 (dd, $J = 7,1, 4,5$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 2,88 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 4H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[2-(metyl-amino)etyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (39 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (25,3 mg, 0,6 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 4 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 25% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tạo huyền phù trong etyl axetat (2 mL) và axit hydrocloric (4M trong 1,4-dioxan; 68,9 μ L, 0,28 mmol, 4,58 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút trước khi thu gom các chất rắn bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (17,2 mg, 0,03 mmol, 45%), là muối của axit hydrocloric.

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₁H₃₃FN₇O₃S₂: 634,2070, theo thực tế 634,2093.

Ví dụ 65: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6-[2-(metyl-amino)etoxy]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: 4-metylmorpholin-3-on

Dung dịch của 2-(metylamino)etanol (5,32 mL, 66,6 mmol, 1 đương lượng) trong etanol (100 mL) và 35% natri hydroxit nước (6,25 mL) được làm nguội đến 15-20°C và cloaxetyl clorua (13,3 mL, 166 mmol, 2,5 đương lượng) và 35% natri hydroxit nước (22 mL) được bổ sung đồng thời với khuấy mạnh trong 1 giờ. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút, sau đó được trung hòa bằng axit hydrocloric nước và được chiết bằng diclometan (3 x 100 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu không màu (4,4 g, 38,2 mmol, 58%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,00 (s, 2H), 3,84 – 3,78 (m, 2H), 3,36 – 3,29 (m, 2H), 2,86 (s, 3H).

Bước B: 2-(but-2-yn-1-yl)-4-metylmorpholin-3-on

Dung dịch của diisopropylamin (6,45 mL, 45,9 mmol, 1,2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (130 mL), được làm nguội đến -78°C, được bổ sung n-butyllithi (2,06M trong các hexan; 20,4 mL, 42 mmol, 1,1 đương lượng) theo giọt. Sau 1 phút, dung dịch của sản phẩm từ Bước A (4,4 g, 38,2 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (30 mL) được bổ sung theo giọt. Sau 15 phút, dung dịch của 1-bromo-2-butyn (4,02 mL, 45,9 mmol, 1,2 đương lượng) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ sau đó được cho phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Amoni clorua nước bão hòa được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (x3), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là dầu màu vàng (5,15 g, 30,8 mmol, 81%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,09 (dd, J = 7,6, 3,5 Hz, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,76 (ddd, J = 11,9, 10,0, 3,6 Hz, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 1,73 (t, J = 2,6 Hz, 3H).

Bước C: Axit 2-[2-(methylamino)etoxy]hex-4-ynoic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (3,25 g, 19,4 mmol, 1 đương lượng) trong metanol (110 mL) được bổ sung 1M lithi hydroxit nước (60,3 mL, 60,3 mmol, 3,1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng này được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu cam (5,15 g, 27,8 mmol, 100%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không phân tích thêm.

Bước D: Axit 2-[2-({[(9H-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl}(methylamino)etoxy]hex-4-ynoic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước C (5,15 g, 27,8 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (45 mL) và nước (160 mL) được bổ sung kali cacbonat (15,4 g, 111 mmol, 4 đương lượng) ở 0°C, tiếp theo là 9H-fluoren-9-yl-methyl cloroformat (7,19 g, 27,8 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa nước và etyl axetat, và pha nước được axit hóa bằng axit hydrocloric nước đến pH 2-3 và được chiết bằng etyl axetat (3 x 300 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng đậm (7,06 g, 17,3 mmol, 62%).

LC/MS (C₂₄H₂₅NO₅) 408 [M+H]⁺; RT 0,74 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,42 (td, J = 7,4, 3,0 Hz, 2H), 7,34 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 2H), 4,43 – 4,22 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 3H), 2,90 – 2,82 (m, 3H), 2,51 – 2,44 (m, 2H), 1,71 (dt, J = 13,8, 2,5 Hz, 3H).

Bước E: (9H-fluoren-9-yl)methyl N-{2-[(1-hydroxyhex-4-yn-2-yl)oxy]etyl}-N-methylcacbamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước D (7,06 g, 17,33 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (120 mL) được làm nguội đến -10°C, sau đó triethylamin (2,65 mL, 19,1 mmol, 1,1 đương lượng) và isobutyl cloroformat (2,7 mL, 20,8 mmol, 1,2 đương

lượng) trong THF (40 mL) được bổ sung theo giọt. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và dung dịch được làm nguội đến -10°C . Natri borohydrua (2,62 g, 69,3 mmol, 4 đương lượng) trong nước (40 mL) được bổ sung theo giọt và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở -10°C . pH của dung dịch được điều chỉnh đến pH 5 bằng cách sử dụng 1N axit hydrocloric nước, và sau đó được điều chỉnh đến pH 10 sử dụng natri bicacbonat nước bão hòa. Các lớp được tách và pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước (100 mL) và nước muối (50 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 80 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm không màu (4,64 g, 11,8 mmol, 68%).

LC/MS ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$) 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,77 (LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,65 (dt, $J = 7,4, 0,9$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,35 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 2H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,34 – 3,28 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 16,6, 5,5$ Hz, 2H), 2,84 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 2,38 – 2,15 (m, 2H), 1,71 (t, $J = 2,5$ Hz, 3H).

Bước F: (9H-fluoren-9-yl)metyl N-[2-({1-[(tert-butyl)di(phenyl)silyl]oxy}hex-4-yn-2-yl)oxy)etyl]-N-metylcalcamat

Dung dịch được làm nguội của sản phẩm từ Bước E (4,64 g, 11,8 mmol, 1 đương lượng) và imidazol (1,56 mL, 23,6 mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (200 mL) được bổ sung tert-butyl(clo)di(phenyl)silan (6,13 mL, 23,6 mmol, 2 đương lượng) theo giọt và hỗn hợp này được phép làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Phản ứng này được dừng bằng 2M amoni clorua nước và hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 200 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 25% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm không màu (5,86 g, 9,27 mmol, 79%).

LC/MS ($\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si}$) 632 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 1,38 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J = 20,0, 7,5 Hz, 2H), 7,67 – 7,56 (m, 6H), 7,53 – 7,39 (m, 7H), 7,39 – 7,22 (m, 3H), 4,38 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,73 – 3,61 (m, 1H), 3,60 – 3,44 (m, 2H), 3,34 – 3,29 (m, 2H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 2,81 (d, J = 14,1 Hz, 3H), 2,43 – 2,26 (m, 2H), 1,69 (t, J = 2,4 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).

Bước G: (9H-fluoren-9-yl)methyl N-[2-({1-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-3-(3,6-diclo-5-methylpyridazin-4-yl)propan-2-yl}oxy)ethyl]-N-methylcacbammat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước F (5,86 g, 9,27 mmol, 1 đương lượng) và 3,6-diclo-1,2,4,5-tetrazin (5,6 g, 37,1 mmol, 4 đương lượng) trong toluen (130 mL) được gia nhiệt ở 150°C qua đêm trong bình bịt kín. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 120 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 30% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là bột màu hồng (2,99 g, 3,97 mmol, 43%).

LC/MS (C₄₂H₄₅Cl₂N₃O₄Si) 754 [M+H]⁺; RT 1,37 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 5H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 6H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,27 – 4,11 (m, 2H), 3,81 – 3,60 (m, 3H), 3,55 – 3,45 (m 1H), 3,20 – 2,98 (m, 4H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,58 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 2,39 (d, J = 13,1 Hz, 3H), 1,01 (s, 9H).

Bước H: 4-{3-[(tert-butyldiphenylsilyl)oxy]-2-[2-(methylamino)etoxy]propyl}-3,6-diclo-5-methylpyridazin

Dung dịch của sản phẩm từ Bước G (2,79 g, 3,7 mmol, 1 đương lượng) và diethylamin (0,77 mL, 7,39 mmol, 2 đương lượng) trong axetonitril (60 mL) được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 70 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 16% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu cam/màu hồng (1,9 g, 3,57 mmol, 96%).

LC/MS ($C_{27}H_{35}Cl_2N_3O_2Si$) 532 $[M+H]^+$; RT 0,84 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 – 7,62 (m, 4H), 7,54 – 7,41 (m, 6H), 3,83 – 3,60 (m, 3H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 3,16 – 2,97 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,39 – 2,23 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Bước I: tert-butyl N-[2-({1-[(tert-butyl)diphenylsilyl]oxy}-3-(3,6-diclo-5-methylpyridazin-4-yl)propan-2-yl)oxy)ethyl]-N-metylcacamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước H (1,9 g, 3,57 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (100 mL) được bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (1,53 mL, 7,14 mmol, 2 đương lượng) tiếp theo là triethylamin (1,99 mL, 14,3 mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 4 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha nước được axit hóa đến pH 4 và được chiết bằng diclometan (3 x 80 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 40 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 25% ethyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm không màu (1,83 g, 2,9 mmol, 81%).

LC/MS ($C_{32}H_{43}Cl_2N_3O_4Si$) 532 $[M-Boc+H]^+$; RT 1,33 (LCMS-V-B2)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 – 7,62 (m, 4H), 7,54 – 7,41 (m, 6H), 3,76 (qd, $J = 10,7, 4,7$ Hz, 2H), 3,66 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,44 (q, $J = 7,9, 6,3$ Hz, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 3H), 3,04 (dd, $J = 14,0, 4,1$ Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,31 (d, $J = 22,6$ Hz, 9H), 1,02 (s, 9H).

Bước J: tert-butyl N-(2-{[1-(3,6-diclo-5-methylpyridazin-4-yl)-3-hydroxypropan-2-yl]oxy}ethyl)-N-metylcacamat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước I (1,83 g, 2,9 mmol, 1 đương lượng) trong tetrahydrofuran (75 mL) được làm nguội đến 0°C trước khi bổ sung tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran; 2,9 mL, 2,9 mmol, 1 đương lượng) và khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha nước được chiết bằng diclometan (x2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách

pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 24 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu cam nhờ (0,73 g, 1,86 mmol, 64%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 4H), 3,23 (dt, J = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 23,9 Hz, 2H), 3,02 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 2H), 2,60 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,35 (d, J = 13,0 Hz, 9H).

Bước K: methyl 2-[[[(tert-butoxy)carbonyl][2-(2-[[[(tert-butoxy)carbonyl](methyl)amino]etoxy)-3-(3,6-diclo-5-methylpyridazin-4-yl)propyl]amino]-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước J (125 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (20 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 1c (171 mg, 0,35 mmol, 1,1 đương lượng), di-tert-butyl azodicarboxylat (146 mg, 0,63 mmol, 2 đương lượng) và triphenylphosphin (166 mg, 0,63 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha nước được chiết bằng diclometan (x2), và các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 100% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng nhờ (282 mg, 0,32 mmol, 102%).

LC/MS (C₄₀H₅₃Cl₂FN₆O₈S) 867 [M+H]⁺; RT 0,97 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30 (dd, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,29 (dd, J = 13,9, 5,7 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 – 3,48 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,25 (dt, J = 7,1, 3,9 Hz, 3H), 3,16 – 2,99 (m, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,58 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,10 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,31 (d, J = 39,6 Hz, 9H).

Bước L: methyl 2-{[2-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl](methyl)amino}etoxy)-3-(3,6-diclo-5-methylpyridazin-4-yl)propyl]amino}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước K (275 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng) trong 1,1,1,3,3,3-hexaflor-2-propanol (2,5 mL, 23,7 mmol, 74,7 đương lượng) được gia nhiệt ở 100°C trong 60 phút dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 7% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu trắng (154 mg, 0,2 mmol, 63%).

LC/MS (C₃₅H₄₅Cl₂FN₆O₆S) 767 [M+H]⁺; RT 0,70 (LCMS-V-B2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (br s, 1H), 7,30 (dd, J = 11,9, 2,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,82 (dt, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,60 – 3,49 (m, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,10 – 3,02 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 13,9, 3,8 Hz, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,07 – 1,95 (m, 2H), 1,32 (d, J = 30,8 Hz, 9H).

Bước M: methyl 2-[6-(2-{[(tert-butoxy)carbonyl](methyl)amino}etoxy)-3-clo-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước L (154 mg, 0,2 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (14 mL) được bổ sung xesi cacbonat (131 mg, 0,4 mmol, 2 đương lượng), N,N-diisopropyletylamin (0,07 mL, 0,4 mmol, 2 đương lượng) và bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin) diclopaladi(II) (14,2 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 80°C trong 45 phút. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha nước được chiết bằng diclometan (x2). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (magie sulfat) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 12 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 8% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu kem (136 mg, 0,19 mmol, 93%).

LC/MS (C₃₅H₄₄ClFN₆O₆S) 731 [M+H]⁺; RT 0,75 (LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 (dt, $J = 12,0, 1,9$ Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,13 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 3,21 – 3,09 (m, 2H), 3,08 – 3,00 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,12 (p, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,27 (d, $J = 28,5$ Hz, 9H).

Bước N: methyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-(2-[(tert-butoxy)carbonyl](methyl)amino)ethoxy)-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước M (136 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) trong xyclohexanol (4,5 mL) được bổ sung 2-aminobenzothiazol (55,7 mg, 0,37 mmol, 2 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (0,1 mL, 0,56 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được phun bằng nitơ (10 phút). Xantphos (21,5 mg, 0,04 mmol, 0,2 đương lượng) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (17 mg, 0,02 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 140°C trong 1 giờ dưới sự chiếu xạ vi sóng. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha nước được chiết bằng diclometan (3 x 40 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh tự động đảo pha (CombiFlash Rf, cột C18 15,5g Gold RediSep) rửa giải với gradien là 5 – 95% axetonitril trong nước thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (70,8 mg, 0,08 mmol, 45%).

LC/MS ($\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{FN}_8\text{O}_6\text{S}_2$) 845 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RT 0,86 (LCMS-V-B2)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,52 (br s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 8,2, 7,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 11,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 3H), 4,80 (dd, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,15 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,44 – 3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,28 (d, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 2H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,58 (d, $J = 12,3$ Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,27 (d, 9H).

Bước O: methyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6-[2-(methylamino)etoxy]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước N (70,8 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung axit trifloaxetic (1 mL) từ từ và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và natri bicacbonat nước bão hòa và pha nước được chiết bằng diclometan (3 x 30 mL). Các chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng sáng (59,8 mg, 0,08 mmol, 96%).

LC/MS ($C_{37}H_{41}FN_8O_4S_2$) 745 $[M+H]^+$; RT 1,07 (LCMS-V-B1)

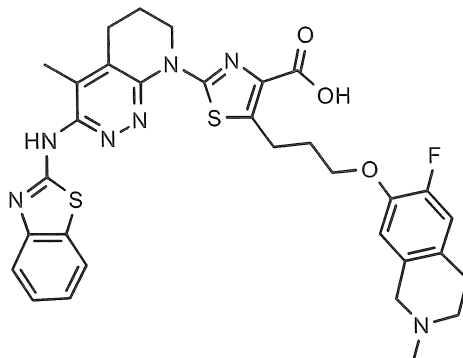
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,37 (ddd, $J = 8,2, 7,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 11,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 3H), 4,79 – 4,69 (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,15 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,03 (dd, $J = 13,5, 2,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,32 – 3,27 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,70 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,17 – 2,08 (m, 2H).

Bước P: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6-[2-(methylamino)etoxy]-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước O (59,8 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung 1M lithi hydroxit nước (0,24 mL, 0,24 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng sáng (43 mg, 0,06 mmol, 73%), là muối lithi.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{36}H_{40}FN_8O_4S_2$: 731,2598, theo thực tế 731,2623.

Ví dụ 66: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[(6-flo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-{3-[(6-flo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxy]propyl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của 6-flo-2-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-7-ol (52 mg, 0,29 mmol, 1,8 đương lượng) và sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (100 mg, 0,16 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (5 mL) được bổ sung triphenylphosphin (83,7 mg, 0,32 mmol, 2 đương lượng) và di-tert-butyl azodicarboxylat (73,5 mg, 0,32 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Phản ứng này được tách phân giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (61 mg, 0,08 mmol, 48%).

LC/MS ($C_{39}H_{48}FN_7O_4Si_2$) 790 $[M+H]^+$; RT 2,68 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,94 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,84 (s, 2H), 4,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,69 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,17 - 1,99 (m, 4H), 0,95 - 0,87 (m, 2H), -,011 (s, 9H).

Bước B: methyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[(6-flo-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (67 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (4 mL) được làm nguội đến 0°C và axit trifloaxetic (1,95 mL, 25,4 mmol, 300 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 6 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Diclometan (10 mL) được bổ sung và dung dịch này được làm nguội đến 0°C, được rửa bằng amoniac nước, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 10% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (39 mg, 0,06 mmol, 70%).

LC/MS (C₃₃H₃₄FN₇O₃S₂) 660 [M+H]⁺; RT 2,01 (LCMS-V-C)

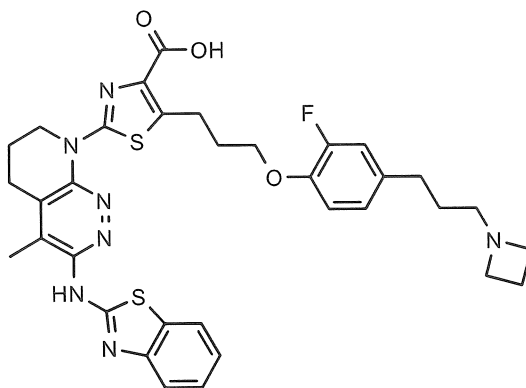
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 4H), 3,29 (t, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,73 – 2,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 2H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[(6-flo-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (39 mg, 0,06 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (24,8 mg, 0,59 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Phản ứng được phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu trắng nhờ (19,4 mg, 0,03 mmol, 51%)

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ được tính cho C₃₂H₃₃FN₇O₃S₂: 646,2070, theo thực tế 646,2094

Ví dụ 67: Axit 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-yl)propyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-yl)propyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

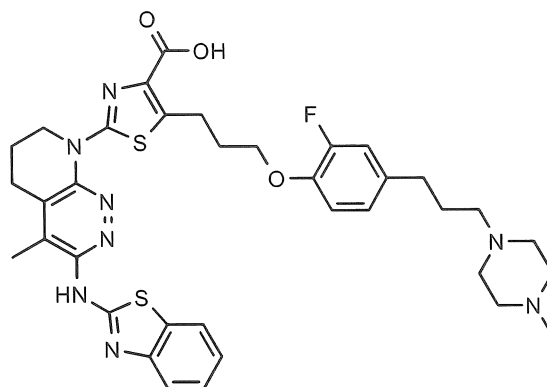
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 50 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3e (0,077 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp và azetidin (88,00 mg, 20 đương lượng), thu được 35 mg sản phẩm mong muốn (75%).

Bước B: Axit 5-[3-[4-[3-(azetidin-1-yl)propyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₄H₃₆FN₇O₃S₂: 674,2377, theo thực tế 674,2386.

Ví dụ 68: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluor-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

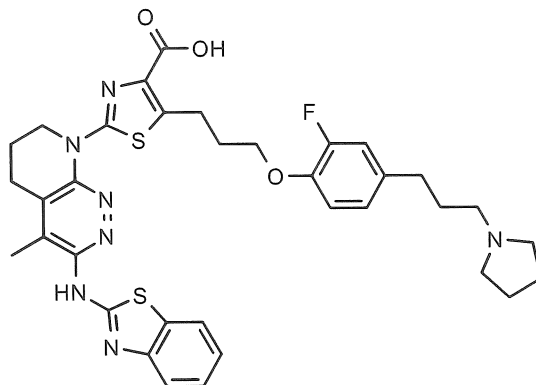
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 50 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3e (0,077 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp và 1-methylpiperazin (154,4 mg, 20 đương lượng), thu được 46 mg sản phẩm mong muốn (73%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là methyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{36}H_{42}FN_8O_3S_2$: 717,2799, theo thực tế 717,2808.

Ví dụ 69: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

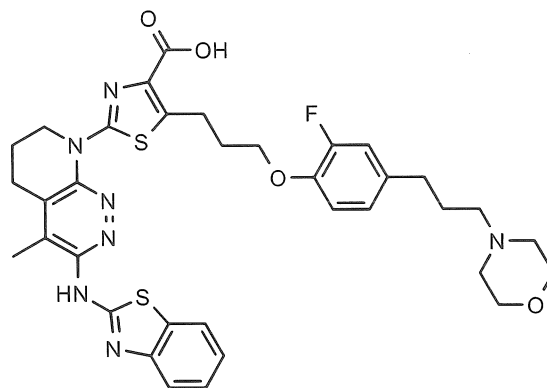
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 50 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3e (0,077 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp và pyrrolidin (109,6 mg, 20 đương lượng), thu được 53 mg sản phẩm mong muốn (98%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₅H₃₉FN₇O₃S₂: 688,2534, theo thực tế 688,2533.

Ví dụ 70: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-morpholinopropyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-(3-morpholinopropyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

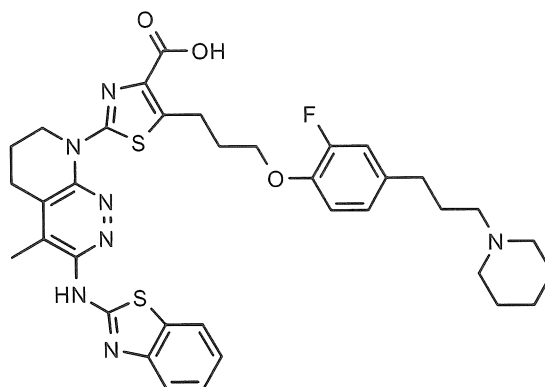
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 50 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3e (0,077 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp và morpholin (134,3 mg, 20 đương lượng), thu được 46 mg sản phẩm mong muốn (83%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-(3-morpholinopropyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{35}H_{39}FN_7O_4S_2$: 704,2483, theo thực tế 704,2471.

Ví dụ 71: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-[3-(1-piperidyl)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-[3-(1-piperidyl)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

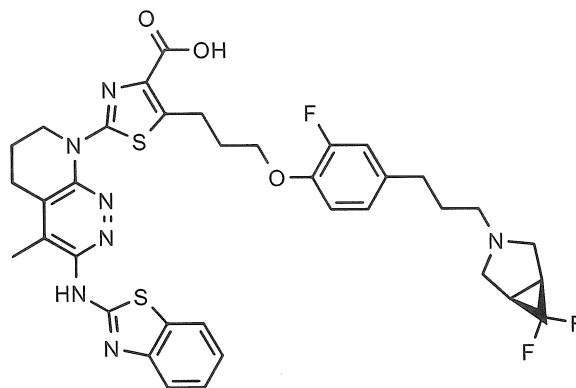
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 50 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3e (0,077 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp và piperidin (131,2 mg, 20 đương lượng), thu được 43 mg sản phẩm mong muốn (83%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-[3-(1-piperidyl)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₄₁FN₇O₃S₂: 702,2690, theo thực tế 702,2703.

Ví dụ 72: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1R,5S)-6,6-diflu-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]propyl]-2-flu-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]propyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

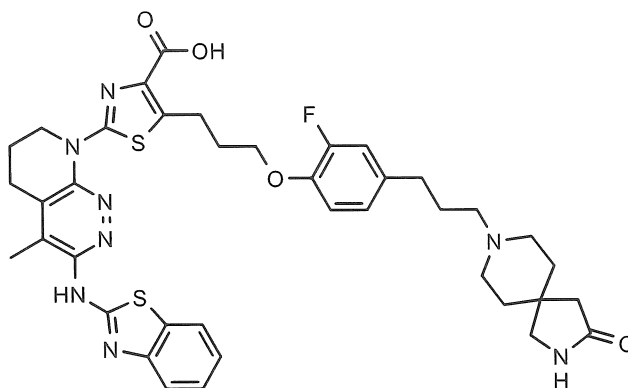
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 50 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3e (0,077 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp và (1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan (1,54 mmol, 20 đương lượng), thu được 24 mg sản phẩm mong muốn (41%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1R,5S)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]propyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₃₇F₃N₇O₃S₂: 736,2345, theo thực tế 736,2340.

Ví dụ 73: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)propyl]phenoxy] propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)propyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

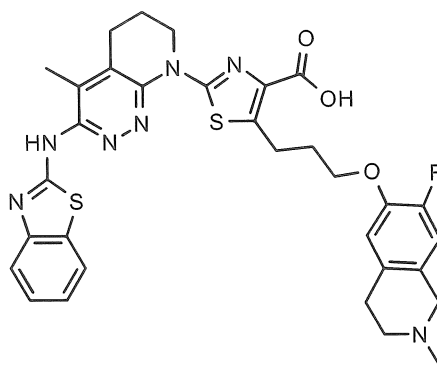
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin bắt đầu từ 50 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3e (0,077 mmol, 1,0 đương lượng) là rượu thích hợp và 2,8-diazaspiro[4,5]decan-3-on (237,7 mg, 20 đương lượng), thu được 35 mg sản phẩm mong muốn (58%).

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl)propyl]phenoxy] propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{39}H_{44}FN_8O_4S_2$: 771,2905, theo thực tế 771,2922.

Ví dụ 74: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[(7-flo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)oxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-{3-[(7-flo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)oxy]propyl}-2-(4-metyl-3-{[(2Z)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino}-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (120 mg, 0,19 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (5 mL) được bổ sung 7-flo-2-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-6-ol (69,4 mg, 0,38 mmol, 2 đương lượng), triphenylphosphin (100 mg, 0,38 mmol, 2 đương lượng) và di-tert-butyl azodicarboxylat (88,2 mg, 0,38 mmol, 2 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Phản ứng này được tách phần giữa diclometan và nước, và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 14% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (111 mg, 0,14 mmol, 73%).

LC/MS ($C_{39}H_{48}FN_7O_4Si_2$) 790 $[M+H]^+$; RT 2,64 (LCMS-V-C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 4,27 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,06 (q, $J = 7,4, 6,8$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 - 1,99 (m, 4H), 0,97 - 0,86 (m, 2H), -0,12 (s, 9H).

Bước B: methyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[(7-flo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)oxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (111 mg, 0,14 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được làm nguội đến 0°C và axit trifloaxetic (1,02 mL, 13,4 mmol,

95 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Diclometan (10 mL) được bổ sung và dung dịch này được làm nguội đến 0°C, được rửa bằng amoniac nước, và pha hữu cơ được tách (thiết bị tách pha) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 7% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn là gồm màu vàng (79 mg, 0,12 mmol, 85%).

LC/MS ($C_{33}H_{34}FN_7O_3S_2$) 660 $[M+H]^+$; RT 2,01 (LCMS-V-C)

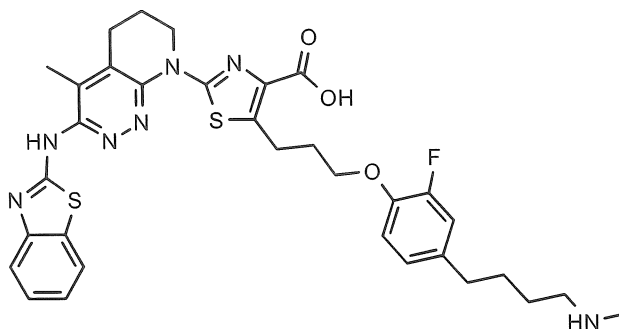
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 4,27 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,34 – 3,22 (m, 6H), 2,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 - 2,03 (m, 4H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[(7-flo-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)oxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (79 mg, 0,12 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (50,2 mg, 1,2 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 4,5 giờ. Phản ứng này được cho phép làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tán nhỏ bằng dietyl ete, được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (44,4 mg, 0,07 mmol, 57%).

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{32}H_{33}FN_7O_3S_2$: 646,2070, theo thực tế 646,2103

Ví dụ 75: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[4-(metylaminobutyl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Dung dịch của sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3b (50 mg, 0,08 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (5 mL) được bổ sung sản phẩm từ Ví dụ điều chế 4k (32,7 mg, 0,11 mmol, 1,38 đương lượng), di-tert-butyl azodicarboxylat (36,7 mg, 0,16 mmol, 2 đương lượng) và triphenylphosphin (41,8 mg, 0,16 mmol, 2 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Phản ứng được tách phần giữa diclometan và nước, được tách (thiết bị tách pha PTFE) và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxid RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 70% etyl axetat trong iso-heptan thu được sản phẩm mong muốn là gồm trong (45 mg, 0,05 mmol, 62%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (ddd, J = 8,3, 6,8, 1,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,27 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,32 - 2,3 (m, 4H), 3,16 - 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 4H), 1,51 - 1,39 (m, 4H), 1,34 (d, J = 16,8 Hz, 9H), 0,95 - 0,86 (m, 2H), -0,11 (s, 9H).

Bước B: metyl 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[4-(metyl-amino)butyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylat

Dung dịch của sản phẩm từ Bước A (45 mg, 0,05 mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (3 mL) được làm nguội đến 0°C và axit trifloaxetic (0,61 mL, 7,95 mmol, 160 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ tại nhiệt độ môi trường xung quanh. Diclometan (40 mL) được bổ sung và dung dịch được rửa bằng amoniac nước và được cô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 20% metanol trong diclometan thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (22 mg, 0,03 mmol, 66%).

LC/MS ($C_{34}H_{38}FN_7O_3S_2$) 676 $[M+H]^+$; RT 1,12 (LCMS-V-B1)

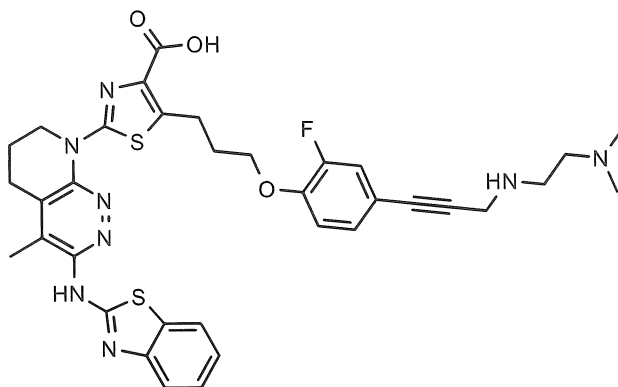
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 6,9, 4,3$ Hz, 2H), 4,09 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,32 – 3,24 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 – 2,09 (m, 2H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,41 – 1,30 (m, 2H).

Bước C: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[4-(metylamino)butyl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Dung dịch của sản phẩm từ Bước B (22 mg, 0,03 mmol, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (13,7 mg, 0,33 mmol, 10 đương lượng) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu qua đêm. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh tự động (CombiFlash Rf, 4 g hộp silic dioxit RediSep™) rửa giải với gradien là 0 – 25% 7N metanolic amoniac trong diclometan thu được chất rắn mà được tạo huyền phù trong etyl axetat (1,5 mL) và axit hydrocloric (4M trong 1,4-dioxan; 54,5 μ L, 0,22 mmol, 6,7 đương lượng) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu vàng (11,4 mg, 0,02 mmol, 53%), là muối của axit hydrocloric.

HRMS-ESI (m/z) $[M+H]^+$ được tính cho $C_{33}H_{37}FN_7O_3S_2$: 662,2383, theo thực tế 662,2414

Ví dụ 76: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[2-(dimetylamino)etyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl]-2-(dimetylamino)etyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 1,00 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 3a (1,66 mmol, 1 đương lượng) và 413 mg of tert-butyl N-[2-(dimetylamino)etyl]-N-prop-2-ynyl-cacbammat (1,83 mmol, 1,1 đương lượng) là alkyn thích hợp, sản phẩm mong muốn được tách ở dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,30 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,27 (brt, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (brt, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,82 (brs, 2H), 2,45 (brs, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 151,8, 151,4, 151,4, 147,5, 142,4, 136,2, 135, 129,1, 129,1, 119,2, 115,5, 114,8, 82,3, 80,3, 68,3, 56,3, 52,0, 46,4, 46,4, 44,6, 43,1, 30,7, 28,5, 24,2, 23, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}$: 701,2683, theo thực tế 701,2678.

Bước B: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl]-2-(dimetylamino)etyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A và 1,3-

benzothiazol-2-amin, thu được sản phẩm mong muốn.

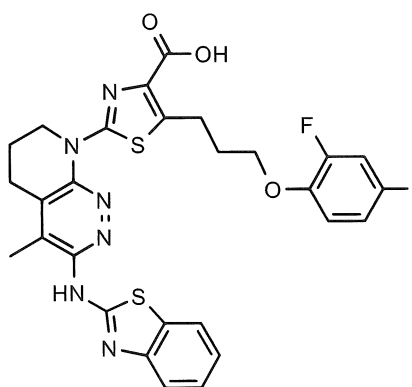
LC-MS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{41}H_{48}FN_8O_5S_2$: 815,3, theo thực tế 815,4.

Bước C: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[2-(dimethylamino)etyl-amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp theo là tái tinh chế qua sắc ký điều chế qua sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{35}H_{38}FN_8O_3S_2$: 701,2487, theo thực tế 701,2483.

Ví dụ 77: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]-2-[4-metyl-3-[(Z)-[3-(2-trimetylsilyl-etoxy-metyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 2,00 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 3b (3,19 mmol, 1 đương lượng) và 835 mg 2-flo-4-iodo-phenol (3,51 mmol, 1,1 đương lượng) là phenol thích hợp, thu được 2,31 g (hiệu suất 85%) sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,45 (dm, 1H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7 (t, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,1 (t, 2H),

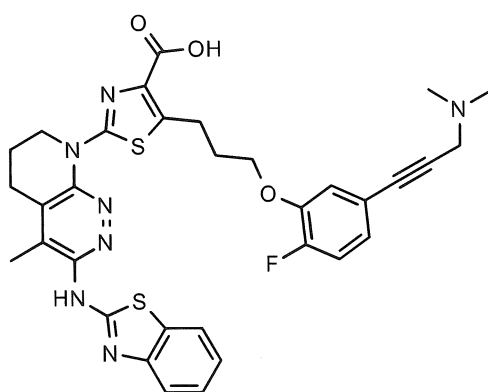
3,77 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{35}H_{41}FIN_6O_4S_2Si$: 847,1423, theo thực tế 847,1396.

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-(2-flo-4-iodo-phenoxy)propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là cacbamat thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{28}H_{25}FIN_6O_3S_2$: 703,0452, theo thực tế 703,0427.

Ví dụ 78: Axit 2-[3-(1,3-Benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[5-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-(2-flo-5-iodo-phenoxy)propyl]-2-[4-metyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 390 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3b (0,622 mmol, 1 đương lượng) và 177 mg 2-flo-5-iodo-phenol (0,746 mmol, 1,2 đương lượng) là phenol thích hợp, thu được 416 mg (hiệu suất 79%) sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 (m, 2H),

2,04 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{28}H_{25}FIN_6O_3S_2$: 847,1423, theo thực tế 847,1416.

Bước B: metyl 5-[3-[5-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[4-metyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyletoxymetyl)-1,3-benzothiazol-2-yliden]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 310 mg sản phẩm từ Bước A (0,366 mmol, 1,0 đương lượng) và 91 mg N,N-dimethylprop-2-yn-1-amin (1,10 mmol, 3 đương lượng) là axetylen thích hợp, thu được 251 mg (hiệu suất 85%) sản phẩm mong muốn.

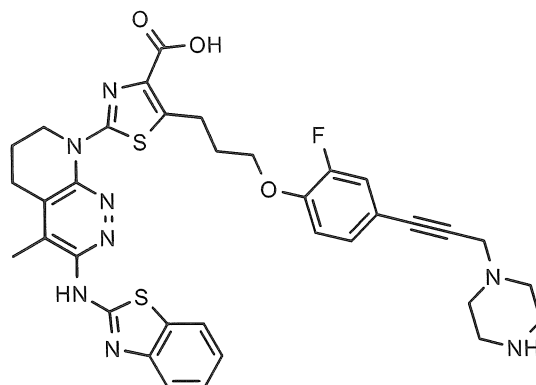
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (dm, 1H), 7,43 (dm, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 0,9 (m, 2H), -0,11 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{40}H_{49}FN_7O_4S_2Si$: 802,3035, theo thực tế 802,3028.

Bước C: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[5-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B là cacbammat thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{33}H_{33}FN_7O_3S_2$: 658,2064, theo thực tế 658,2045.

Ví dụ 79: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-piperazin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

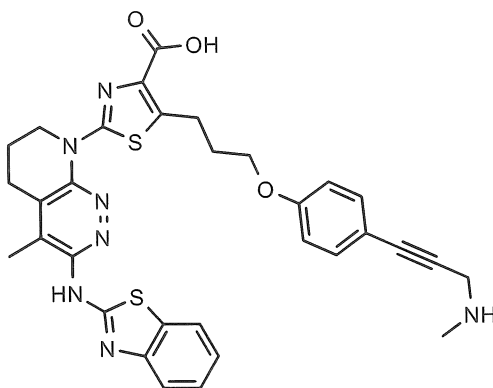
Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, paraformaldehyt là aldehyt và tert-butyl piperazin-1-carboxylat là amin bậc hai thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-piperazin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (207 mg, 0,25 mmol) và HFxPyr (2,5 mmol, 10 đương lượng) trong axetonitril (4,3 mL) được khuấy ở 60°C trong 2,5 giờ. Sản phẩm này được tinh chế qua sắc ký nhanh trên 24 g cột silica gel sử dụng DCM và MeOH (NH₃) làm các chất rửa giải để thu được 143 mg (79%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₅H₃₆FN₈O₃S₂: 699,2330, theo thực tế 699,2322.

Ví dụ 80: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-(4-iodophenoxy)propyl]-2-[4-methyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 313 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3b (0,50 mmol, 1,0 đương lượng) và 110 mg 4-iodo-phenol (0,50 mmol, 1,0 đương lượng) là phenol thích hợp, thu được 328 mg (hiệu suất 63%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 5,83 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,1 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 0,9 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 138,5, 127,1, 123,3, 123,1, 117,8, 111,8, 73, 67,3, 66,7, 52,0, 46,4, 31,1, 23,8, 23,2, 20,4, 17,8, 13,0, -0,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{IN}_6\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}$: 829,1517, theo thực tế 829,1517.

Bước B: methyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(methyl)amino]prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-2-[4-methyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 3304 mg sản phẩm từ Bước A (0,294 mmol, 1,0 đương lượng) và 100 mg tert-butyl N-methyl-N-prop-2-ynyl-carbamate (0,588 mmol, 2 đương lượng) là axetylen thích hợp, thu được 172 mg (67% Yield) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,81 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,96 (d, 2H), 5,84 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,2 (brs, 2H), 4,06 (t, 2H),

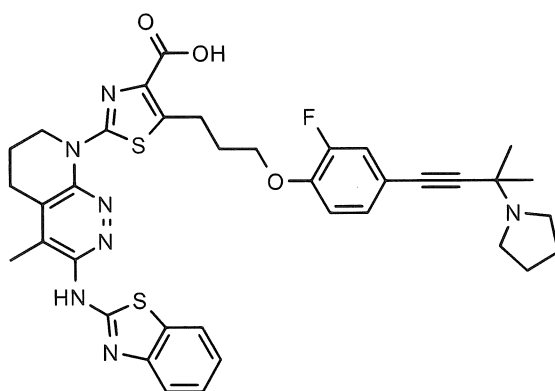
3,78 (s, 3H), 3,72 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,84 (brs, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (t, 2H), -0,11 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 133,5, 127,1, 123,3, 123,1, 115,3, 111,8, 72,9, 67,3, 66,7, 52,0, 46,3, 38,6, 33,7, 31,0, 28,5, 23,8, 23,2, 20,3, 17,8, 13,0, -0,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}$: 870,3497, theo thực tế 870,349.

Bước C: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(metyl-amino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B là cacbamat thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 626,2002, theo thực tế 626,2004.

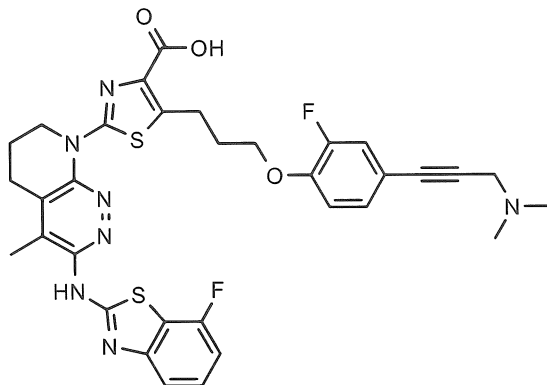
Ví dụ 81: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-(3-metyl-3-pyrrolidin-1-yl-but-1-ynyl)phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, axeton là xeton và pyrrolidin là amin bậc hai thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_2$: 712,2534, theo thực tế 712,2522.

Ví dụ 82: Axit 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 500 mg sản phẩm của Ví dụ điều chế 3a (0,80 mmol, 1,0 đương lượng) và 100 mg N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin (1,2 mmol, 1,5 đương lượng) là axetylen thích hợp, thu được 254 mg (hiệu suất 50%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{27}H_{30}ClFN_5O_3S$: 558,1736, theo thực tế 558,1729.

Bước B: metyl 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald II bắt đầu từ 254 mg sản phẩm từ Bước A (0,45 mmol, 1,0 đương lượng) và 153 mg 7-flo-1,3-benzothiazol-2-amin (0,91 mmol, 2,0 đương lượng), thu được 161 mg (hiệu suất 51%) sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,59 (brs, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,13 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,2, 157,0, 155,7, 151,6, 150,4, 149,1, 148,8, 147,5, 141,6, 134,9, 129,0, 128,3, 128,0, 127,9, 119,3, 117,2, 115,5, 115,0,

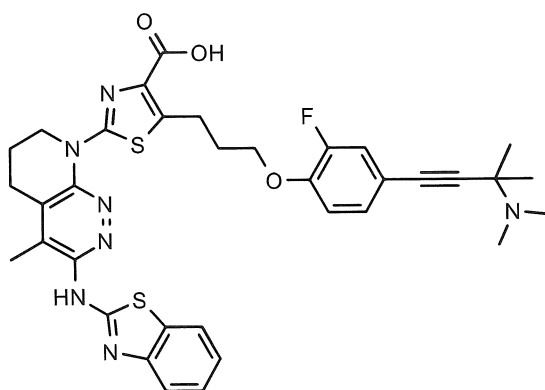
113,6, 108,4, 84,8, 84,3, 68,3, 51,8, 48,0, 46,4, 43,9, 30,8, 23,9, 22,9, 20,2, 12,8; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₄H₃₄F₂N₇O₃S₂: 690,2127, theo thực tế 690,2110.

Bước C: Axit 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₂H₃₁FN₇O₃S₂: 676,1970, theo thực tế 676,1958.

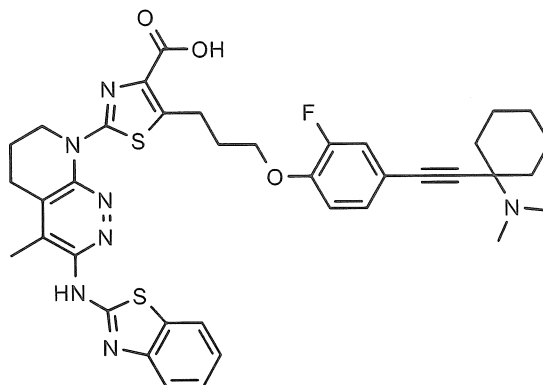
Ví dụ 83: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)-3-metyl-but-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, axeton là xeton và dimetyl amin là amin bậc hai thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₅H₃₇FN₇O₃S₂: 686,2377, theo thực tế 686,2361.

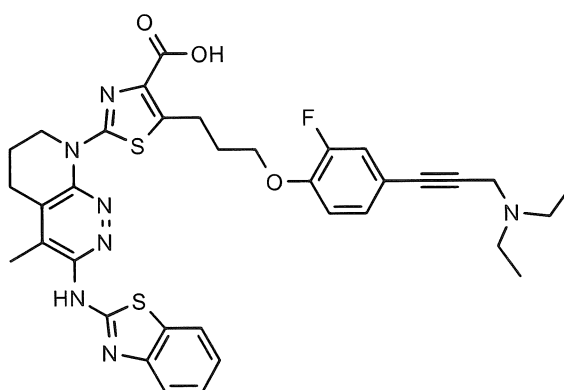
Ví dụ 84: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[2-[1-(dimethylamino)xyclohexyl]etynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, xyclohexanon là xeton và dimetyl amin là amin bậc hai thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{38}H_{41}FN_7O_3S_2$: 726,2690, theo thực tế 726,2676.

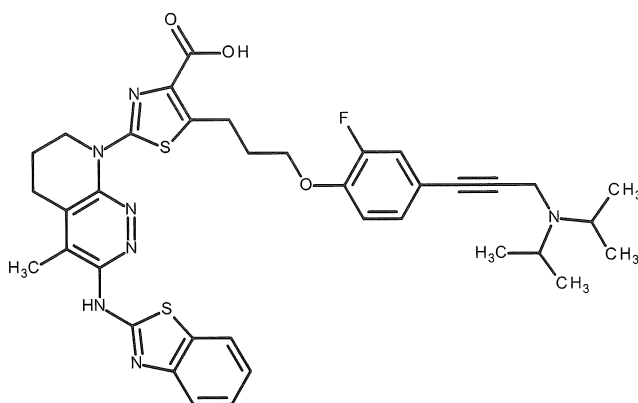
Ví dụ 85: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diethylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, paraformaldehyt là aldehyt và dietyl amin là amin bậc hai thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{35}H_{37}FN_7O_3S_2$: 686,2377, theo thực tế 686,2386.

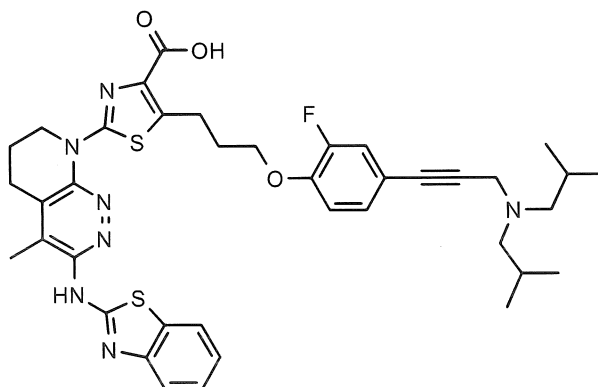
Ví dụ 86: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diisopropylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, paraformaldehyt là aldehyt và diisopropyl amin là amin bậc hai thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{37}H_{41}FN_7O_3S_2$: 714,2690, theo thực tế 714,2681.

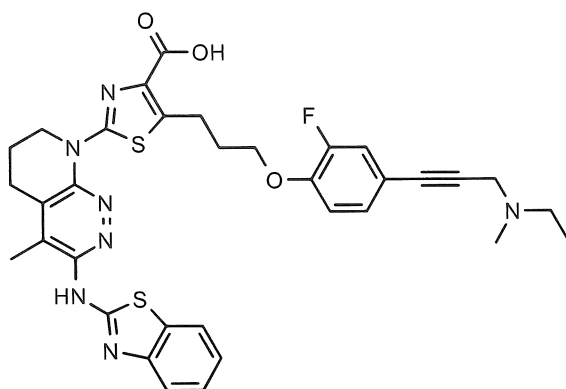
Ví dụ 87: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diisobutylamino)prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, paraformaldehyt là aldehyt và N-isobutyl-2-methylpropan-1-amin là amin bậc hai thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{39}H_{45}FN_7O_3S_2$: 742,3003, theo thực tế 742,3001.

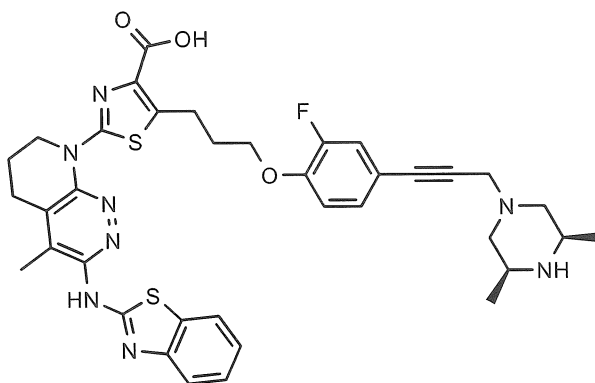
Ví dụ 88: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[etyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, paraformaldehyt là aldehyt và N-metylethanamin là amin bậc hai thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672,2221, theo thực tế 672,2206.

Ví dụ 89: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3R,5S)-4-tert-butoxycarbonyl-3,5-dimetyl-piperazin-1-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung điều chế propargylic amin được xúc tác bằng bạc bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 3c, paraformaldehyt là aldehyt và tert-butyl (2R,6S)-2,6-dimetyl-piperazin-1-carboxylat là amin bậc hai thích hợp, thu được 215 mg (hiệu suất 62%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,88 (dm, 1H), 7,49 (brs, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,2 (dm, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,62/2,25 (dd+dd, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,19 (d, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{FN}_8\text{O}_5\text{S}_2$: 827,3167, theo thực tế 827,3186.

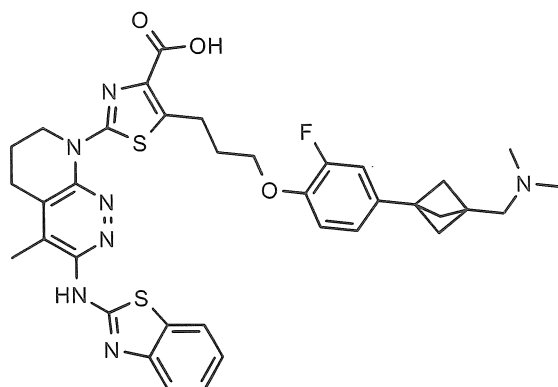
Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3R,5S)-3,5-dimetyl-piperazin-1-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân (không có thủy phân $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A là cacbamat thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{FN}_8\text{O}_3\text{S}_2$: 727,2643, theo thực tế 727,2641.

Ví dụ 90: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[1-[(dimetyl-amino)metyl]-3-

bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-fluorophenyl]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[1-[(dimethylamino)methyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-fluorophenyl]propyl]-2-[4-methyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyloxyethyl)-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 4a và sản phẩm của Ví dụ điều chế 3b là rượu thích hợp, sản phẩm thô mong muốn được tách và được chuyển đến bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{43}H_{55}FN_7O_4S_2Si$: 844,3505, theo thực tế 844,3485.

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[1-[(dimethylamino)methyl]-3-bixyclo[1.1.1]pentanyl]-2-fluorophenyl]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng Quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân tiếp theo là tái tinh chế qua sắc ký điều chế qua sắc ký điều chế pha đảo (C18, 25 mM NH_4HCO_3 trong nước : MeCN) bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A, thu được sản phẩm mong muốn.

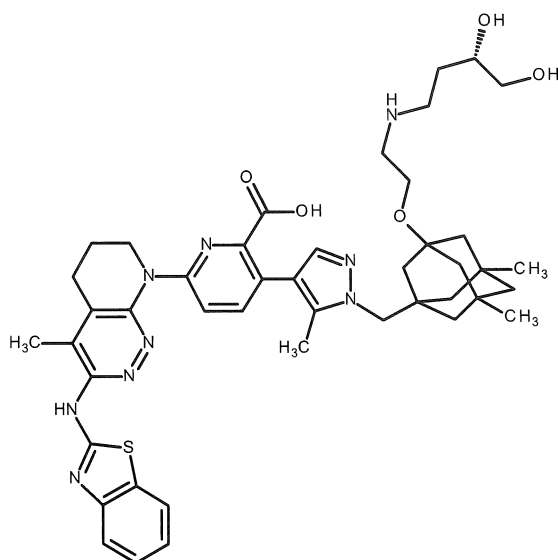
HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{36}H_{39}FN_7O_3S_2$: 700,2534, theo thực tế 700,2515.

Ví dụ 91: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluor-4-[3-methyl-3-(methylamino)but-1-

Sử dụng quy trình thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B, thu được 22 mg sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{34}H_{35}FN_7O_3S_2$: 672,2227; theo thực tế: 672,2224.

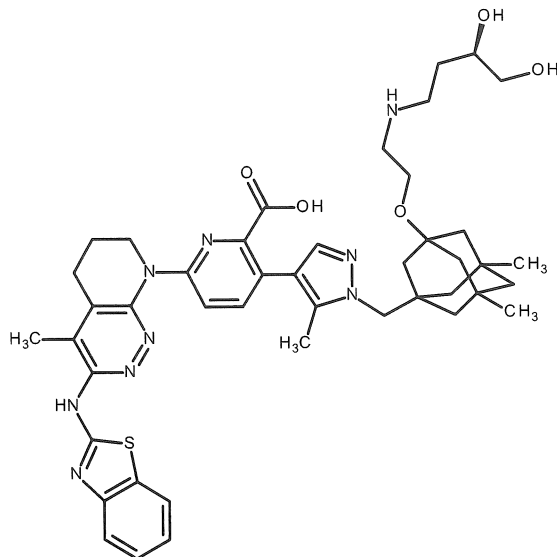
Ví dụ 92: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-dimetyladamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanamin là amin thích hợp, thu được hợp chất với amin được bảo vệ dihydroxy. Thủy phân bằng dung dịch HCl 10% (nhiệt độ phòng, 1 giờ) và tinh chế bằng HPLC điều chế (sử dụng axetonitril và dung dịch NH_4HCO_3 nước 5mM làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{55}N_9O_5$: 822,4125, theo thực tế: 822,4120.

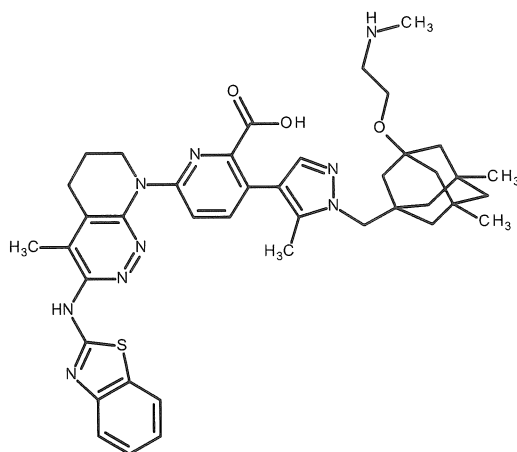
Ví dụ 93: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-(1-{[3-(2-{[(3R)-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-dimetyladamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 2-[(4R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanamin là amin thích hợp, thu được hợp chất với amin được bảo vệ dihydroxy. Thủy phân bằng dung dịch HCl 10% (nhiệt độ phòng, 1 giờ) và tinh chế bằng HPLC điều chế (sử dụng axetonitril và dung dịch NH_4HCO_3 nước 5mM làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}$: 822,4125, theo thực tế: 822,4124.

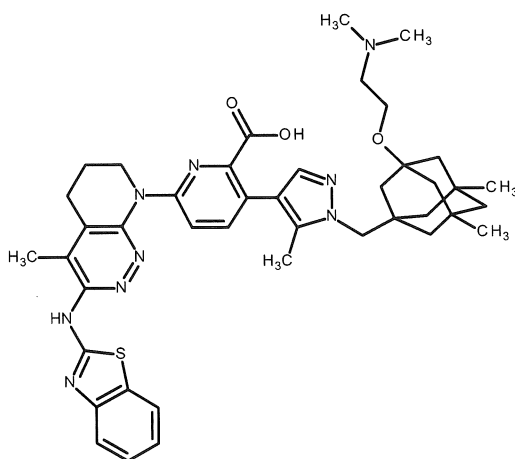
Ví dụ 94: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-[1-({3,5-dimetyl-7-[2-(metylamin)etoxy]adamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và metylamin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{41}H_{50}N_9O_3S$: 748,3757, theo thực tế: 748,3746.

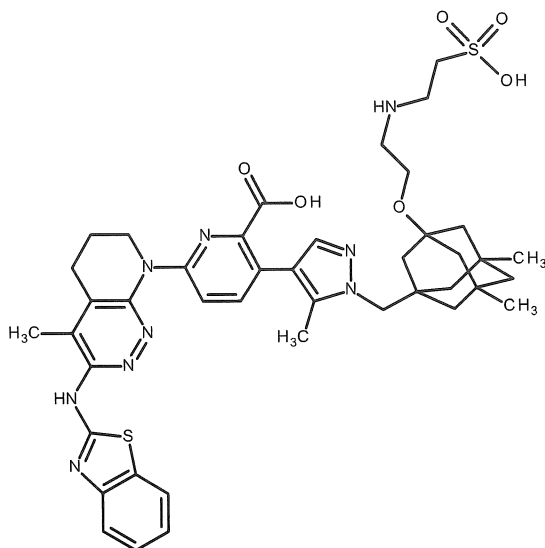
Ví dụ 95: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-[1-({3-[2-(dimethylamino)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và dimetylamin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_3S$: 762,3914, theo thực tế: 762,3912.

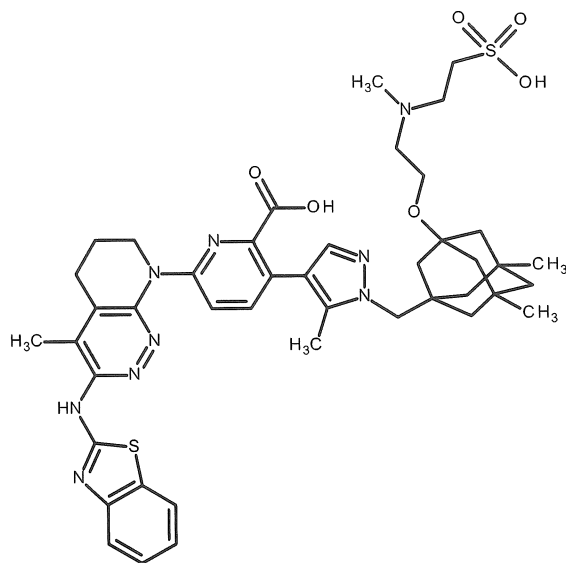
Ví dụ 96: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-{1-[(3,5-dimetyl-7-{2-[(2-sulfoetyl)amino]etoxy}adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic



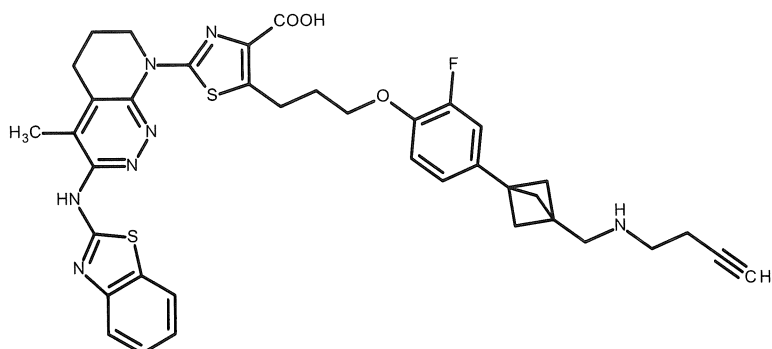
Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và taurin là amin thích hợp, và K_2CO_3 (10 đương lượng) là bazơ trong bước thế, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_6S_2$: 842,3482, theo thực tế: 842,3487.

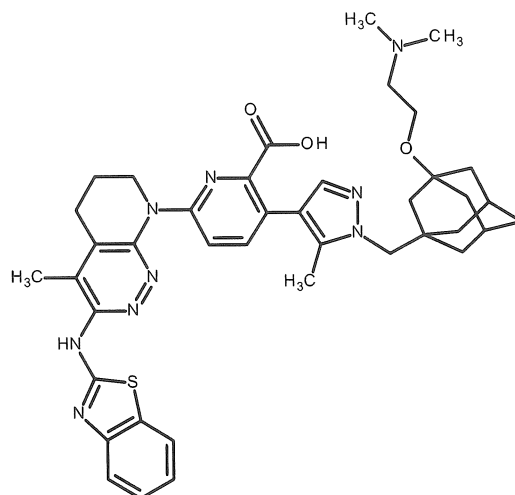
Ví dụ 97: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-{1-[(3,5-dimetyl-7-{2-[metyl(2-sulfoetyl)amino]etoxy}adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic



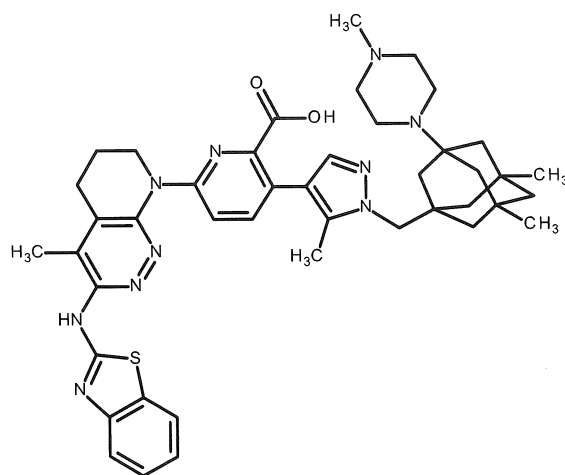
Ví dụ 98: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-{3-[4-(3-[(but-3-yn-1-yl)amino]metyl)bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-flophenoxyl]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



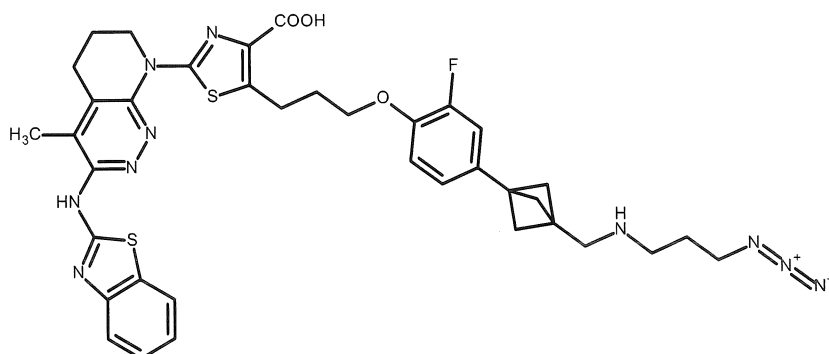
Ví dụ 99: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-[1-(3-[2-(dimethylamino)etoxy]adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



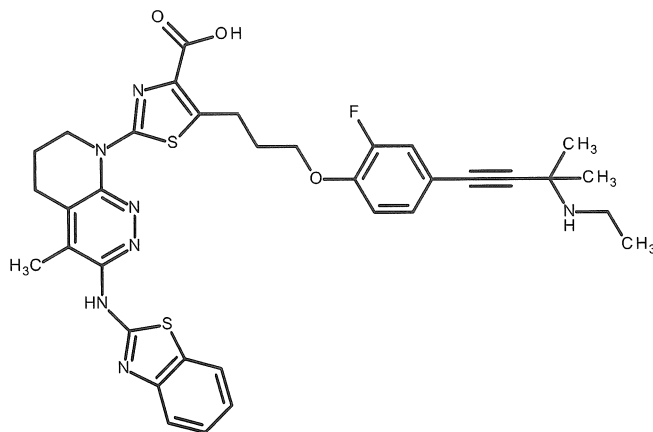
Ví dụ 100: Axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-(1-{[3,5-dimetyl-7-(4-metyl piperazin-1-yl)adamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic



Ví dụ 101: Axit 5-{3-[4-(3-{[(3-azidopropyl)amino]metyl}bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 102: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-(3-{4-[3-(etyl-amino)-3-metylbut-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-3-metyl-but-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 1,00 g sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3a (1,66 mmol) và 330 mg (1,1 đương lượng) tert-butyl N-(1,1-dimetylprop-2-ynyl)cacbammat là alkyn thích hợp, thu được 742 mg (68%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,17 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,07 (brs, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,1 (qn, 2H), 2,04 (qn, 2H), 1,50 (s, 6H), 1,40 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 151,7, 151,5, 151,3, 147,1, 142,5, 136,2, 134,9, 129,1, 128,7, 118,9, 115,7, 115,4, 94,2, 79,3, 78,7, 68,2, 52,0, 47,1, 46,4, 30,7, 29,8, 28,7, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$: 658,2266, theo thực tế: 658,2245

Bước B: metyl 5-[3-[4-(3-amino-3-metyl-but-1-ynyl)-2-flophenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (740 mg, 1,12 mmol) và HFxPyr (3 đương lượng) trong axetonitril (5 mL/mmol) được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi các chất dễ bay hơi được loại bỏ, tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, sử dụng EtOAc và MeOH (NH_3) làm các chất rửa giải) thu được 560 mg (89%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,18 (dd, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,35 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 128,6, 118,9, 115,3, 98,1, 78,4, 68,2, 52,0, 46,3, 46,3, 32,3, 30,7, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$: 558,1742, theo thực tế: 558,1730.

Bước C: metyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-[4-[3-(etylamin)-3-metyl-but-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước B (550 mg, 0,98 mmol), N-etyl-N-isopropyl-propan-2-amin (0,52 mL, 3 đương lượng) và iodoetan (0,12 mL, 1,5 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit (5 mL/mmol) được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi các chất dễ bay hơi được loại bỏ, chất trung gian thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silice gel, sử dụng EtOAc và MeOH (NH_3) làm các chất rửa giải) để thu được 570 mg (99%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,07 (brm, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (qn, 2H), 2,05 (qn, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,26 (t, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 151,7, 151,4, 151,3, 148,2, 142,4, 136,3, 135,0, 129,4, 129,1, 119,5, 115,5, 113,2, 86,8, 85,3, 68,3, 53,8, 52,0, 46,4, 38,2, 30,7, 26,5, 24,2, 23,1, 19,8, 15,7, 12,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$: 586,2055, theo thực tế: 586,2048.

Bước D: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(etylamin)-3-metyl-but-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ 570 mg sản phẩm từ Bước C (0,98 mmol) và 292 mg (2 đương lượng) 1,3-benzothiazol-2-amin, thu được 420 mg (61%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,98 (m, 2H), 7,88 (brs, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (dm, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15 (m, 2H),

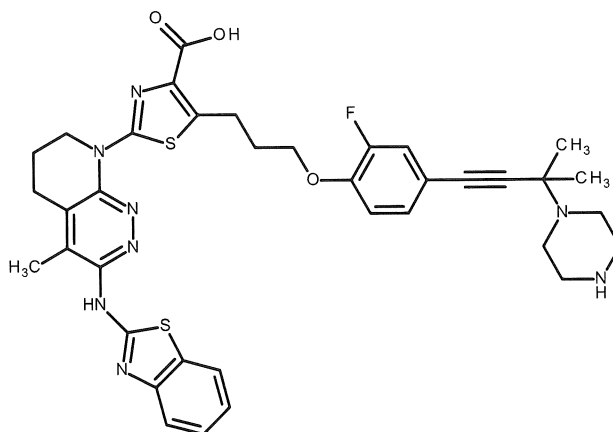
2,04 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,23 (t, 3H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{36}H_{39}FN_7O_3S_2$: 700,2540, theo thực tế: 700,2532.

Bước E: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(etyl-amino)-3-metyl-but-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

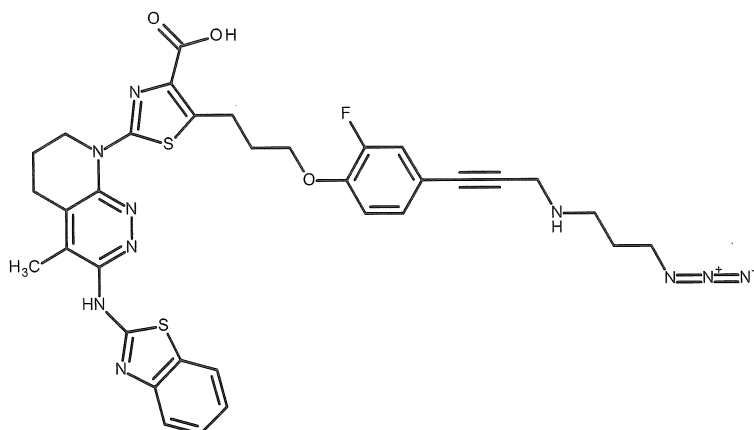
Sản phẩm từ Bước D (420 mg, 0,60 mmol) trong hỗn hợp 2:1 của 1,4-dioxan và nước (7,5 mL/mmol) được bổ sung 50 mg (2 đương lượng) LiOH x H₂O, và hỗn hợp này được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi, tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước: MeCN) thu được 33 mg (8%) hợp chất mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{35}H_{37}FN_7O_3S_2$: 686,2383, theo thực tế: 686,2378.

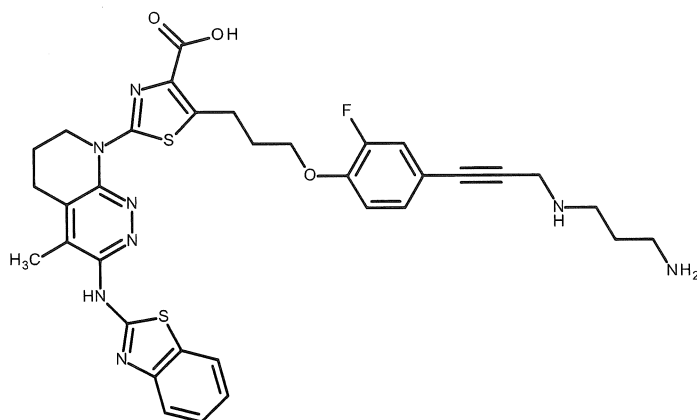
Ví dụ 103: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-metyl-3-(piperazin-1-yl)but-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



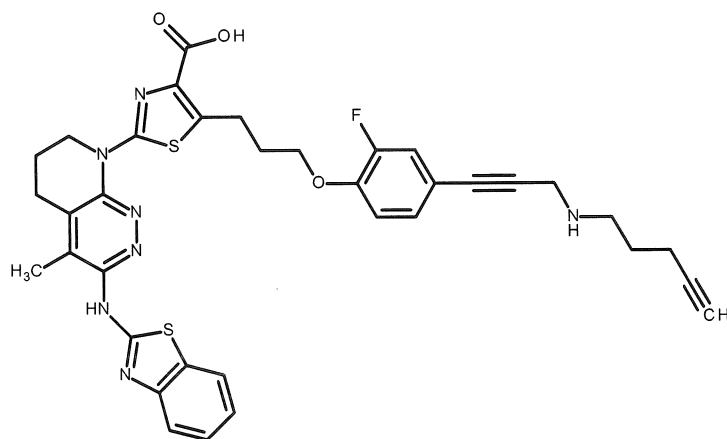
Ví dụ 104: Axit 5-[3-(4-{3-[(3-azidopropyl)amino]prop-1-yn-1-yl}-2-flophenoxy)propyl]-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



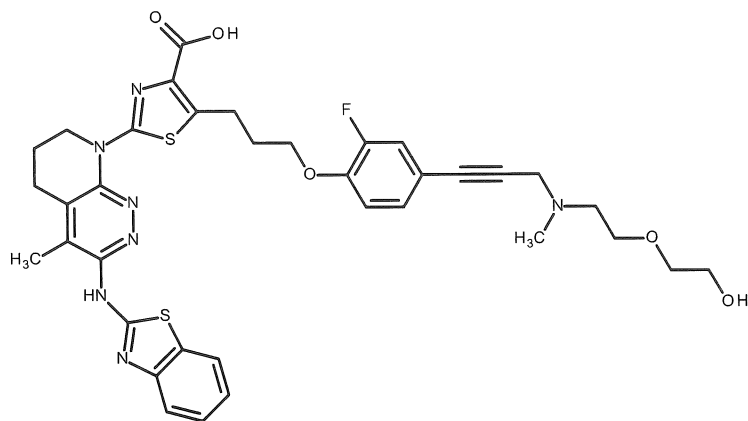
Ví dụ 105: Axit 5-[3-(4-{3-[(3-aminopropyl)amino]prop-1-yn-1-yl}-2-flophenoxy)propyl]-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



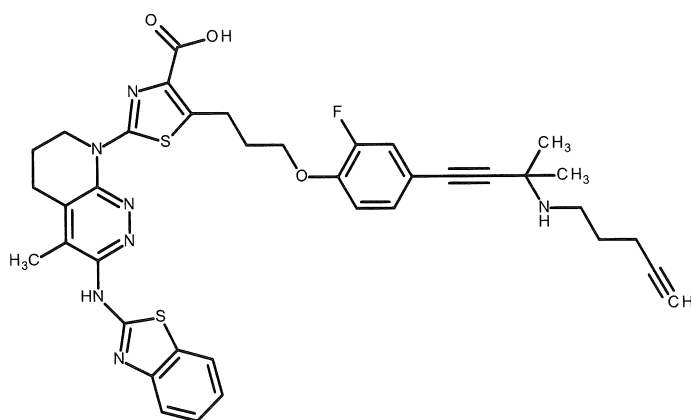
Ví dụ 106: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-[3-(2-flo-4-{3-[(pent-4-yn-1-yl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



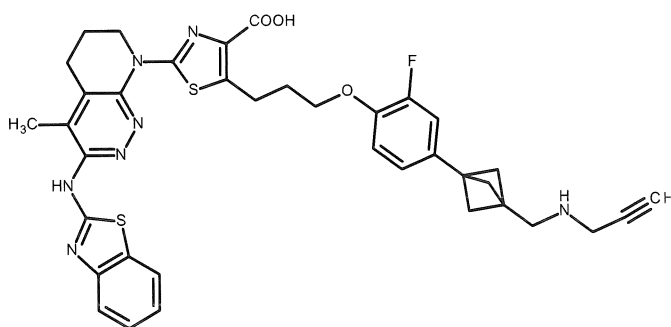
Ví dụ 107: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-{3-[2-flo-4-(3-{[2-(2-hydroxyetoxy)etyl](metyl)amino} prop-1-yn-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



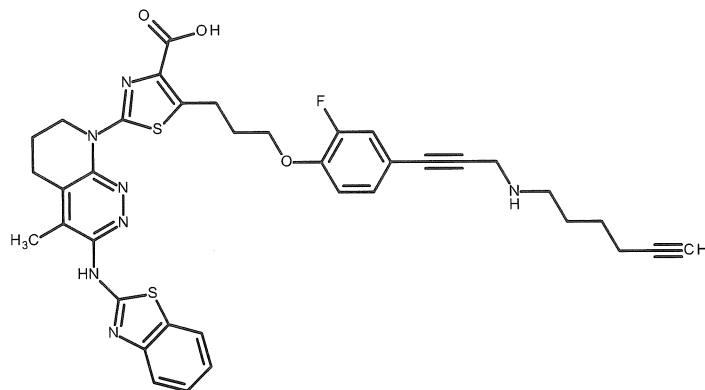
Ví dụ 108: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-[3-(2-flo-4-{3-metyl-3-[(pent-4-yn-1-yl)amino]but-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



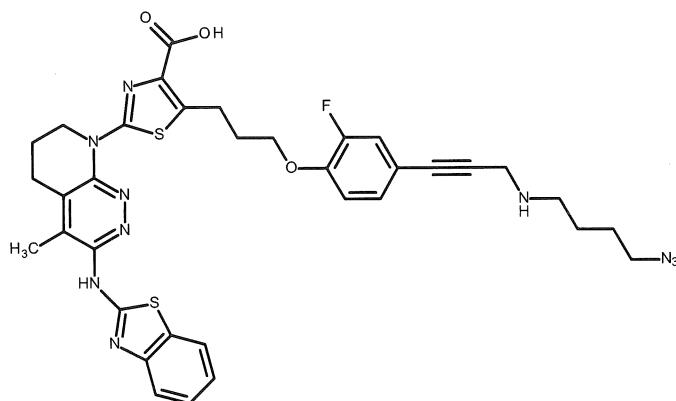
Ví dụ 109: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-{3-[2-flo-4-(3-{[(prop-2-yn-1-yl)amino]metyl}bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



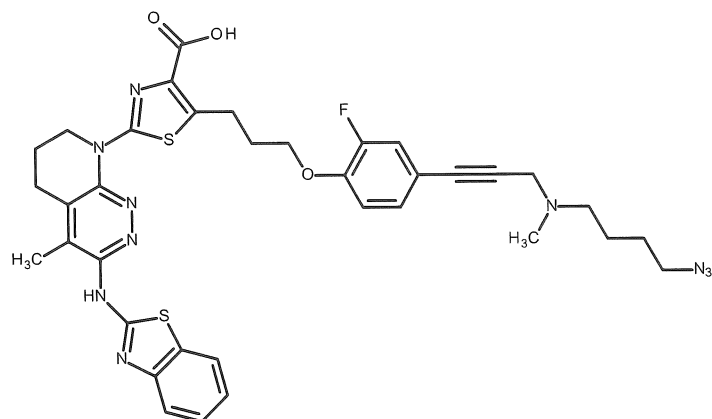
Ví dụ 110: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-[3-(2-flo-4-{3-[(hex-5-yn-1-yl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



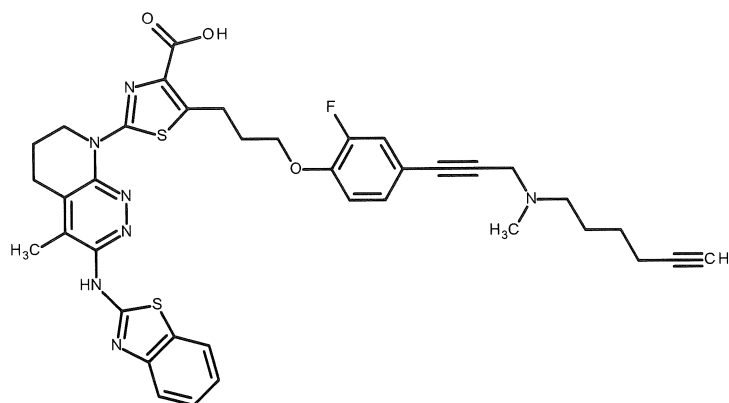
Ví dụ 111: Axit 5-[3-(4-{3-[(4-azidobutyl)amino]prop-1-yn-1-yl}-2-flophenoxy)propyl]-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



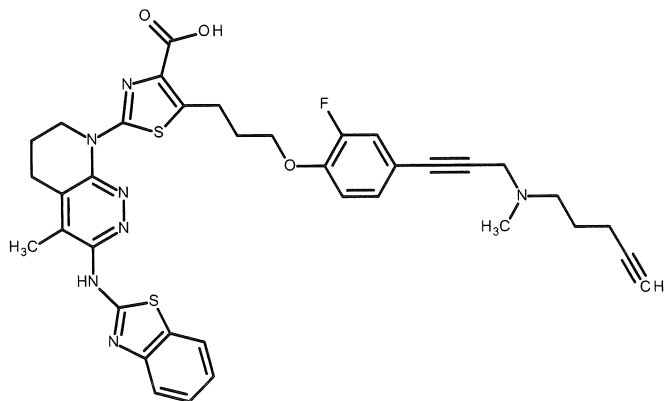
Ví dụ 112: Axit 5-[3-(4-{3-[(4-azidobutyl)(metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}-2-flophenoxy)propyl]-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



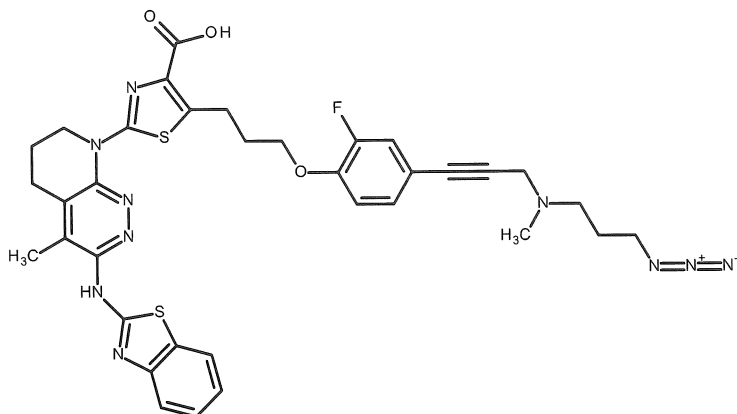
Ví dụ 113: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-[3-(2-flo-4-{3-[(hex-5-yn-1-yl)(metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



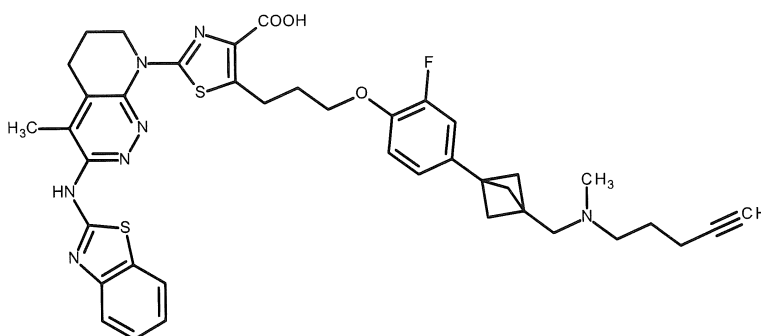
Ví dụ 114: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-[3-(2-flo-4-{3-[metyl(pent-4-yn-1-yl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenoxy)propyl]-1,3-thiazol-4-carboxylic



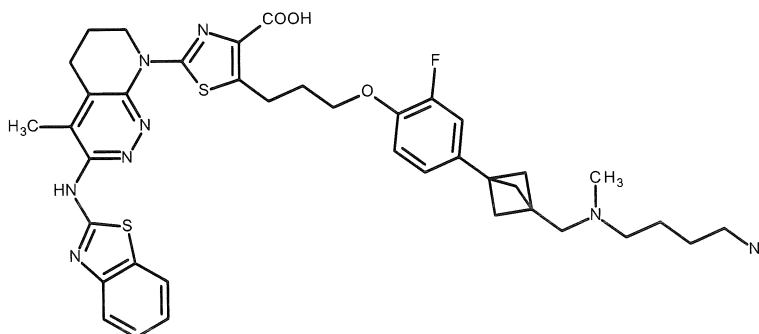
Ví dụ 115: Axit 5-[3-(4-{3-[(3-azidopropyl)(metyl)amino]prop-1-yn-1-yl}-2-flophenoxy)propyl]-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



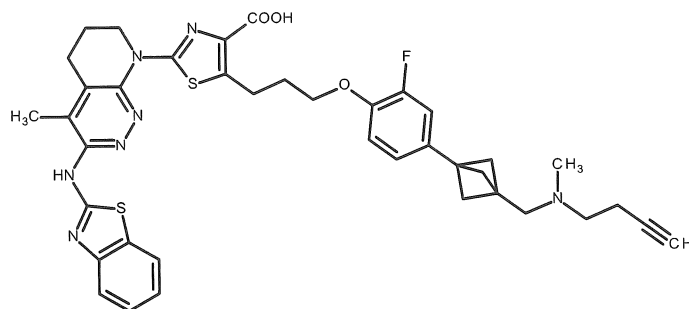
Ví dụ 116: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-{3-[2-flo-4-(3-{[metyl(pent-4-yn-1-yl)amino]metyl}bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



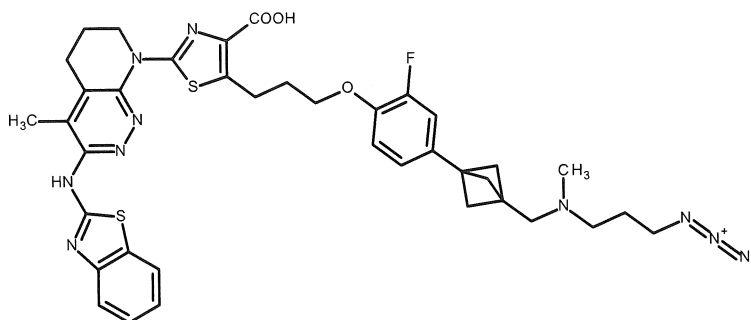
Ví dụ 117: Axit 5-{3-[4-(3-{[(4-azidobutyl)(metyl)amino]metyl}bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



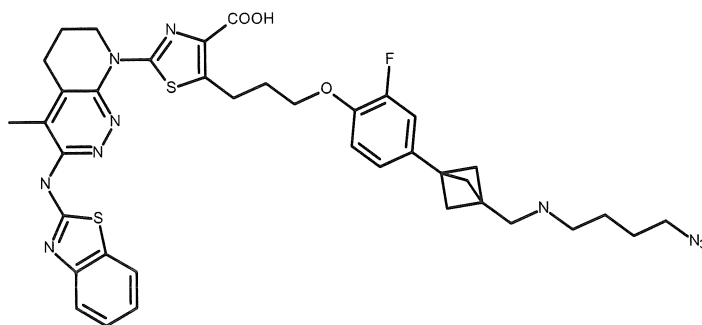
Ví dụ 118: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-{3-[4-(3-{[(but-3-yn-1-yl)(metyl)amino]metyl}bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



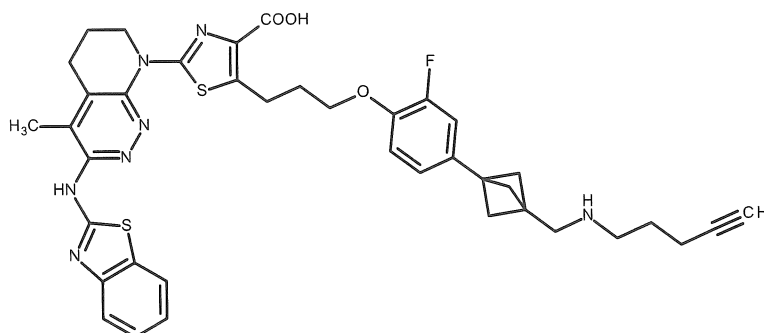
Ví dụ 119: Axit 5-{3-[4-(3-{[(3-azidopropyl)(metyl)amino]metyl}bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



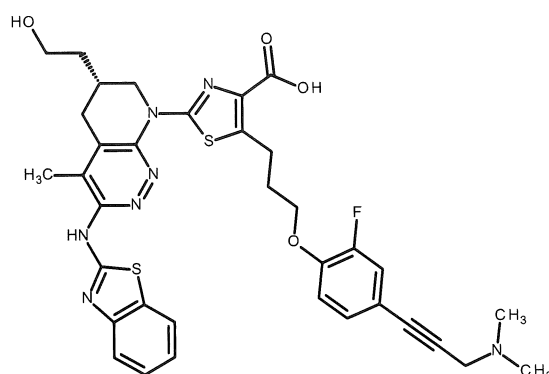
Ví dụ 120: Axit 5-{3-[4-(3-{[(4-azidobutyl)amino]metyl}bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



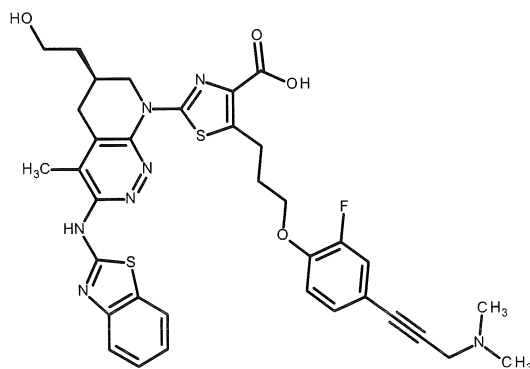
Ví dụ 121: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-{3-[2-flo-4-(3-{[(pent-4-yn-1-yl)amino]metyl}bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl)phenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 122: Axit 2-[(6R)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl]-5-(3-{4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

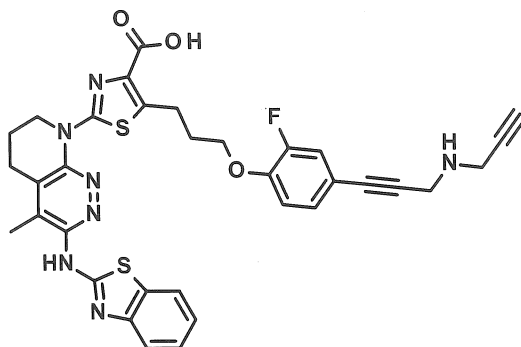


Ví dụ 123: Axit 2-[(6S)-3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6-(2-hydroxyetyl)-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl]-5-(3-{4-[3-(dimetyl-amino)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 124: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-

pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-[3-(prop-2-ynylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[2-flu-4-[3-(prop-2-ynylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]-2-[4-methyl-3-[(Z)-[3-(2-trimethylsilyl)ethoxymethyl]-1,3-benzothiazol-2-ylidene]amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ sản phẩm từ Ví dụ 77, Bước A (2,30 g, 2,71 mmol, 1,0 đương lượng) và 1,26 g N-prop-2-ynylprop-2-yn-1-amin (13,58 mmol, 5 đương lượng) là axetylen thích hợp, thu được 793 mg (36%) sản phẩm mong muốn.

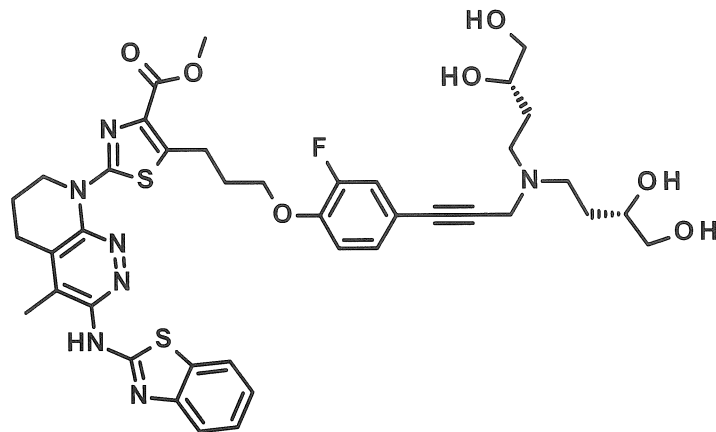
LC/MS ($C_{41}H_{47}FN_7O_4S_2Si$) 812 $[M+H]^+$.

Bước B: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-[3-(prop-2-ynylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung khử bảo vệ và thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước A (900 mg, 1,10 mmol), thu được 222 mg (30%) sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,48 (br., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (br., 2H), 4,14 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,09 (t, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,03 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 128,9, 126,5, 122,5, 122,3, 119,2, 115,5, 87,8, 82,8, 82,2, 74,5, 68,5, 46,3, 37,2, 36,6, 31,0, 23,9, 23,1, 20,3, 12,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{34}H_{31}FN_7O_3S_2$: 668,1914, theo thực tế: 668,1907.

Ví dụ 125: Axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-{3-[4-(3-{bis[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino}prop-1-yn-1-yl)-2-flophenoxy]propyl}-1,3-thiazol-4-carboxylic



Bước A: methyl 5-[3-[4-[3-(tert-butoxycarbonylamino)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 3,00 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 3a (5,0 mmol) và 1,55 g tert-butyl N-prop-2-ynylcaccamat (2 đương lượng) là axetylen thích hợp, thu được 2,79 g sản phẩm mong muốn (89%).

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 7,34 (brt, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,17 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,95 (brd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ^{13}C NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 128,9, 119,1, 115,4, 68,2, 51,9, 46,3, 30,7, 30,5, 28,7, 24,1, 23,0, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$: 630,1953, theo thực tế 630,1945.

Bước B: methyl 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-ynyl)-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (2,19 g, 3,47 mmol), pyridin và hydro florua (1:1) (3,44 g, 10,0 đương lượng) trong MeCN (17,3 mL) được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, DCM và MeOH (1,2% NH_3) làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (1,81 g, 98,5%).

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,26 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 5,36 (NH $^+$, br., 3H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,04 (m, 2H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 163,1, 155,3, 151,7, 151,5, 151,3, 147,4, 142,5, 136,1, 136,1, 134,9, 128,9, 119,1, 115,5, 115,2, 89,2, 81,9, 68,2, 51,9, 46,3, 31,1, 30,7, 24,2, 23,0, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$: 530,1429, theo thực tế 530,1410.

Bước C: (4S)-4-(2-iodoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan

Hỗn hợp gồm PPh_3 (11,84 g, 2,2 đương lượng), imidazol (3,07 g, 2,2 đương lượng) và 2-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]etanol (2,92 mL, 20,52 mmol) trong diclometan (103 mL) được bổ sung iốt (11,46 g, 2,2 đương lượng) theo phần ở 0°C , sau đó được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó, phản ứng này được dừng bằng 100 mL dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và các pha được tách, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, và được tinh chế qua sắc ký nhanh (silica gel, heptan và heptan-MTBE làm các chất rửa giải) để thu được hợp chất mong muốn (2,90 g, 55%).

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 4,06 (m, 1H), 4,01/3,45 (dd+dd, 2H), 3,28/3,21 (dd+dd, 2H), 2,00/1,97 (m+m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,26 (s, 3H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 108,7, 75,8, 68,3, 37,9, 27,3, 26,0, 3,5; GC-MS (EI, M^+): 255,79.

Bước D: methyl 5-[3-[4-[3-[bis[2-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]etyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước B (500 mg, 0,94 mmol), sản phẩm từ Bước C (483,2 mg, 2,0 đương lượng) và N-etyl-N-isopropyl-propan-2-amin (1,0 mL, 6 đương lượng) trong N,N-dimetylformamide (4,7 mL) được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 6 giờ. 10 mL dung dịch 2 M của dimetylamin được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước và dung dịch NaHCO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô, được cô và được tinh chế bằng HPLC điều chế (MeCN , NH_4HCO_3) để thu được hợp chất mong muốn (100 mg, 13%).

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,28 (dd, 1H), 7,18 (dm, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,99/3,46 (dd+dd, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,24 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{ClFN}_5\text{O}_7\text{S}$: 786,3104, theo thực tế 786,3111.

Bước E: methyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[bis[2-[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ 100 mg sản phẩm từ Bước D (0,127 mmol) và tinh chế HPLC điều chế (MeCN , NH_4HCO_3), thu được 90 mg sản phẩm mong muốn (78%).

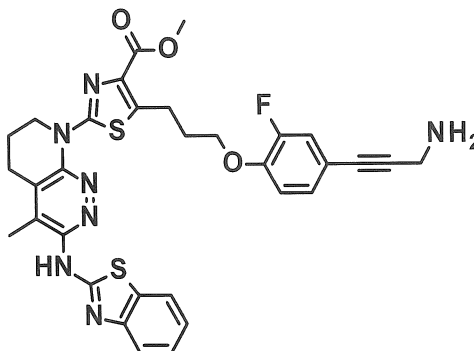
^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,90 (brs, 1H), 7,60 (brs, 1H), 7,37 (brm, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,20 (brm, 1H), 7,19 (dm, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,45/3,98 (dd+dd, 4H), 4,26 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,05 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,3 (s, 6H), 1,24 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 900,3588, theo thực tế 900,3591.

Bước F: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[bis[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước E (90 mg, 0,1 mmol) và $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (95 mg, 22,6 đương lượng) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (1 mL) được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi xử lý bằng hydro clorua (8 mmol) và khuấy tại nhiệt độ phòng trong 4 giờ, dung dịch NaHCO_3 bão hòa và hỗn hợp 1:1 của nước và nước muối được bổ sung, và sản phẩm mong muốn được lọc ra (33 mg, 40%).

HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}_2$: 806,2806, theo thực tế 806,2803.

Ví dụ 126: metyl 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-ynyl)-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat



Bước A: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(tert-butoxycarbonylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng Quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ 4,60 g của Ví dụ 125, Bước A và 2,20 g (2 đương lượng) 2-aminobenzothiazol tiếp theo là tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel sử dụng heptan, EtOAc, và MeOH (1,2% NH₃) làm các chất rửa giải), 4,02 g (74%) thu được sản phẩm mong muốn.

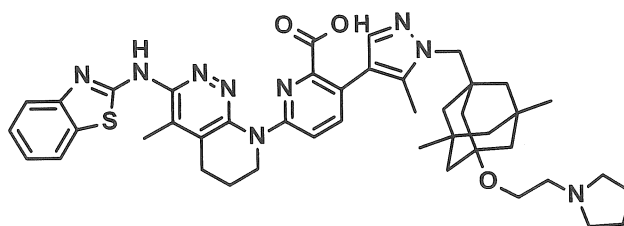
¹H NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7,90 (br., 1H), 7,61 (br., 1H), 7,37 (brt., 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,19 (br., 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ¹³C NMR (500 MHz, dms_o-d₆) δ ppm 163,2, 155,7, 129,0, 126,4, 122,5, 122,2, 119,2, 115,5, 68,4, 51,9, 46,3, 31,0, 30,5, 28,7, 23,9, 23,1, 20,3, 12,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₇H₃₉FN₇O₅S₂: 744,2438, theo thực tế: 744,2425.

Bước B: metyl 5-[3-[4-(3-aminoprop-1-ynyl)-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (4,00 g, 5,38 mmol), pyridin và hydro florua (1:1) (5,33 g, 10 đương lượng) trong MeCN (27 mL) được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và MeOH (NH₃) làm các chất rửa giải) thu được hợp chất mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{32}H_{31}FN_7O_3S_2$: 644,1914, theo thực tế: 644,1913.

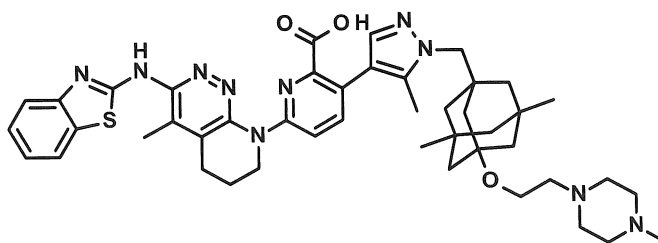
Ví dụ 127: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và pyrrolidin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{54}N_9O_3S$: 788,4070, theo thực tế: 788,4068.

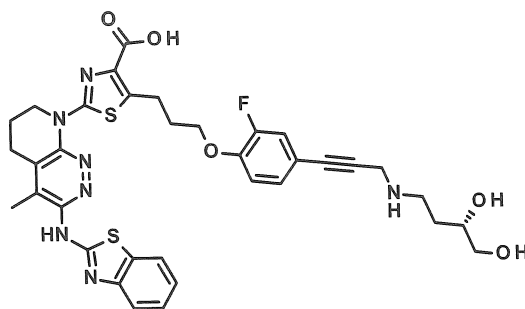
Ví dụ 128: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 1-metylpiperazin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+2H]^{2+}$ được tính cho $C_{45}H_{58}N_{10}O_3S$: 409,2207, theo thực tế: 409,2208.

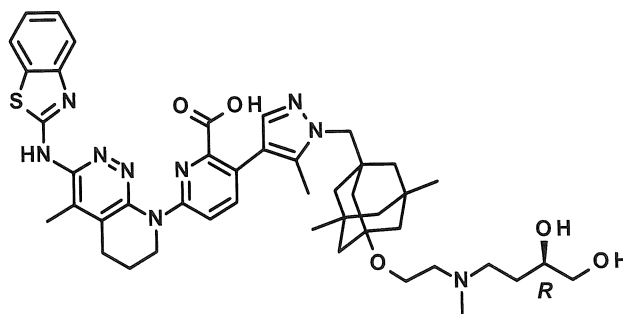
Ví dụ 129: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]prop-1-ynyl]-2-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3c (400 mg, 0,67 mmol), paraformaldehyt (400 mg, 20 đương lượng), (2S)-4-aminobutan-1,2-diol, hydro clorua (1:1) (754,3 mg, 8 đương lượng), triethylamin (2,3 mL, 25 đương lượng), CuI (127 mg, 1 đương lượng) và rây phân tử (0,5 g) trong etanol (3,3 mL) được giữ trong bình phản ứng vi sóng Anton-Paar ở 120°C trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, sử dụng heptan, EtOAc và MeOH/NH₃ (0,6N) làm các chất rửa giải) và RF HPLC (Gemini, sử dụng nước với 0,1% TFA và axetonitril làm các chất rửa giải) thu được 15,3 mg (3%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₅H₃₇FN₇O₅S₂: 718,2282, theo thực tế: 718,2266.

Ví dụ 130: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[[(3R)-3,4-dihydroxybutyl]-metyl-amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

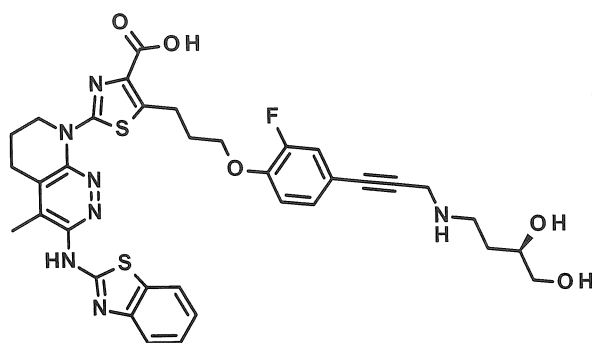


Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 2-[(4R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]-N-metyl-ethanamin là amin thích hợp, thu được hợp chất với amin được bảo vệ dihydroxy. Thủy phân bằng dung dịch HCl 10% (nhiệt độ phòng, 1 giờ) và tinh chế bằng HPLC điều chế (sử dụng axetonitril

và dung dịch NH_4HCO_3 nước 5mM làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ được tính cho $\text{C}_{45}\text{H}_{59}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}$: 418,7180, theo thực tế: 418,7167.

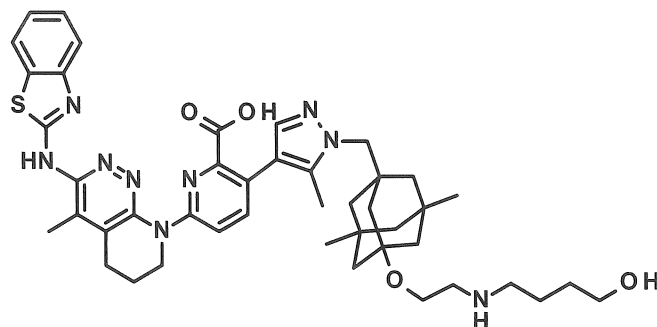
Ví dụ 131: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[[[(3R)-3,4-dihydroxybutyl]amino]prop-1-ynyl]-2-florophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Ví dụ điều chế 3c (200 mg, 0,33 mmol), paraformaldehyt (200 mg, 20 đương lượng), (2R)-4-aminobutan-1,2-diol, hydro clorua (1:1) (471 mg, 10 đương lượng), trietylamin (1,2 mL, 25 đương lượng), CuI (64 mg, 1 đương lượng) và rây phân tử (0,25 g) trong ethanol (1,6 mL) được giữ trong bình phản ứng vi sóng Anton-Paar ở 120°C trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, sử dụng heptan, EtOAc và MeOH/ NH_3 (0,6N) làm các chất rửa giải) và RF HPLC (Gemini, sử dụng nước với 0,1% TFA và axetonitril làm các chất rửa giải) thu được 43 mg (18%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_2$: 718,2282, theo thực tế: 718,2281.

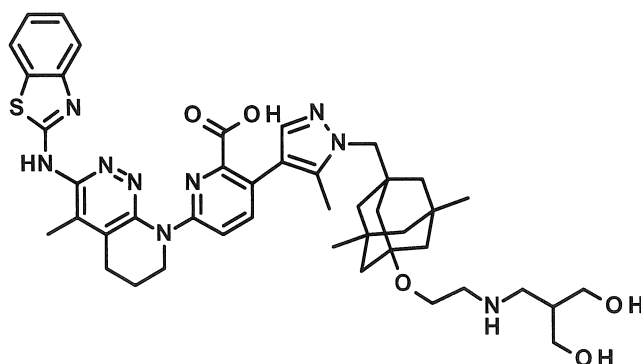
Ví dụ 132: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 4-aminobutan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{56}N_9O_4S$: 806,4176, theo thực tế: 806,4174.

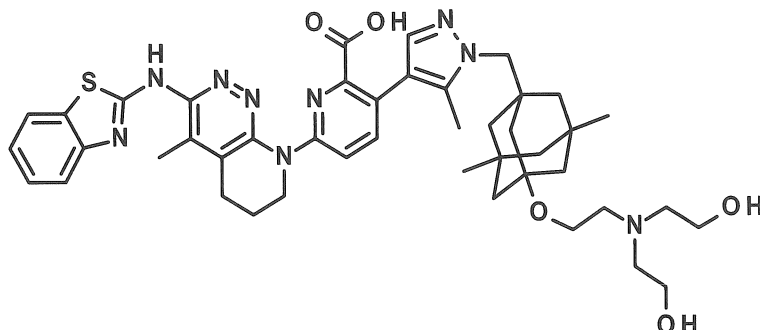
Ví dụ 133: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và (2,2-dimetyl-1,3-dioxan-5-yl)methanamin là amin thích hợp thu được hc với amin được bảo vệ dihydroxy. Thủy phân bằng dung dịch HCl 10% (nhiệt độ phòng, 1 giờ) và tinh chế bằng HPLC điều chế (sử dụng axetonitril và dung dịch NH_4HCO_3 nước 5mM làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{56}N_9O_5S$: 822,4125, theo thực tế: 822,4099.

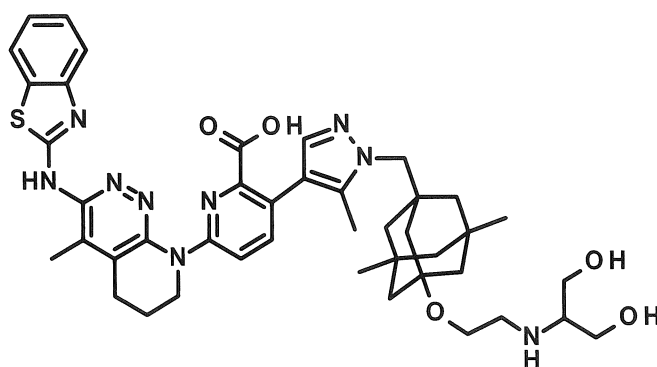
Ví dụ 134: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 2-(2-hydroxyetyl)etanol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, theo thực tế: 822,4123.

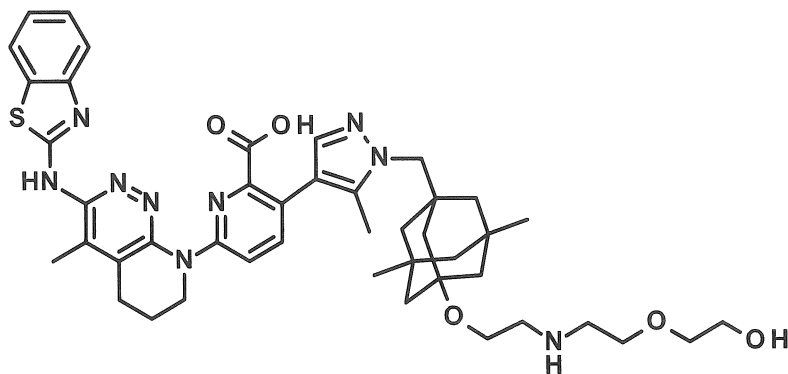
Ví dụ 135: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 2-aminopropan-1,3-diol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₃H₅₄N₉O₅S: 808,3969, theo thực tế: 808,3965.

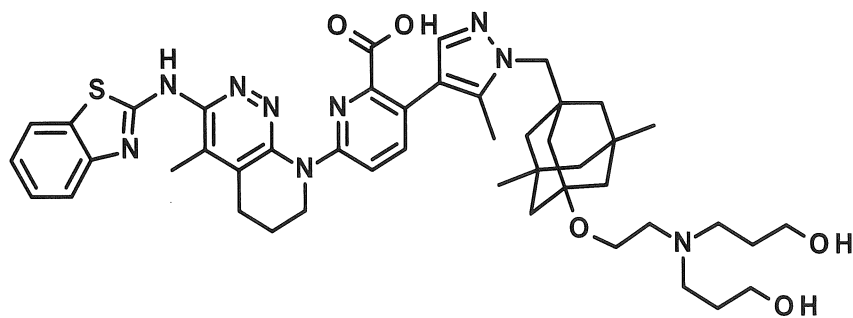
Ví dụ 136: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[2-(2-hydroxyetoxy)etylamin]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 2-(2-aminoetoxy)etanol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₄H₅₆N₉O₅S: 822,4125, theo thực tế: 822,4116.

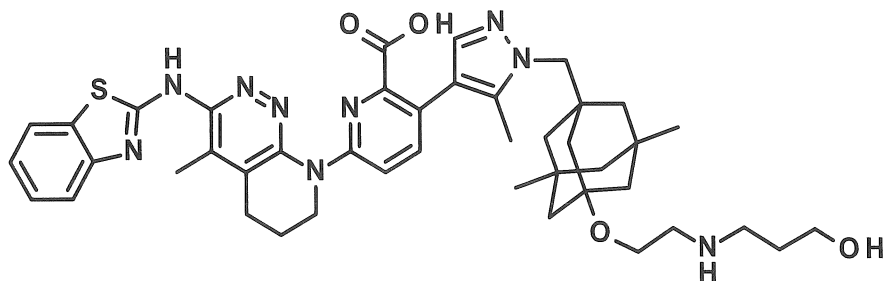
Ví dụ 137: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 3-(3-hydroxypropylamino)propan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₆H₆₀N₉O₅S: 850,4438, theo thực tế: 850,4436.

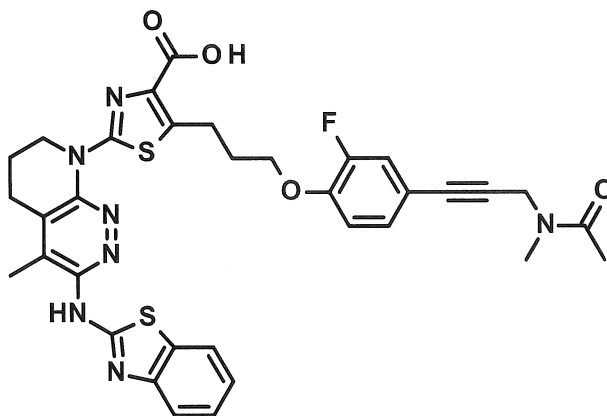
Ví dụ 138: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 3-aminopropan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{43}H_{54}N_9O_4S$: 792,4019, theo thực tế: 792,4012.

Ví dụ 139: Axit 5-[3-[4-[3-[axetyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: metyl 5-[3-[4-[3-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 4,00 g sản phẩm của Ví dụ điều chế 3a (6,63 mmol) và 2,24 g tert-butyl N-metyl-N-prop-2-ynyl-cacbamat (13,3 mmol, 2 đương lượng) là axetylen thích hợp, thu được 2,40 g (55%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,30 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,13 (t, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,23 (brs, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 129,1, 119,3, 115,4, 85,2, 82,4, 68,2, 51,9, 46,3, 38,6, 33,8, 30,7, 28,5, 24,1, 23,0, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}$: 644,2110, theo thực tế: 644,2094.

Bước B: methyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-[2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

322 mg sản phẩm từ Bước A (0,5 mmol) trong 2,5 mL axetonitril được bổ sung 0,9 mL hydro florua trong pyridin (20 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C cho đến khi quan sát thấy không còn chuyển hóa nữa. Tinh chế qua sắc ký nhanh (silica gel, sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3)) thu được 258 mg (95%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,25 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (qn, 2H), 2,03 (qn, 2H), 1,99 (brs, 1H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 163,1, 155,4, 151,7, 151,6, 151,3, 147,2, 142,5, 136,2, 134,9, 129,0, 128,8, 119,1, 115,7, 115,4, 88,7, 82,1, 68,3, 52,0, 46,4, 40,5, 35,4, 30,8, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$: 544,1585, theo thực tế: 544,1570.

Bước C: methyl 5-[3-[4-[3-[axetyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

220 mg sản phẩm từ Bước B (0,41 mmol) và 0,085 mL TEA (1,5 đương lượng) trong 2 mL diclometan được bổ sung 0,031 mL axetyl clorua (1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Tinh chế qua sắc ký nhanh (silica gel, sử dụng DCM và MeOH (1,2% NH_3)) làm các chất rửa giải thu được 174 mg (73%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,34/7,31 (dd/dd, 1H), 7,23/7,20 (brd/brd., 1H), 7,14/7,13 (t/t, 1H), 4,38/4,34 (s/s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25 (t, 2H), 3,05/2,88 (s/s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,09/2,02 (s/s, 3H), 2,03 (m, 2H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 170,2/170,1, 163,0, 155,4, 151,3,

142,4, 134,9, 129,2/129,1, 119,4/119,3, 115,4, 85,3/84,7, 82,9/81,9, 68,2, 51,9, 46,3, 40,6/36,3, 35,4/33,1, 30,7, 24,1, 23,0, 21,9/21,8, 19,7, 15,7. HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₂₈H₃₀ClFN₅O₃S: 586,1691, theo thực tế: 586,1690.

Bước D: metyl 5-[3-[4-[3-[axetyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ 170 mg (0,29 mmol) sản phẩm từ Bước C và 87 mg (2 đương lượng) 1,3-benzothiazol-2-amin, thu được 220 mg (98%) sản phẩm mong muốn.

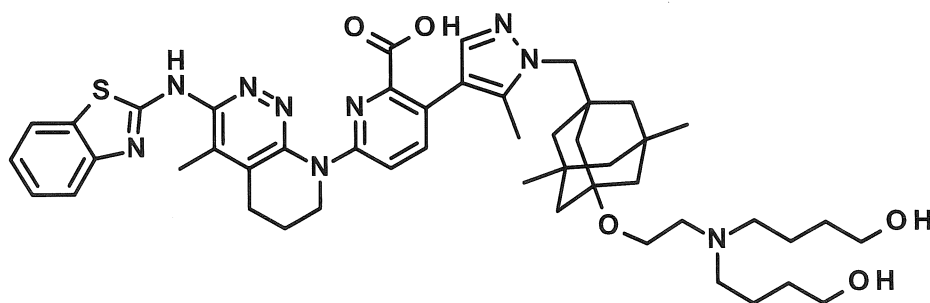
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₅H₃₅FN₇O₄S₂: 700,2176, theo thực tế: 700,2180.

Bước E: Axit 5-[3-[4-[3-[axetyl(metyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic

Sử dụng quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Bước D là metyl este thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₄H₃₃FN₇O₄S₂: 686,2023, theo thực tế: 686,2019.

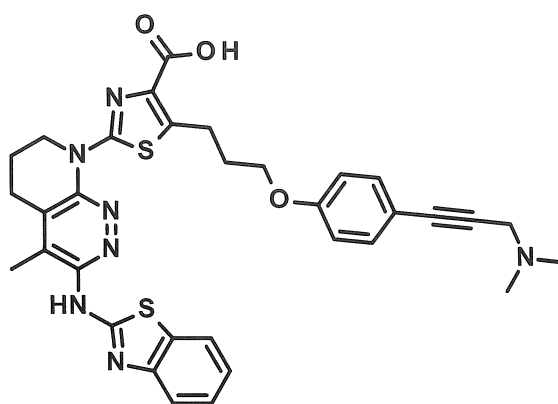
Ví dụ 140: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(4-hydroxybutyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 4-(4-hydroxybutylamino)butan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{48}H_{64}N_9O_5S$: 878,4751, theo thực tế: 878,4752.

Ví dụ 141: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: 4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]phenol

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 10,0 g 4-iodophenol (45,45 mmol) và 4,91 g (1,3 đương lượng) N,N-dimethylprop-2-yn-1-amin, thu được 3,29 g (41%) sản phẩm mong muốn.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,83 (brs, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,26 (s, 6H); LC/MS ($C_{11}H_{14}NO$) 176 $[M+H]^+$.

Bước B: metyl 2-(tert-butoxycarbonylamino)-5-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropyl]thiazol-4-carboxylat

Sản phẩm của Ví dụ điều chế 1a, Bước C (77,0 g, 243,7 mmol), imidazol (33,14 g, 2 đương lượng) và DMAP (1,49 g, 0,05 đương lượng) trong DMF (973 mL) được bổ sung theo giọt tert-butyl(clo)diphenylsilan (93,5 mL, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi, tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được 13,56 g (99%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,63 (s, 1H), 7,60 (d, 4H), 7,45 (t, 2H), 7,42 (t, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 1,87 (qn, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,99 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 162,8, 156,0, 142,6, 135,6, 135,5, 133,5, 130,3, 128,3, 81,8, 62,9, 51,9, 34,0, 28,3, 27,1, 23,2, 19,2; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}$: 555,2349, theo thực tế: 555,2336.

Bước C: methyl 2-[tert-butoxycarbonyl]-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propyl]amino]-5-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung alkyl hóa bắt đầu từ 34,95 g (63 mmol) sản phẩm từ Bước B và 25,0 g (1,2 đương lượng) 3,6-diclo-4-(3-iodopropyl)-5-metyl-pyridazin là hợp chất iốt thích hợp, 51,0 g (hiệu suất định lượng) thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,63-7,37 (m, 10H), 4,09 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 0,97 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 62,9, 52,0, 46,1, 33,9, 28,1, 27,5, 27,1, 25,9, 23,8, 16,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{SSi}$: 757,2413, theo thực tế: 757,2395.

Bước D: methyl 5-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropyl]-2-[3-(3,6-diclo-5-metyl-pyridazin-4-yl)propylamino]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng sự khử bảo vệ bằng quy trình chung HFIP bắt đầu từ 51,70 g sản phẩm từ Bước C (68 mmol), thu được 36,32 g (81%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,71 (t, 1H), 7,63-7,37 (m, 10H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,98 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 62,9, 51,7, 44,1, 34,2, 28,0, 27,1, 27,0, 23,4, 16,4; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{SSi}$: 657,1889, theo thực tế: 657,1875.

Bước E: methyl 5-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 36,0 g (54,7 mmol) sản phẩm từ Bước D và 35,7 g (2 đương lượng) Cs_2CO_3 trong 1,4-dioxan (383 mL) được khuấy ở 90°C trong 18 giờ. Sau khi pha loãng

bằng nước, chất rắn kết tủa được lọc ra, được rửa bằng dietylete, và được làm khô để thu được 34,0 g (99%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (d, 4H), 7,43 (t, 2H), 7,42 (t, 4H), 4,26 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,23 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,04 (qn, 2H), 1,90 (qn, 2H), 1,00 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,3, 151,8, 151,4, 143,2, 136,2, 135,5, 134,7, 133,6, 130,3, 129,0, 128,3, 63,1, 51,9, 46,3, 34,1, 27,1, 24,2, 23,1, 19,8, 19,2, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{SSi}$: 621,2122, theo thực tế: 621,2097.

Bước F: methyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-(3-hydroxypropyl)thiazol-4-carboxylat

Hỗn hợp gồm 23,36 g (37,6 mmol) sản phẩm từ Bước E và 45 mL (1,2 đương lượng) dung dịch TBAF 1M trong THF (5 mL/mmol) được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi, tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, sử dụng EtOAc và MeOH/ NH_3 làm các chất rửa giải) thu được 12,88 g (89%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,54 (br., 1H), 4,25 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,77 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 155,2, 151,2, 143,8, 136,1, 134,5, 129,0, 60,5, 52,0, 46,3, 34,6, 24,2, 23,2, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: 383,0945, theo thực tế: 383,0937.

Bước G: methyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Mitsunobu bắt đầu từ 0,65 g (1,2 đương lượng) sản phẩm từ Bước F và 250 mg (1,43 mmol) 4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]phenol trong THF (9 mL/mmol), thu được 0,28 g (37%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,34 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,08 (qn, 2H), 2,03 (qn, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 163,1, 158,9, 155,3, 151,7, 151,3, 142,7, 136,2, 134,9, 133,3, 129,0, 115,2, 115,0, 85,2, 84,1, 67,1, 52,0,

48,3, 46,3, 44,3, 30,8, 24,1, 23,1, 19,7, 15,7; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{27}H_{31}ClN_5O_3S$: 540,1836, theo thực tế: 540,1834.

Bước H: metyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ 0,27 g sản phẩm từ Bước G (0,5 mmol), thu được 0,29 g (89%) sản phẩm mong muốn.

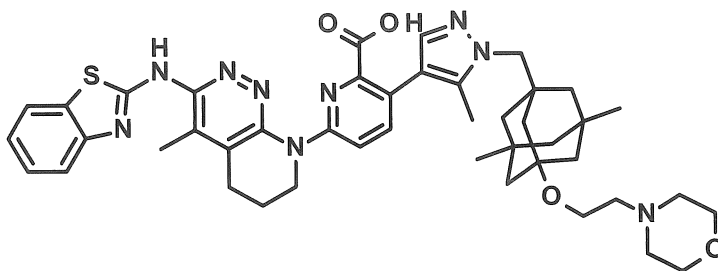
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,83 (dm, 1H), 7,50 (dm, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,07 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{34}H_{36}N_7O_3S_2$: 654,2321, theo thực tế: 654,2322.

Bước I: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Sản phẩm từ Bước H (280 mg, 0,43 mmol) trong hỗn hợp 1:1 của THF và nước (10 mL/mmol) được bổ sung 90 mg (5 đương lượng) $LiOH \cdot H_2O$, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18 giờ. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi, tinh chế bằng sắc ký điều chế pha đảo (C18, 0,1% TFA trong nước và MeCN làm các chất rửa giải) thu được 132 mg (48%) hợp chất mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{33}H_{34}N_7O_3S_2$: 640,2165, theo thực tế: 640,2160.

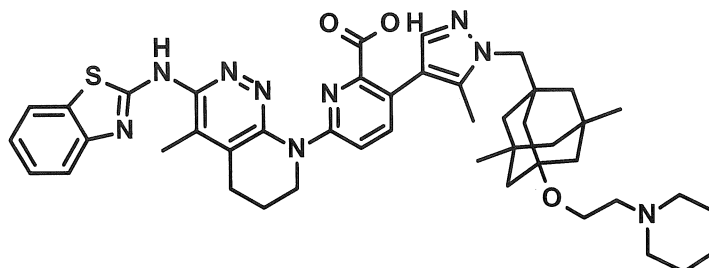
Ví dụ 142: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-morpholinoetoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và morpholin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{54}N_9O_4S$: 804,4019, theo thực tế: 804,4012.

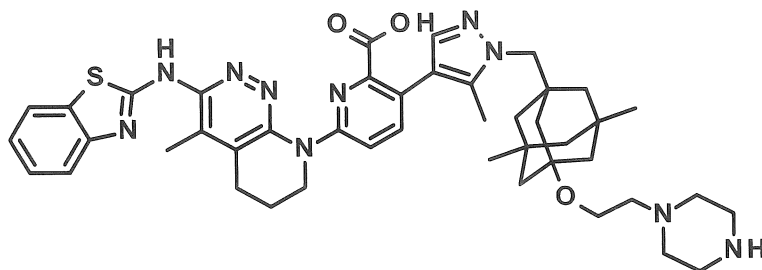
Ví dụ 143: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(1-piperidyl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và piperidin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{45}H_{56}N_9O_3S$: 802,4227, theo thực tế: 802,4223.

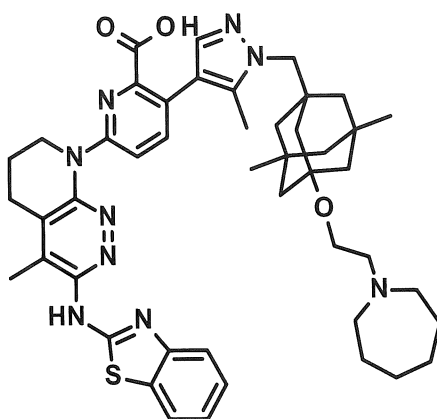
Ví dụ 144: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-piperazin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và piperazin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₄H₅₅N₁₀O₃S: 803,4179, theo thực tế: 803,4177.

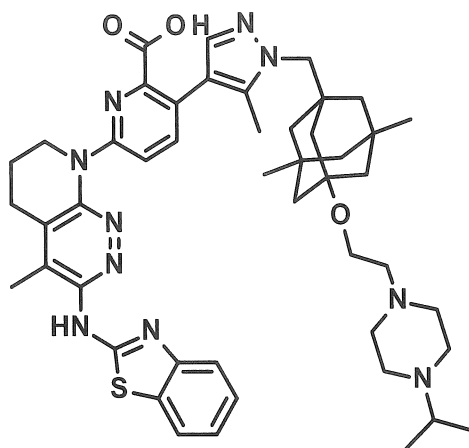
Ví dụ 145: Axit 3-[1-[[3-[2-(azepan-1-yl)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và azepan là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₆H₅₈N₉O₃S: 816,4383, theo thực tế: 816,4379.

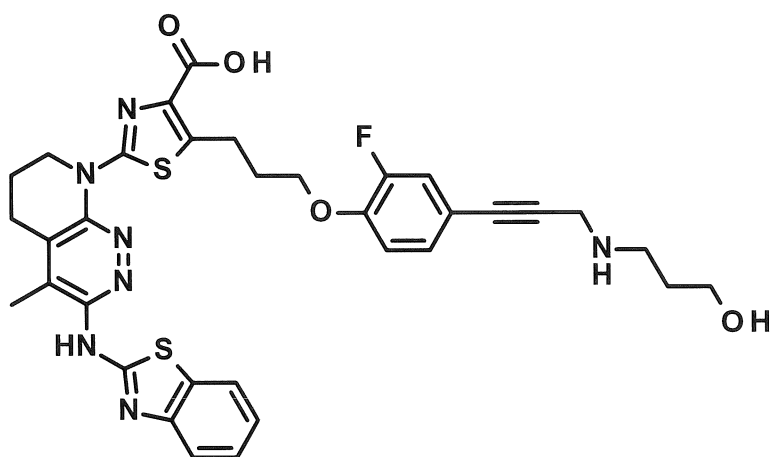
Ví dụ 146: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 1-isopropylpiperazin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{47}H_{61}N_{10}O_3S$: 845,4649, theo thực tế: 845,4646.

Ví dụ 147: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flu-4-[3-(3-hydroxypropylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-N-prop-2-ynyl-propan-1-amin

Hỗn hợp gồm 0,70 mL (3,0 mmol) 3-bromopropoxy-tert-butyl-dimetyl-silan, 1,9 mL (10 đương lượng) propargylic amin và 1,6 mL (3 đương lượng) DIPEA trong axetonitril (15 mL) được khuấy ở 50°C tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô, được pha loãng với DCM, và được chiết bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô để thu được sản

phẩm mong muốn ở hiệu suất định lượng.

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 3,62 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,02 (t, 1H), 2,59 (t, 2H), 2,19 (brs, 1H), 1,57 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 73,9, 61,5, 45,2, 37,9, 32,7, 26,3, -4,8; HRMS (EI) (m/z): $[\text{M-CH}_3]^+$ được tính cho $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NOSi}$: 212,1471, theo thực tế: 212,1467.

Bước B: ethyl 5-[3-[4-[3-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropylamino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]-2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 1,0 g (1,64 mmol) sản phẩm của Ví dụ điều chế 15 và 737 mg (2 đương lượng) sản phẩm từ Bước A là axetylen thích hợp, thu được 1,16 g (96%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 45,2 (t, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,14 (t, 1H), 4,27 (br., 2H), 4,25 (q, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H);

^{13}C NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 128,8, 119,1, 115,4, 68,3, 61,3, 60,7, 46,3, 45,2, 38,4, 32,4, 30,8, 26,3, 24,2, 23,1, 19,7, 15,7, 14,6, -4,8; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M+H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClFN}_5\text{O}_4\text{SSi}$: 716,2869, theo thực tế: 716,2868.

Bước C: ethyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[3-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxypropylamino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ 1,16 g (1,57 mmol) sản phẩm từ Bước B và 730 mg (2 đương lượng) 1,3-benzothiazol-2-amin, thu được 598 mg (45%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 7,87 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 4,26 (br., 2H), 4,25 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 128,9, 126,5, 122,5, 122,3, 119,1, 116,3, 115,5, 68,4, 61,3, 60,6,

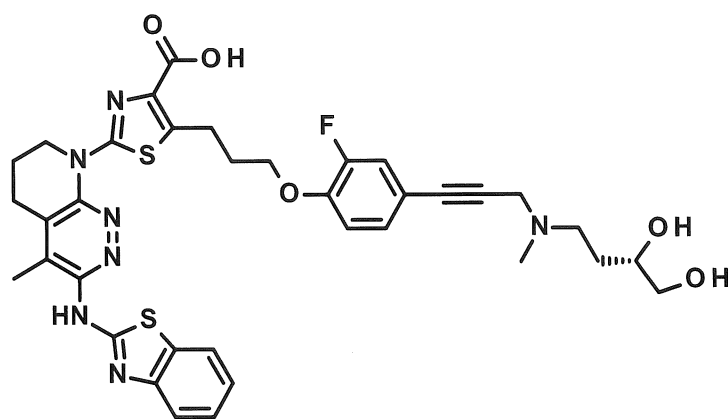
46,3, 45,2, 38,4, 32,4, 31,1, 26,3, 23,9, 23,2, 20,3, 14,6, 12,9, -4,9; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₂H₅₃FN₇O₄S₂Si: 830,3354, theo thực tế: 830,3347.

Bước D: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-hydroxypropylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm 590 mg (0,71 mmol) sản phẩm từ Bước C và 298 mg LiOHxH₂O (10 đương lượng) trong 7 mL THF / nước (1:1) được khuấy ở 60°C tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 0,71 mL (12 đương lượng) hydro clorua đặc ở 0°C (pH = 2-3) và được khuấy tới khi không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ THF và làm lạnh khô, chất rắn này được hòa tan trong dung dịch 6N NH₃ trong MeOH và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (sử dụng 25 mM NH₄HCO₃ và MeCN làm các chất rửa giải) để thu được 100 mg (21%) sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₄H₃₅FN₇O₄S₂: 688,2176, theo thực tế: 688,2179.

Ví dụ 148: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]-metyl-amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic



Bước A: 2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]etyl 4-metylbenzensulfonat

1,0 g (6,8 mmol) 2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]etanol và 3,8 mL (4 đương lượng) trietylamin trong 34 mL DCM được bổ sung 4,5 g (2 đương lượng) p-tolylsulfonyl 4-metylbenzensulfonat ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tới khi

không quan sát thấy sự chuyển hóa thêm nào nữa, được cô và được xử lý bằng diisopropyl ete. Sau đó, muối hydrocloric kết tủa được lọc ra và dịch lỏng gốc được cô và được tinh chế qua sắc ký nhanh (silica gel, sử dụng heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) để thu được 1,6 g (81%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 7,79 (dm, 2H), 7,49 (dm, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,91/3,44 (dd+dd, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,83/1,77 (m+m, 2H), 1,24/1,20 (s+s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 132,7, 132,7, 130,7, 128,1, 108,6, 72,3, 68,7, 68,4, 32,9, 27,2/25,9, 21,6; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}$: 301,1110, theo thực tế: 301,1107.

Bước B: N-[2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]etyl]prop-2-yn-1-amin

Hỗn hợp gồm sản phẩm từ Bước A (7,6 g, 25,3 mmol), prop-2-yn-1-amin (16 mL, 10 đương lượng) và DIPEA (13,22 mL, 3 đương lượng) trong 127 mL MeCN được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Sau khi cô đặc, hấp thụ trong DCM và chiết bằng dung dịch NaHCO_3 đặc và nước muối, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô để thu được 5,0 g (107%) sản phẩm mong muốn, mà được sử dụng mà không tinh chế thêm.

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 4,07 (m, 1H), 3,98/3,43 (dd+t, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,05 (t, 1H), 2,62/2,55 (m+m, 2H), 2,23 (brs, 1H), 1,63/1,59 (m+m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H);

^{13}C NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm 108,2, 83,4, 74,6, 74,1, 69,2, 45,1, 37,8, 33,6, 27,3, 26,2; HRMS (EI) (m/z): $[\text{M}]^+$ được tính cho $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 183,1259, theo thực tế: 183,1260.

Bước C: N-[2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]etyl]-N-metyl-prop-2-yn-1-amin

Sản phẩm từ Bước B (500 mg, 2,73 mmol) trong N,N-dimetylformamit (14 mL) được bổ sung theo phần natri hydrua (120 mg, 1,1 đương lượng) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, hỗn hợp này được xử lý bằng iodometan (0,17 mL, 1 đương lượng) và được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau khi sùng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và nước, hỗn hợp này được chiết bằng Et_2O . Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (362 mg, 67%). GC/MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$) 197 $[\text{M}^+]$.

Bước D: etyl 2-(3-clo-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl)-5-[3-[4-[3-[2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]etyl-metyl-amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Sonogashira bắt đầu từ 0,548 g (0,89 mmol) sản phẩm của Ví dụ điều chế 15 và 350 mg (2 đương lượng) sản phẩm từ Bước C là axetylen thích hợp, thu được 510 mg (82%) sản phẩm mong muốn. LC/MS ($C_{34}H_{42}ClFN_5O_5S$) 686 $[M+H]^+$.

Bước E: etyl 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]etyl-metyl-amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I bắt đầu từ 510 mg (0,52 mmol) sản phẩm từ Bước D và 234 mg (3 đương lượng) 1,3-benzothiazol-2-amin, thu được 200 mg (48%) sản phẩm mong muốn.

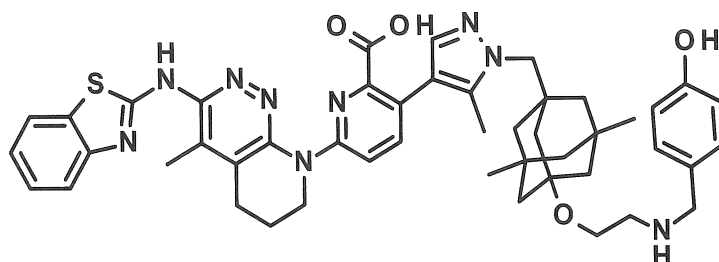
1H NMR (500 MHz, $dmso-d_6$) δ ppm 7,88 (dm, 1H), 7,49 (brd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,3 (dd, 1H), 7,20 (dm, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,98/3,45 (dd+dd, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,45/2,39 (m+m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{41}H_{47}FN_7O_5S_2$: 800,3064, theo thực tế: 800,3064.

Bước F: Axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]-metyl-amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic

Hỗn hợp gồm 200 mg (0,25 mmol) sản phẩm từ Bước E và 53 mg $LiOH \cdot H_2O$ (5 đương lượng) trong 5 mL THF / nước (1:1) được khuấy ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 0,125 mL (6 đương lượng) hydro clorua đặc ở 0°C (pH = 2-3) và được khuấy tại nhiệt độ phòng, sau đó ở 60°C trong 0,5 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ THF và làm đông khô, chất rắn được hòa tan trong dung dịch 6 N NH_3 trong MeOH và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (sử dụng 5 mM NH_4HCO_3 và MeCN làm các chất rửa giải) để thu được 47 mg (25%) sản phẩm mong muốn.

HRMS (ESI) (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₃₆H₃₉FN₇O₅S₂: 732,2438, theo thực tế: 732,2441.

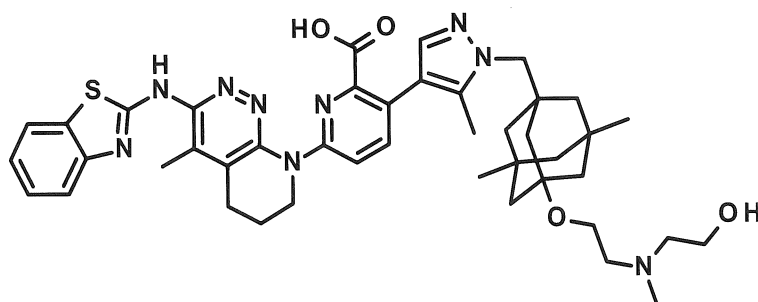
Ví dụ 149: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[(4-hydroxyphenyl)methylamino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 4-(aminometyl)phenol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₇H₅₄N₉O₄S: 840,4019, theo thực tế: 840,4016.

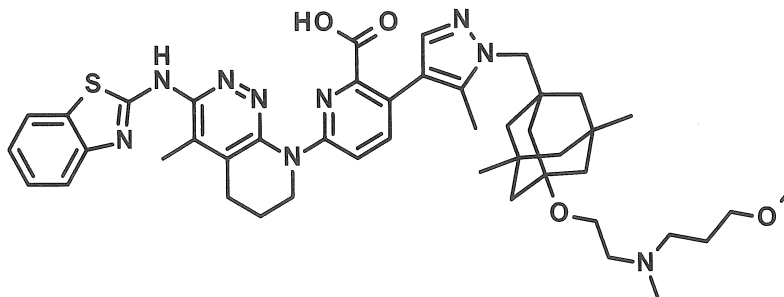
Ví dụ 150: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 2-(metylamino)etanol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₃H₅₄N₉O₄S: 792,4019, theo thực tế: 792,4019.

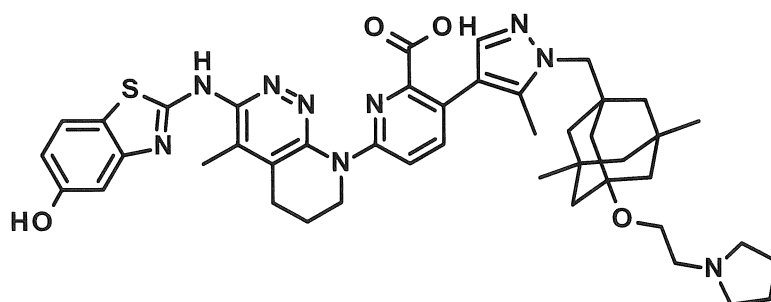
Ví dụ 151: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[3-metoxypropyl(metyl)amino]etox]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 3-metoxi-N-metyl-propan-1-amin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₅H₅₈N₉O₄S: 820,4332, theo thực tế: 820,4328.

Ví dụ 152: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



Bước A: 5-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1,3-benzothiazol-2-amin

Hỗn hợp của 2-amino-1,3-benzothiazol-5-ol (750 mg, 4,51 mmol), DMAP (110 mg, 0,2 đương lượng), và imidazol (399 mg, 1,3 đương lượng) trong DMF (23 mL) được bổ sung tert-butyl(clo)diphenylsilyl (816 mg, 1,2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Sau khi dùng bằng nước và chiết bằng EtOAc, các pha hữu cơ kết hợp được làm khô, được cô, và được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, heptan và EtOAc làm các chất rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn (1,07 g, 84,5%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,46 (d, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,17 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 168,1, 154,5, 154,1, 124,0, 121,5, 114,0, 109,6, 26,1, 18,4, -4,0; ^{15}N NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 237, 79.

Bước B: methyl 6-[3-[[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1,3-benzothiazol-2-yl]amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I ở 130°C trong 1 giờ, bắt đầu từ 1,0 g (1,57 mmol) sản phẩm từ Ví dụ điều chế 12, Bước C và 883 mg (2 đương lượng) sản phẩm từ Bước A, thu được 1,1 g (80%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (br, 1H), 6,71 (brd, 1H), 4,45 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (qn, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,32/1,25 (d+d, 4H), 1,18/1,12 (d+d, 4H), 1,08/1,00 (d+d, 4H), 0,97 (s, 9H), 0,87 (s, 6H), 0,21 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 139,9, 137,5, 122,3, 119,1, 115,3, 62,1, 61,5, 58,9, 52,6, 50,1, 47,0, 46,1, 45,4, 43,3, 30,2, 26,1, 24,3, 21,7, 12,6, 10,9, -4,0; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{47}\text{H}_{63}\text{N}_8\text{O}_5\text{SSi}$: 879,4411, theo thực tế: 879,4412.

Bước C: methyl 6-[3-[[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1,3-benzothiazol-2-yl]amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimethyl-7-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước B (1,1 g, 1,26 mmol) và triethylamin (0,53 mL, 3 đương lượng) trong DCM (13 mL) được bổ sung p-tolylsulfonyl 4-methylbenzensulfonat (618 mg, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (590 mg, 45%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,90-6,40 (brs, 3H), 7,70 (d, 10H), 7,70 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69

(s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,33-0,91 (m, 12H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 6H), 0,21 (s, 6H); HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₅₄H₆₉N₈O₇S₂Si: 1033,4500, theo thực tế: 1033,4504.

Bước D: methyl 6-[3-[[5-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-1,3-benzothiazol-2-yl]amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimethyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước C (180 mg, 0,17 mmol) trong MeCN (1,7 mL) và NMP (1,0 mL) được bổ sung pyrrolidin (0,10 mL, 7 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 18 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và 0,6 M NH₃ trong MeOH làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (144 mg, 89%).

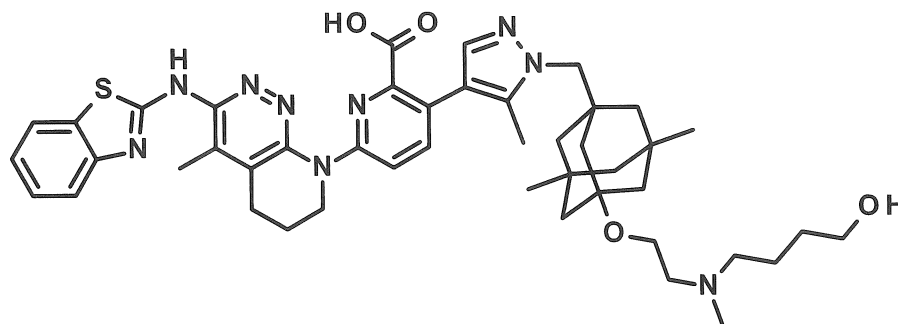
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 11,24 (brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,92 (br, 1H), 6,70 (dd, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (qn, 2H), 1,63 (t, 4H), 1,38 (s, 2H), 1,30/1,25 (d+d, 4H), 1,19/1,12 (d+d, 4H), 1,08/0,99 (d+d, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,86 (s, 6H), 0,21 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 139,8, 137,5, 122,6, 119,0, 115,3, 59,5, 58,9, 56,6, 54,5, 52,6, 50,1, 47,0, 46,0, 46,0, 43,3, 30,2, 26,0, 24,2, 23,6, 21,7, 12,6, 10,9, -4,0; HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₅₁H₇₀N₉O₄SSi: 932,5041, theo thực tế: 932,5014.

Bước E: Axit 3-[1-[[3,5-dimethyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic

Sản phẩm của Bước D (70 mg, 0,075 mmol) trong THF (1,2 mL) và nước (0,30 mL), được bổ sung LiOH×H₂O (25,2 mg, 8 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ. Tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (C18, 5 mM NH₄HCO₃ (nước) và IPA làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (45 mg, 74%).

HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₄H₅₄N₉O₄S: 804,4019, theo thực tế: 804,4019.

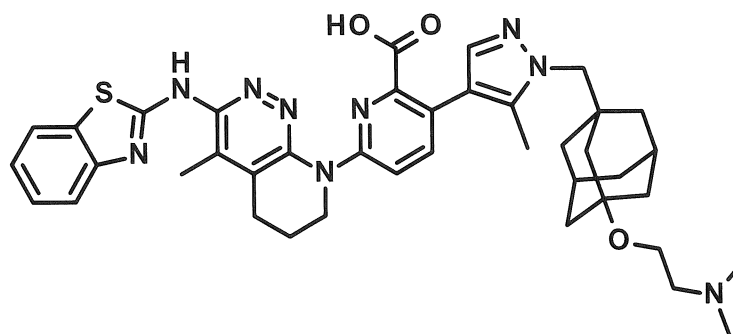
Ví dụ 153: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 12 và 4-(metylamino)butan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{45}H_{58}N_9O_4S$: 820,4332, theo thực tế: 820,4339.

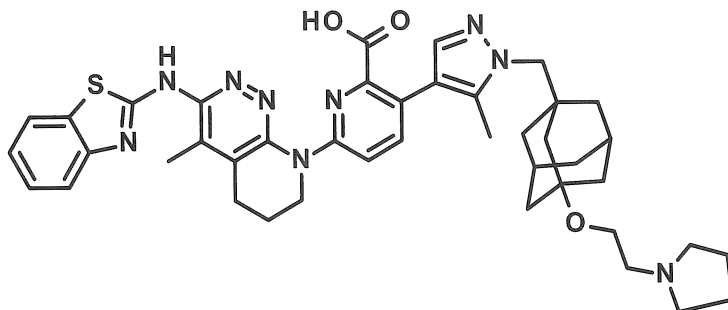
Ví dụ 154: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(dimetylamin)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và dimetylamin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{40}H_{48}N_9O_3S$: 734,3601, theo thực tế: 734,3589.

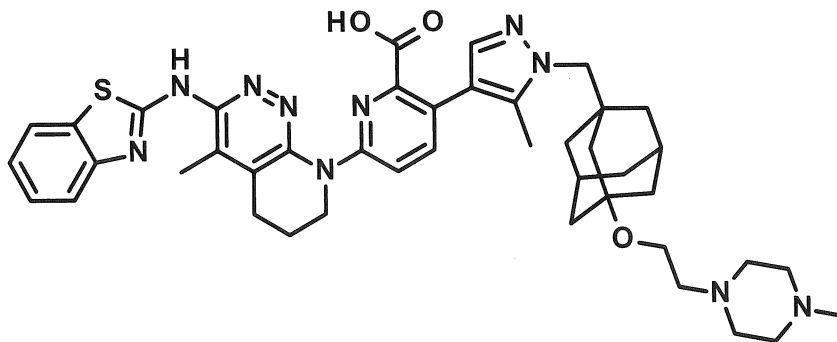
Ví dụ 155: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[5-metyl-1-[[3-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và pyrrolidin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{50}N_9O_3S$: 760,3757, theo thực tế: 760,3730.

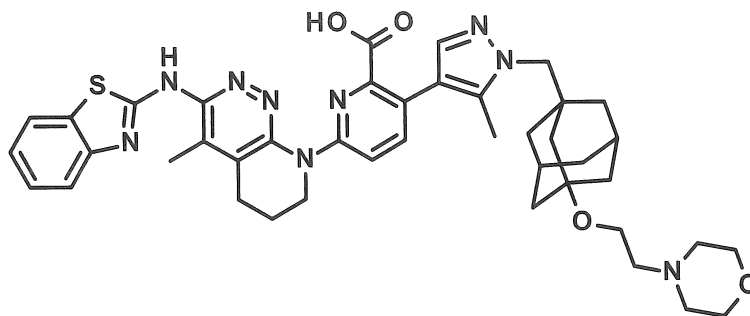
Ví dụ 156: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[5-metyl-1-[[3-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và 1-metylpiperazin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{43}H_{53}N_{10}O_3S$: 789,4017, theo thực tế: 789,4023.

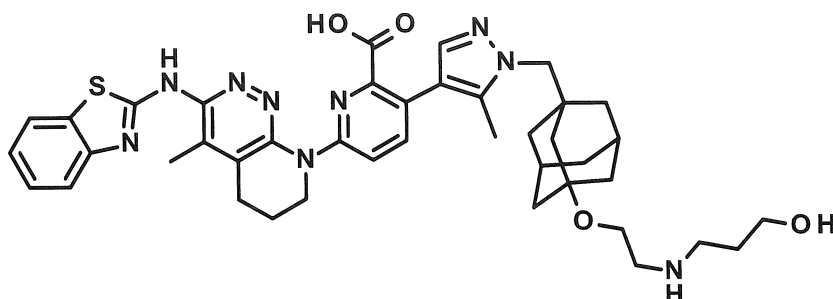
Ví dụ 157: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[5-metyl-1-[[3-(2-morpholinoetoxy)-1-adamantyl]metyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và morpholin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{50}N_9O_4S$: 776,3706, theo thực tế: 776,3697.

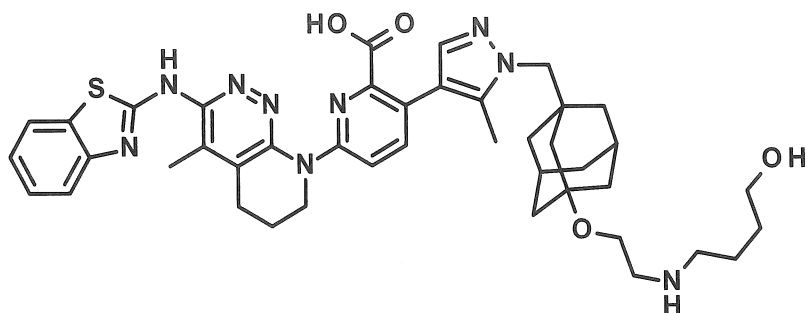
Ví dụ 158: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và 3-aminopropan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{41}H_{50}N_9O_4S$: 764,3706, theo thực tế: 764,3700.

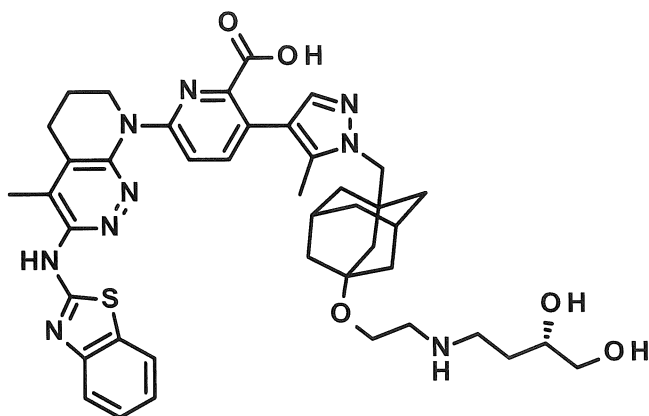
Ví dụ 159: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và 4-aminobutan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_4S$: 778,3863, theo thực tế: 778,3859.

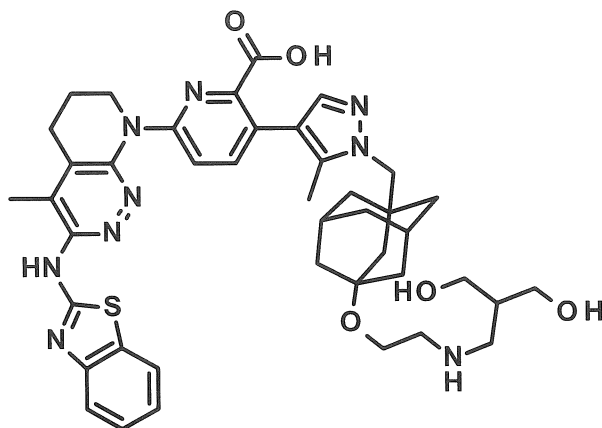
Ví dụ 160: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và 2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanamin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_5S$: 794,3812, theo thực tế: 794,3807.

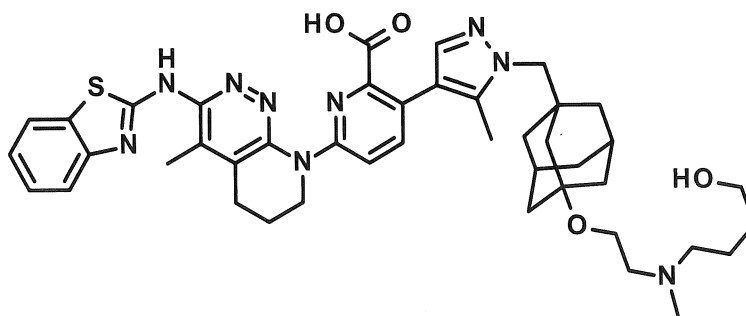
Ví dụ 161: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và 2-(aminometyl)propan-1,3-diol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_5S$: 794,3812, theo thực tế: 794,3808.

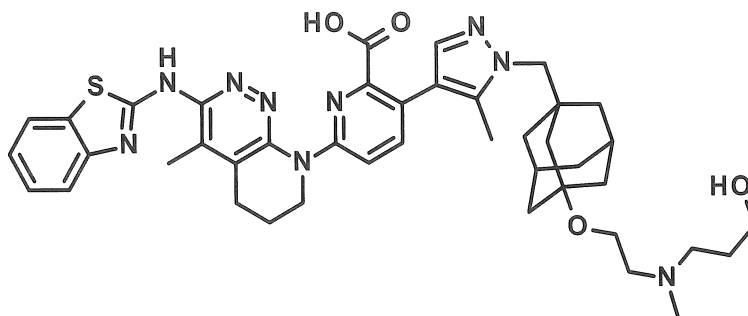
Ví dụ 162: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và 4-(metylamino)butan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{43}H_{54}N_9O_4S$: 792,4019, theo thực tế: 792,4020.

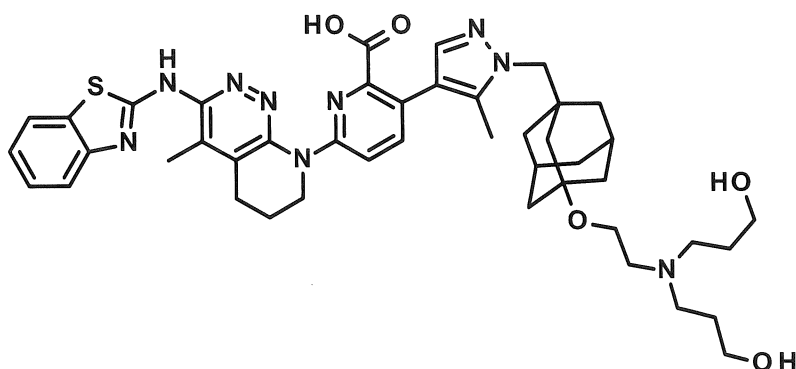
Ví dụ 163: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và 3-(methylamino)propan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_4S$: 778,3863, theo thực tế: 778,3858.

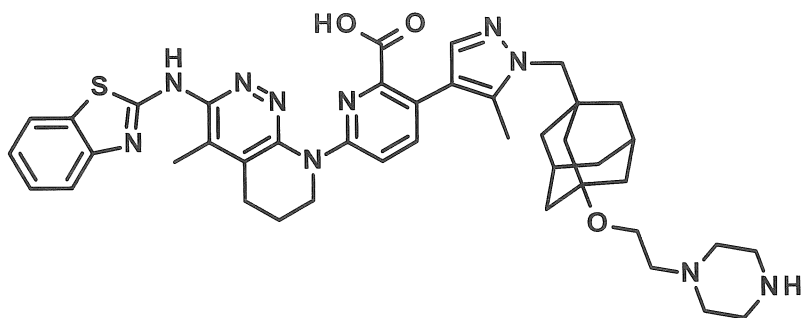
Ví dụ 164: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và 3-(3-hydroxypropylamino)propan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{56}N_9O_5S$: 822,4125, theo thực tế: 822,4121.

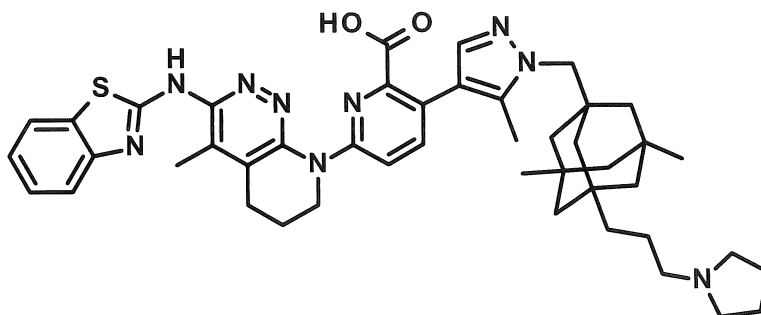
Ví dụ 165: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[5-metyl-1-[[3-(2-piperazin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 14 và piperazin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{56}N_9O_5S$: 775,3866, theo thực tế: 775,3859.

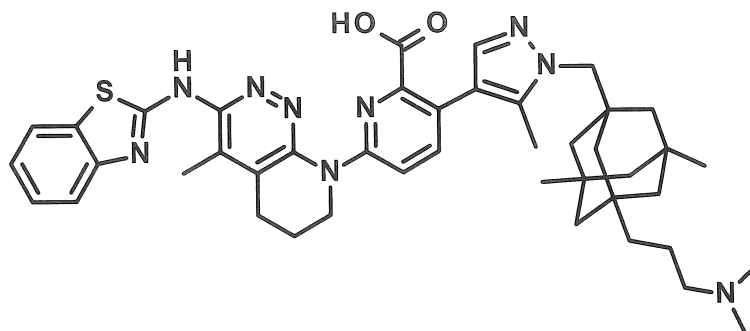
Ví dụ 166: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và pyrrolidin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{45}H_{56}N_9O_2S$: 786,4278, theo thực tế: 786,4273.

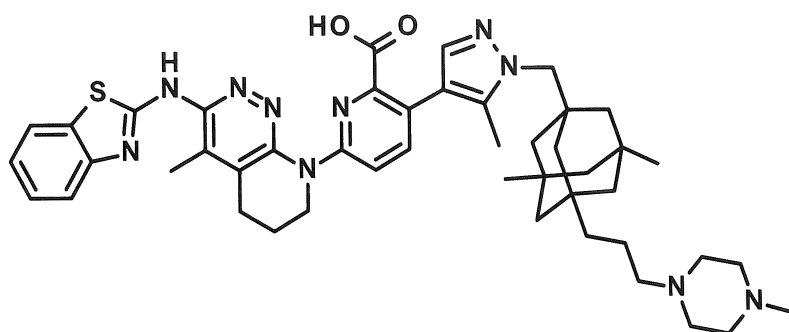
Ví dụ 167: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[3-(dimethylamino)propyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và dimetylamin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{43}H_{54}N_9O_2S$: 760,4115, theo thực tế: 760,4121.

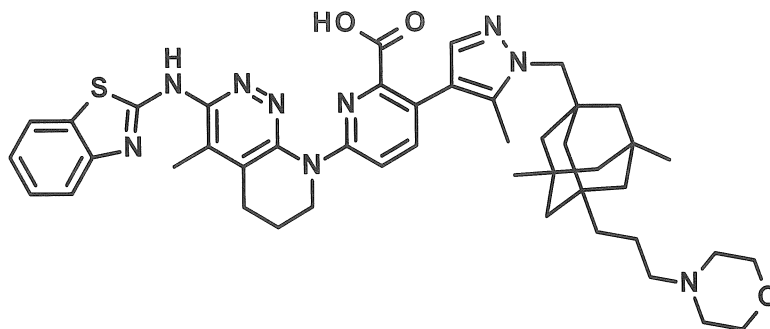
Ví dụ 168: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và 1-metyl-piperazin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{46}H_{59}N_{10}O_2S$: 815,4543, theo thực tế: 815,4534.

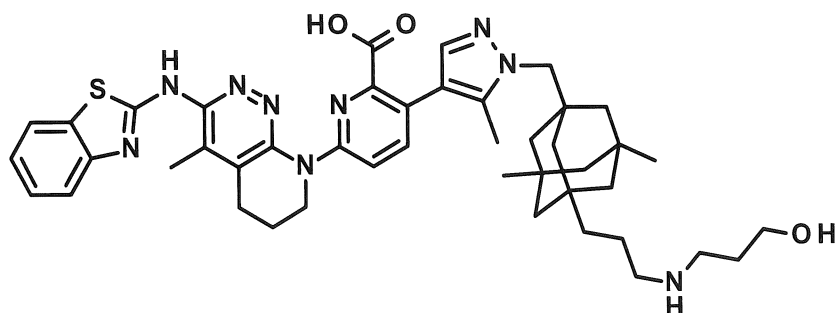
Ví dụ 169: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(3-morpholinopropyl)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và morpholin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{45}H_{56}N_9O_3S$: 802,4227, theo thực tế: 802,4221.

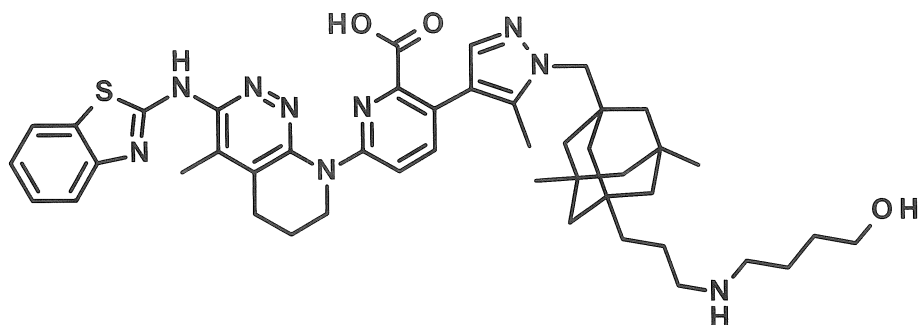
Ví dụ 170: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[3-(3-hydroxypropylamino)propyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và 3-aminopropan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{56}N_9O_3S$: 790,4227, theo thực tế: 790,4220.

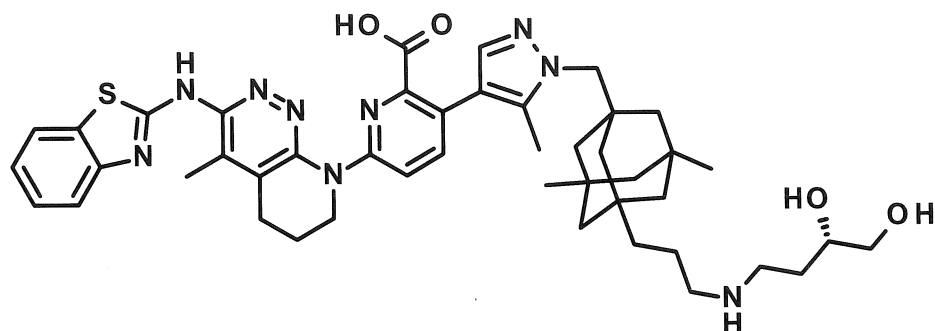
Ví dụ 171: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[3-(4-hydroxybutylamino)propyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và 4-(amino)butan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{45}H_{58}N_9O_3S$: 804,4383, theo thực tế: 804,4377.

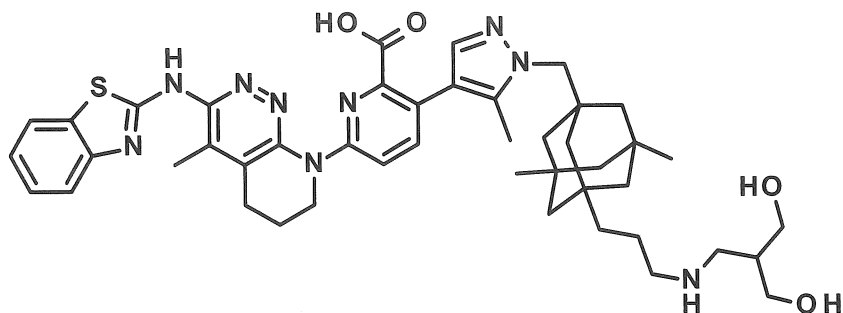
Ví dụ 172: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[3-[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]propyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và 2-[(4S)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl]ethanamin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_5S$: 820,4332, theo thực tế: 820,4328.

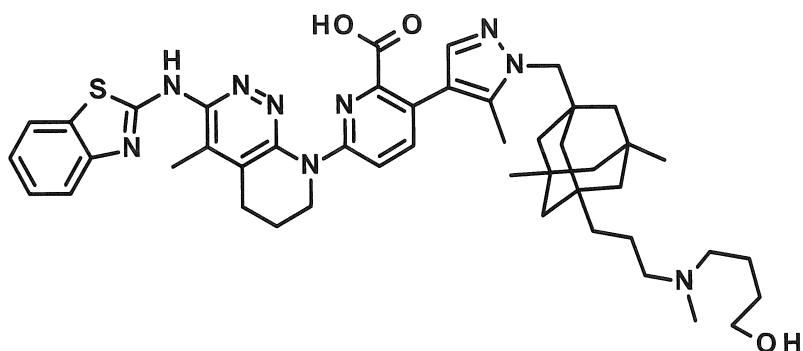
Ví dụ 173: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[3-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]propyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và 2-(aminometyl)propan-1,3-diol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_5S$: 820,4332, theo thực tế: 820,4329.

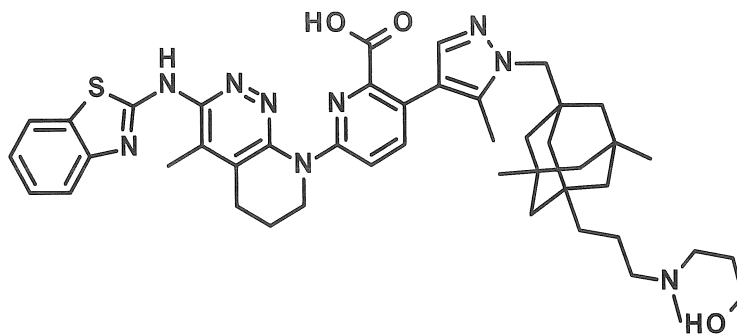
Ví dụ 174: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[3-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]propyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và 4-(metylamino)butan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{43}H_{54}N_9O_4S$: 818,4540, theo thực tế: 818,4536.

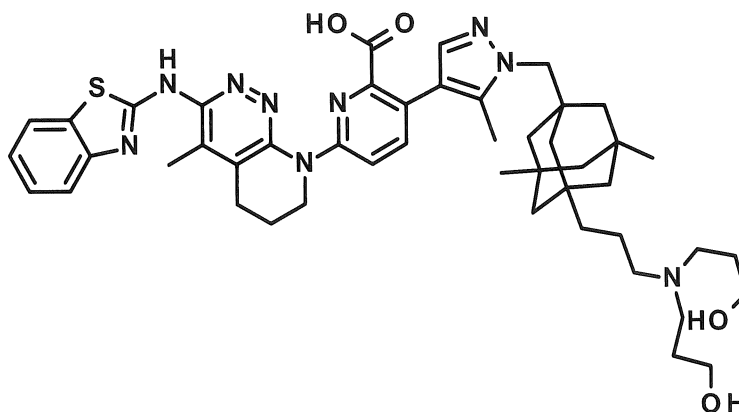
Ví dụ 175: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[3-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]propyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và 3-(methylamino)propan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{52}N_9O_4S$: 804,4383, theo thực tế: 804,4380.

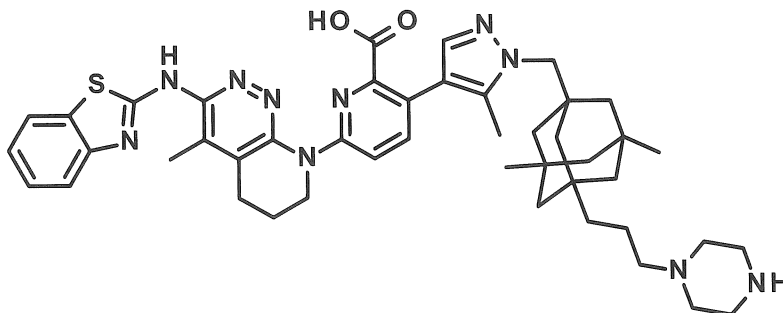
Ví dụ 176: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[3-[bis(3-hydroxypropyl)amino]propyl]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và 3-(3-hydroxypropylamino)propan-1-ol là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{56}N_9O_5S$: 848,4645, theo thực tế: 848,4645.

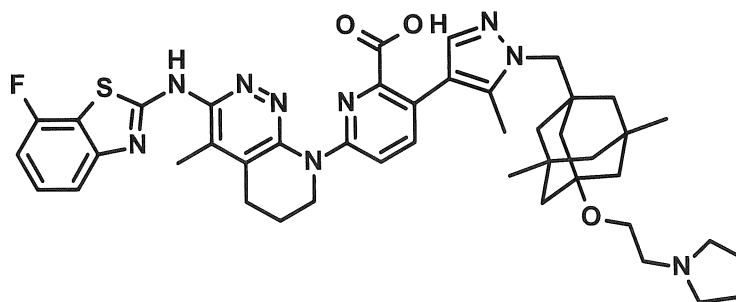
Ví dụ 177: Axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(3-piperazin-1-ylpropyl)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm của Ví dụ điều chế 13 và piperazin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{56}N_9O_5S$: 801,4387, theo thực tế: 801,4370.

Ví dụ 178: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



Bước A: metyl 6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I ở 130°C trong 2 giờ, bắt đầu từ 130 mg (0,2 mmol) sản phẩm từ Ví dụ điều chế 12, Bước C và 52 mg (1,5 đương lượng) 7-flo-1,3-benzothiazol-2-amin, thu được 139 mg (88%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,45-7,35 (br., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,46 (br., 1H), 4 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (q, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,30/1,25 (d+d, 4H), 1,18/1,12 (d+d, 4H), 1,07/1,00 (d+d, 2H), 0,87 (s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 157,1, 140,0, 137,5, 127,7, 119,3, 108,3, 62,1, 61,5, 59,0, 52,7, 50,1, 47,0, 46,0, 45,5, 43,3, 30,2, 24,3, 21,6, 12,5, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{FN}_8\text{O}_4\text{S}$: 767,3482, theo thực tế: 767,3503.

Bước B: methyl 3-[1-[[3,5-dimethyl-7-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (130 mg, 0,17 mmol) và triethylamin (0,071 mL, 3 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung p-tolylsulfonyl 4-methylbenzensulfonat (83 mg, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (54 mg, 34%).

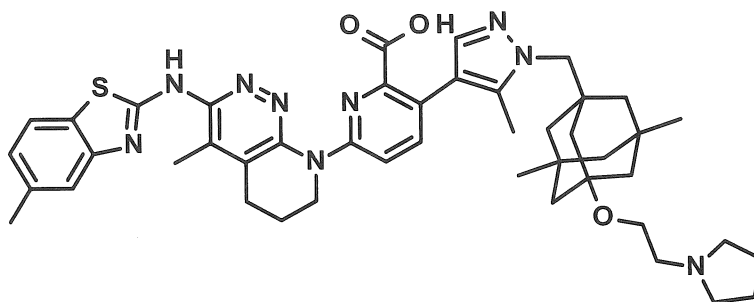
^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7,96 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,63-7,26 (br., 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (br., 1H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (br., 1H), 4,06 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,28 (s, 2H), 1,20-1,06 (m, 4H), 1,20-1,06 (m, 4H), 1,02/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmsO-d_6) δ ppm 140,0, 137,6, 130,6, 128,1, 127,6, 119,3, 108,3, 71,5, 58,9, 58,4, 52,6, 49,9, 46,6, 45,9, 45,5, 43,0, 30,1, 24,3, 21,6, 21,6, 12,5, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{FN}_8\text{O}_4\text{S}$: 921,3592, theo thực tế: 921,3567.

Bước C: Axit 3-[1-[[3,5-dimethyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic

Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B và pyrrolidin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{44}H_{53}FN_9O_3S$: 806,3976, theo thực tế: 806,3974.

Ví dụ 179: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



Bước A: metyl 3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I ở 130°C trong 1,5 giờ, bắt đầu từ 140 mg (0,22 mmol) sản phẩm từ Ví dụ điều chế 12, Bước C và 54,3 mg (1,5 đương lượng) 5-metyl-1,3-benzothiazol-2-amin, thu được 126 mg (75%) sản phẩm mong muốn.

1H NMR (500 MHz, $dmsO-d_6$) δ ppm 12,08/10,89 (brs/brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (br, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (br, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,46 (brs, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (qn, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,30/1,25 (d+d, 4H), 1,18/1,12 (d+d, 4H), 1,08/1,02 (d+d, 2H), 0,87 (s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, $dmsO-d_6$) δ ppm 139,8, 137,5, 123,6, 121,6, 119,0, 62,1, 61,5, 59,0, 52,7, 50,1, 47,0, 46,0, 45,4, 43,3, 30,2, 24,3, 21,7, 21,6, 12,6, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[M+H]^+$ được tính cho $C_{42}H_{51}N_8O_4S$: 763,3760, theo thực tế: 763,3754.

Bước B: metyl 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (119 mg, 0,16 mmol) và triethylamin (0,066 mL, 3 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung p-tolylsulfonyl 4-methylbenzensulfonat (76 mg, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (93 mg, 65%).

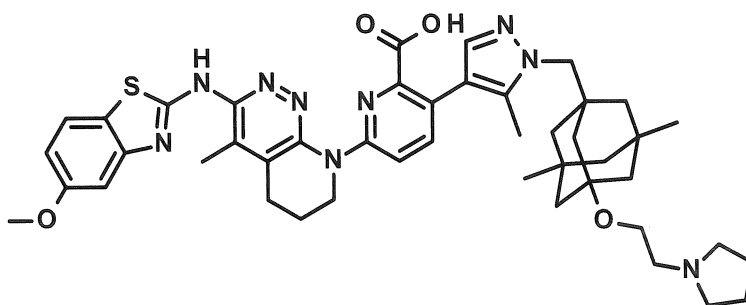
^1H NMR (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 12,17/10,83 (brs/brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,42 (br, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,07 (t, 2H), 4 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (qn, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,17/1,1 (d+d, 4H), 1,12/1,1 (d+d, 4H), 1,02/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm 139,8, 137,6, 130,6, 128,1, 123,6, 119,0, 71,5, 58,8, 58,4, 52,7, 49,9, 46,6, 45,9, 45,4, 43,0, 30,1, 24,3, 21,6, 21,6, 21,6, 12,6, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{49}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2$: 917,3842, theo thực tế: 917,3840.

Bước C: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic

Sử dụng sự thể amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B và pyrrolidin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$: 802,4227, theo thực tế: 802,4220.

Ví dụ 180: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



Bước A: methyl 3-[1-[[3-(2-hydroxyetoxy)-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylat

Sử dụng quy trình chung Buchwald I ở 130°C trong 2,5 giờ, bắt đầu từ 140 mg (0,22 mmol) sản phẩm từ Ví dụ điều chế 12, Bước C và 60 mg (1,5 đương lượng) 5-methyl-1,3-benzothiazol-2-amin, thu được 129 mg (75%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (br., 1H), 7,38 (s, 1H), 7,02 (br., 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,46 (br., 1H), 4,00 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,30/1,25 (d+d, 4H), 1,18/1,12 (d+d, 4H), 1,08/1 (d+d, 2H), 0,87 (s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 139,8, 137,5, 122,6, 119,0, 110,5, 62,1, 61,5, 58,9, 55,8, 52,6, 50,1, 47,0, 46,0, 45,4, 43,3, 30,2, 24,3, 21,7, 12,6, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho C₄₂H₅₁N₈O₅S: 779,3703, theo thực tế: 779,3687.

Bước B: methyl 3-[1-[[3,5-dimethyl-7-[2-(p-tolylsulfonyloxy)etoxy]-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylat

Sản phẩm từ Bước A (122 mg, 0,16 mmol) và triethylamin (0,066 mL, 3 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung p-tolylsulfonyl 4-methylbenzensulfonat (77 mg, 1,5 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, DCM và EtOAc làm các chất rửa giải) thu được sản phẩm mong muốn (79 mg, 54%).

^1H NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 12,17/10,83 (brs/brs, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (brd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,02 (br, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,99 (qn, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,17/1,1 (d+d, 4H), 1,12/1,10 (d+d, 4H), 1,02/0,97 (d+d, 2H), 0,84 (s, 6H); ^{13}C NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 139,9, 137,6, 130,6, 128,1, 119,0, 110,6, 71,5, 58,8, 58,4, 55,9, 52,6, 49,9, 46,6, 45,9, 45,8, 43,0, 30,1, 24,3, 21,6, 21,6, 12,7, 10,9; HRMS-ESI (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ được tính cho C₄₉H₅₇N₈O₇S₂: 933,3792, theo thực tế: 933,3794.

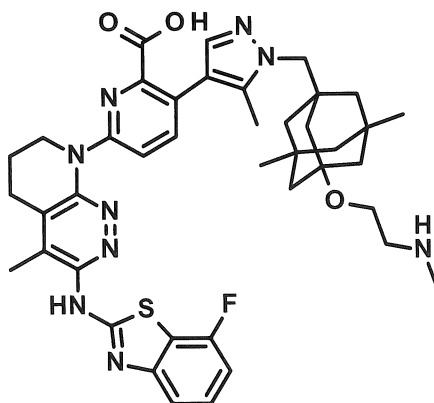
Bước C: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxi-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic

Sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ sản phẩm từ Bước B và pyrrolidin là amin thích hợp, thu được sản phẩm mong muốn.

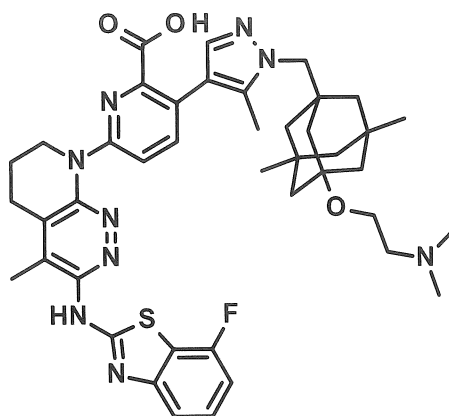
HRMS-ESI (m/z): [M+H]⁺ được tính cho C₄₅H₅₇N₉O₄S: 818,4176, theo thực tế: 818,4172.

Các hợp chất của các Ví dụ 181-219 sau đây được tổng hợp bằng cách sử dụng sự thế amin và quy trình chung thủy phân bắt đầu từ một trong số các sản phẩm của Ví dụ điều chế 12, 13, 14 hoặc các chất tương tự dẫn xuất benzothiazol và amin thích hợp.

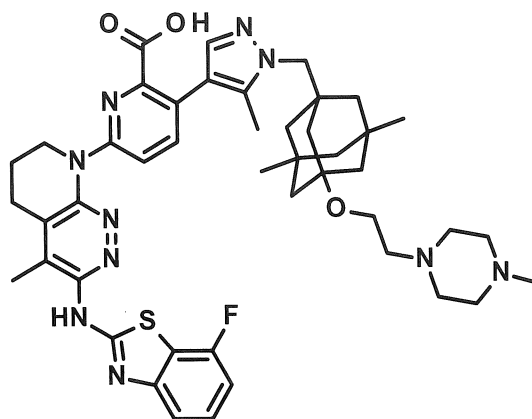
Ví dụ 181: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(metylamino)etoxi]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



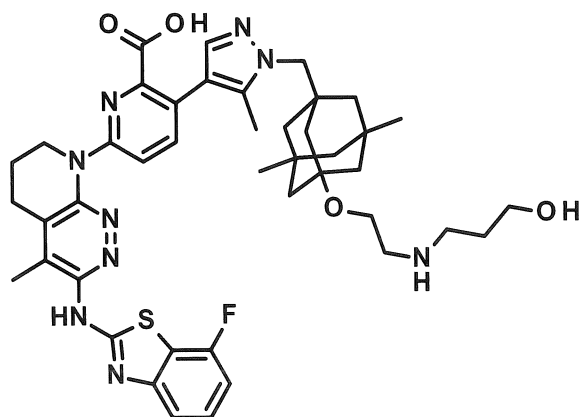
Ví dụ 182: Axit 3-[1-[[3-[2-(dimetylamino)etoxi]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



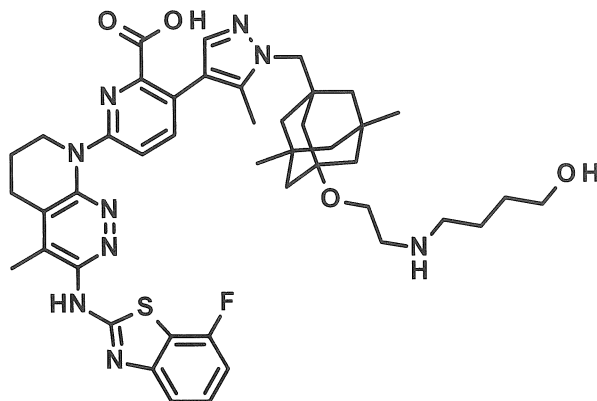
Ví dụ 183: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(4-metyl piperazin-1-yl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



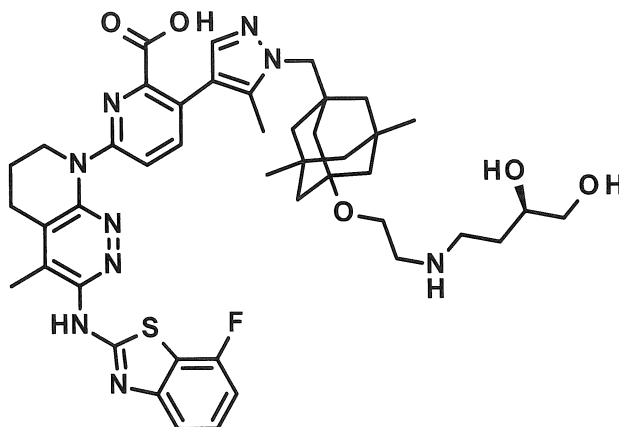
Ví dụ 184: Axit 6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



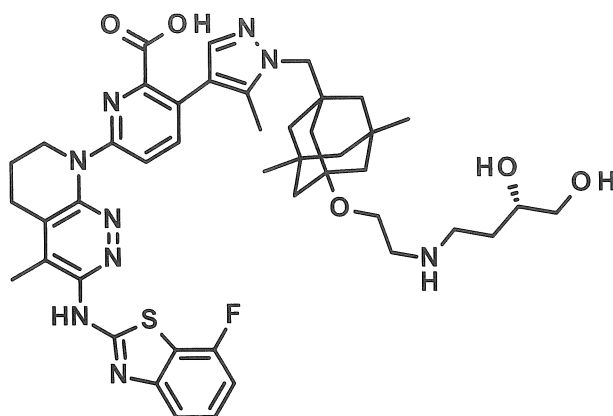
Ví dụ 185: Axit 6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



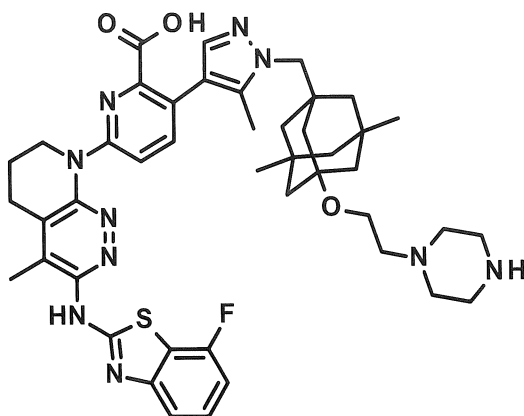
Ví dụ 186: Axit 3-[1-[[3-[2-[[3-(R)-3,4-dihydroxybutyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



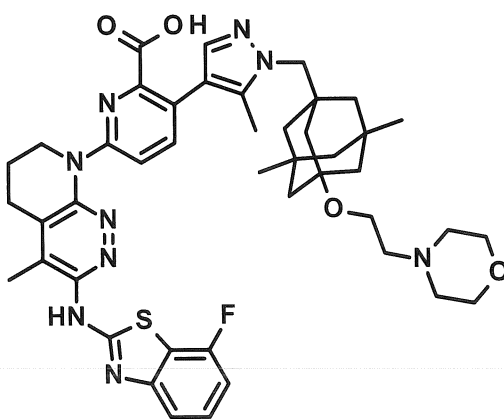
Ví dụ 187: Axit 3-[1-[[3-[2-[[3-(S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



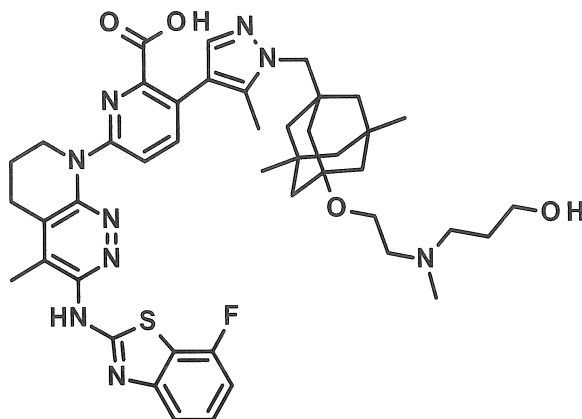
Ví dụ 188: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-piperazin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



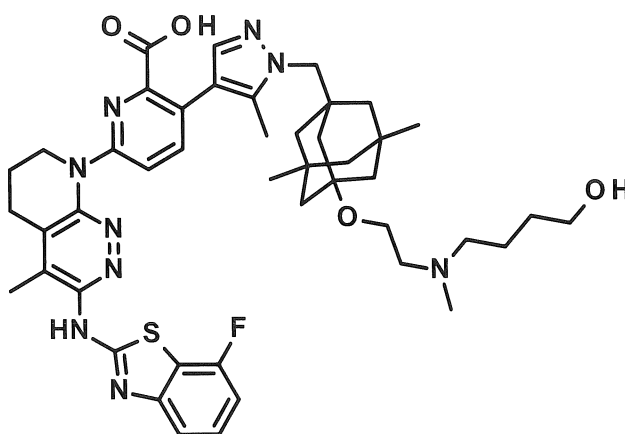
Ví dụ 189: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-morpholinoethoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



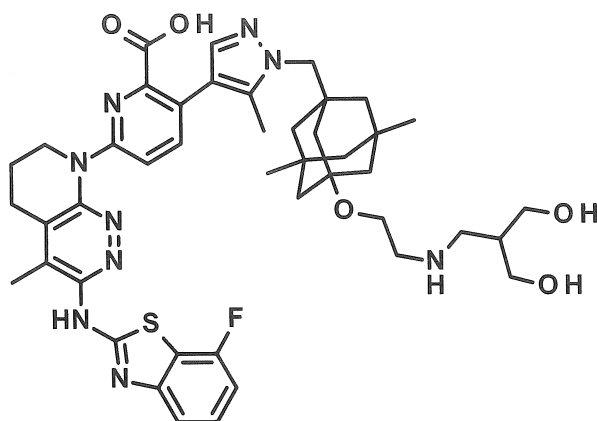
Ví dụ 190: Axit 6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



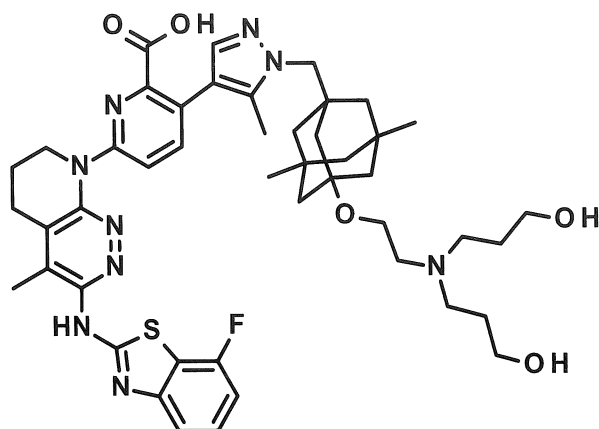
Ví dụ 191: Axit 6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



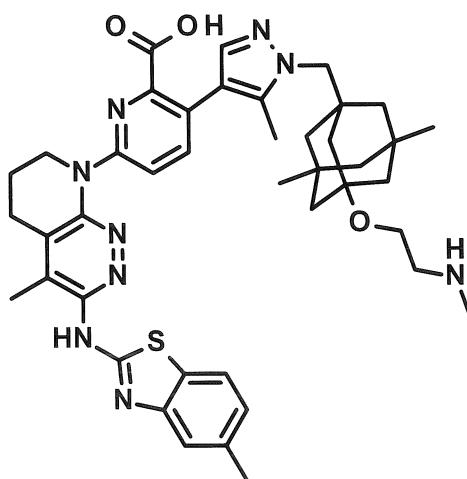
Ví dụ 192: Axit 6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic



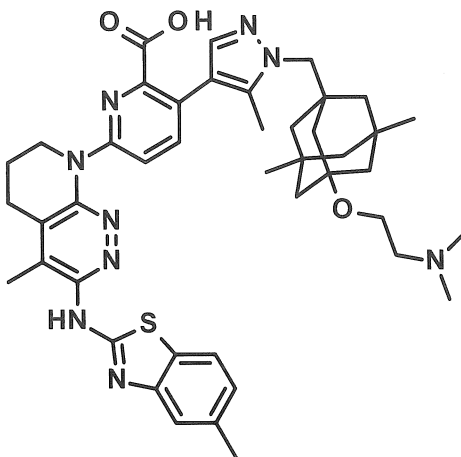
Ví dụ 193: Axit 3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(7-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



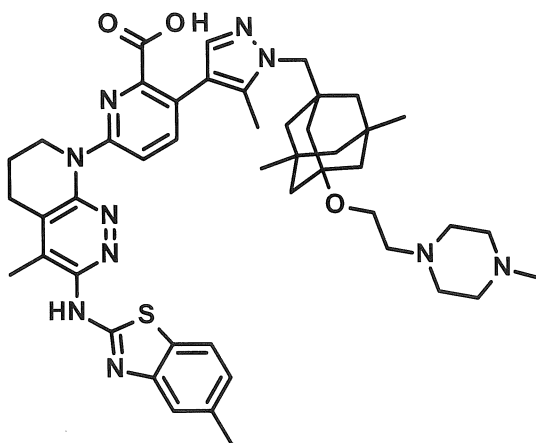
Ví dụ 194: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(metyl-amino)ethoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



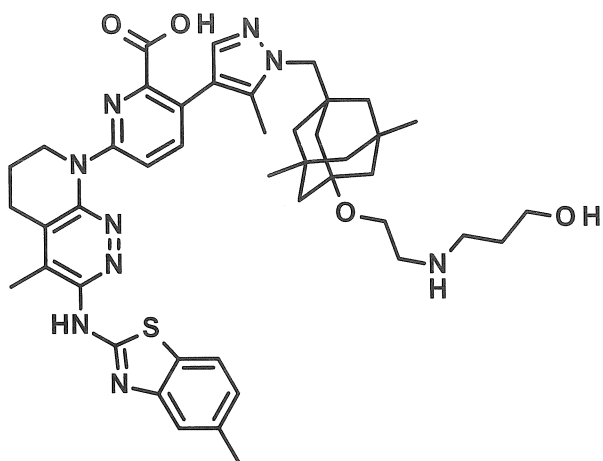
Ví dụ 195: Axit 3-[1-[[3-[2-(dimethylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



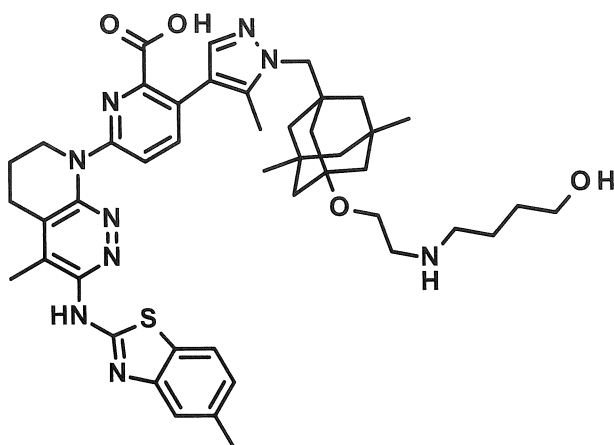
Ví dụ 196: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



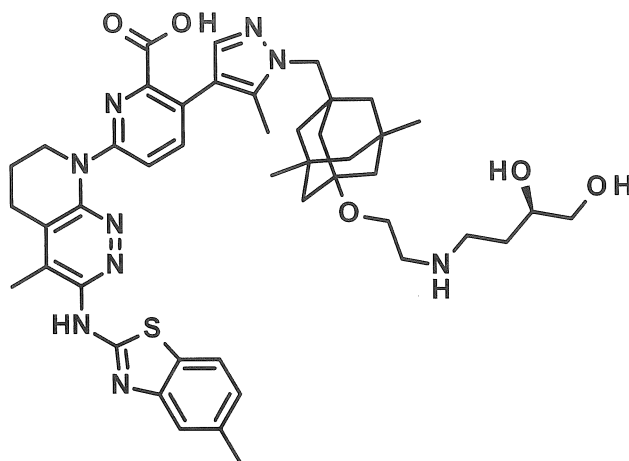
Ví dụ 197: Axit 3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



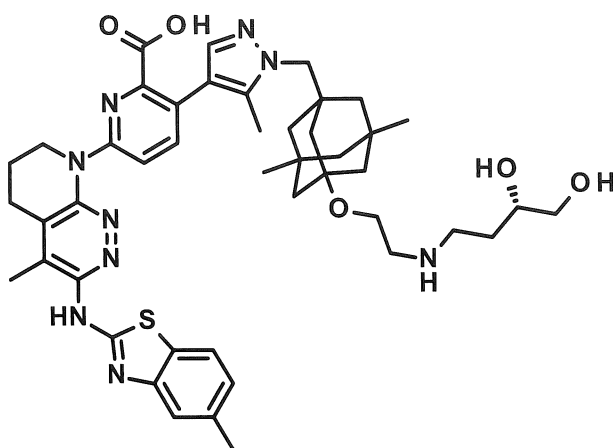
Ví dụ 198: Axit 3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



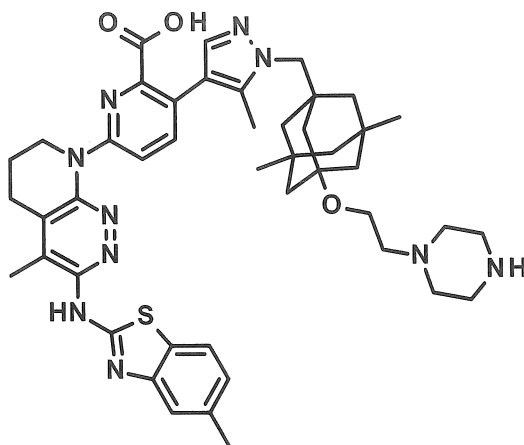
Ví dụ 199: Axit 3-[1-[[3-[2-[(3R)-3,4-dihydroxybutyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



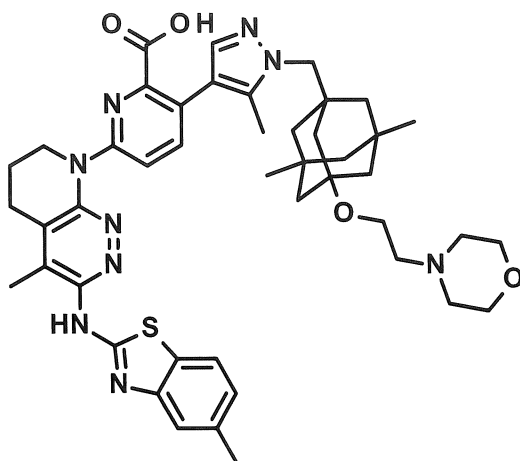
Ví dụ 200: Axit 3-[1-[[3-[2-[[[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



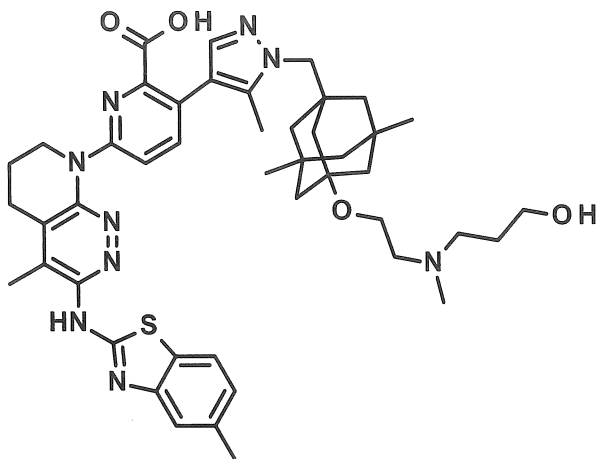
Ví dụ 201: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-piperazin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



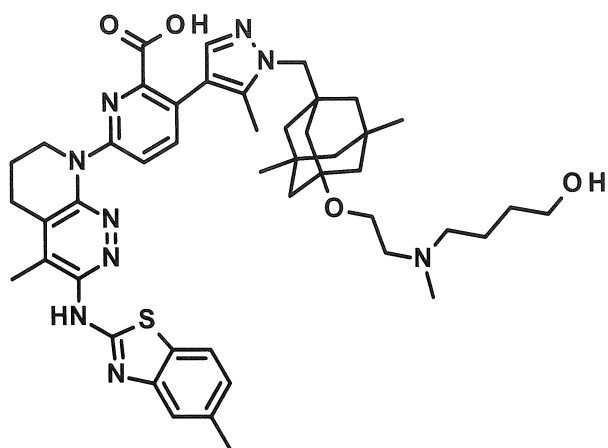
Ví dụ 202: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-morpholinoetoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



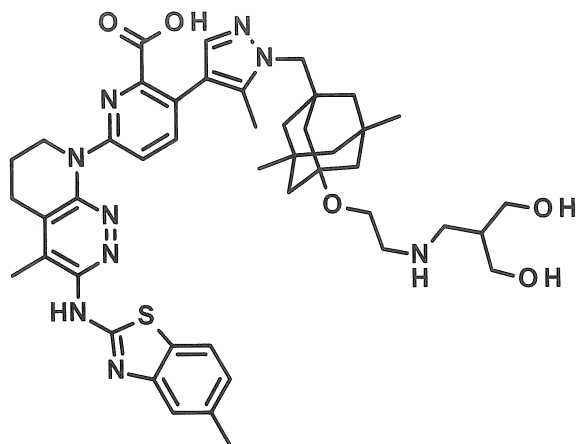
Ví dụ 203: Axit 3-[1-[[3-[2-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



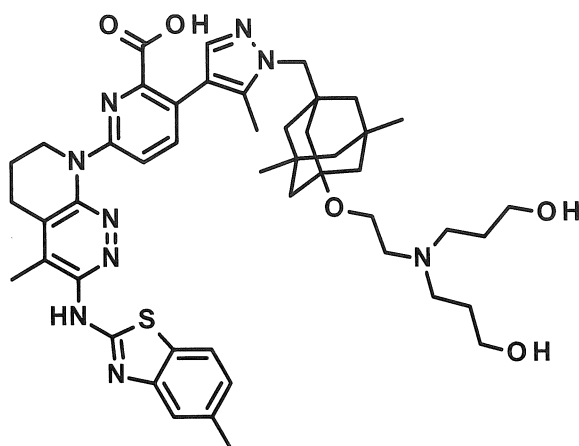
Ví dụ 204: Axit 3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



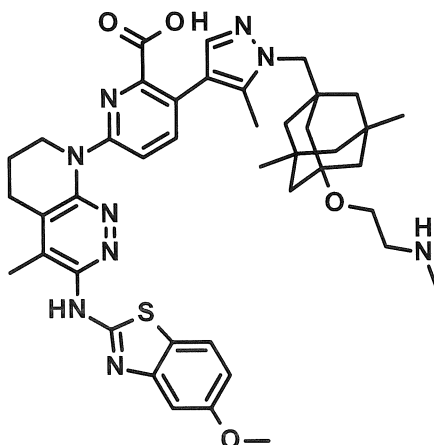
Ví dụ 205: Axit 3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-metyl-3-[(5-metyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



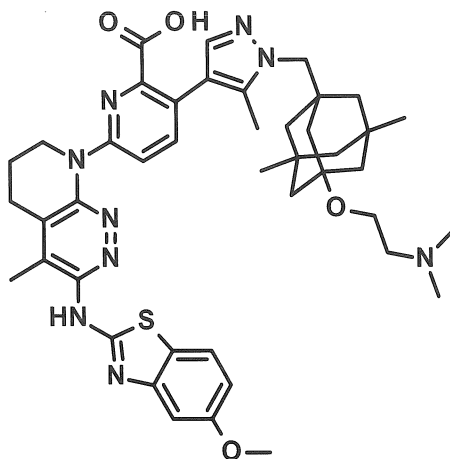
Ví dụ 206: Axit 3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[4-methyl-3-[(5-methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



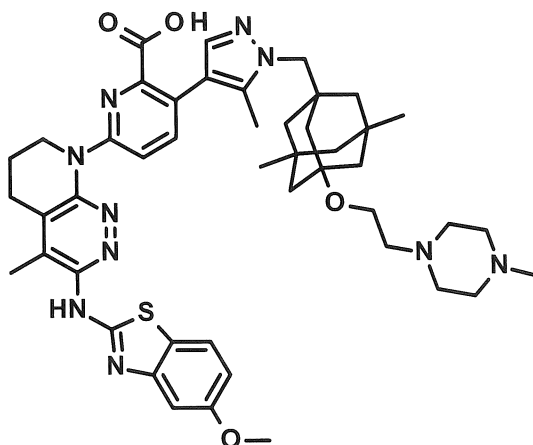
Ví dụ 207: Axit 3-[1-[[3,5-dimethyl-7-[2-(methylamino)ethoxy]-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



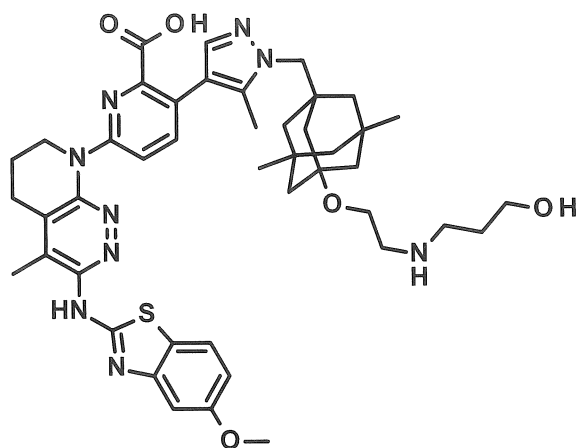
Ví dụ 208: Axit 3-[1-[[3-[2-(dimethylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



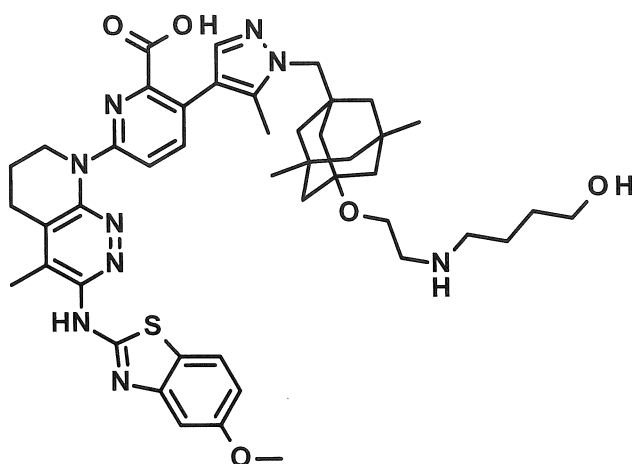
Ví dụ 209: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



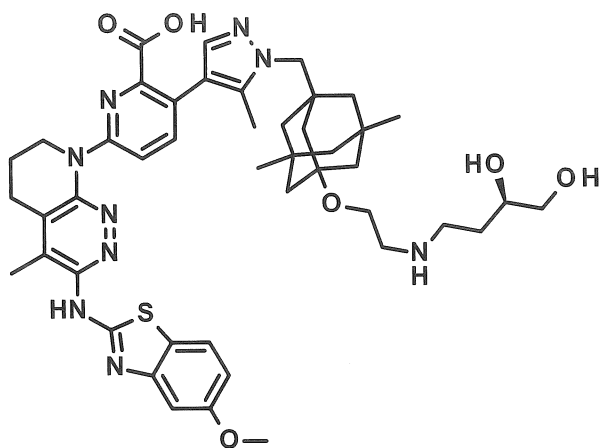
Ví dụ 210: Axit 3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



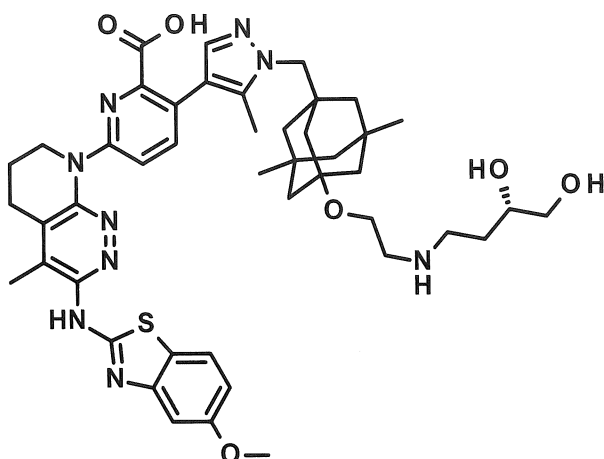
Ví dụ 211: Axit 3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)ethoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



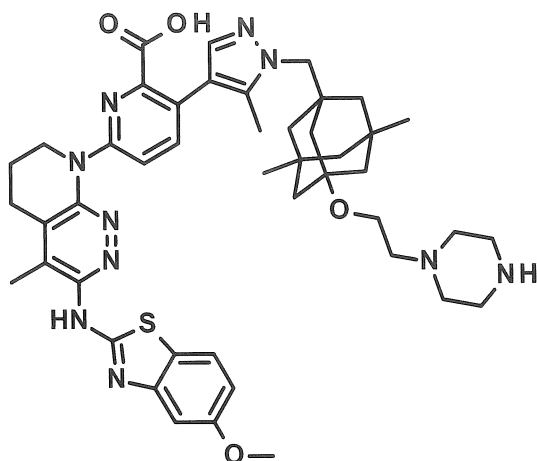
Ví dụ 212: Axit 3-[1-[[3-[2-[[3-(3R)-3,4-dihydroxybutyl]amino]ethoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



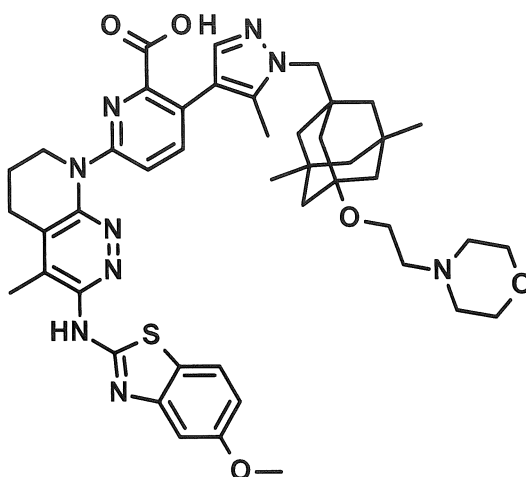
Ví dụ 213: Axit 3-[1-[[3-[2-[[[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxý-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



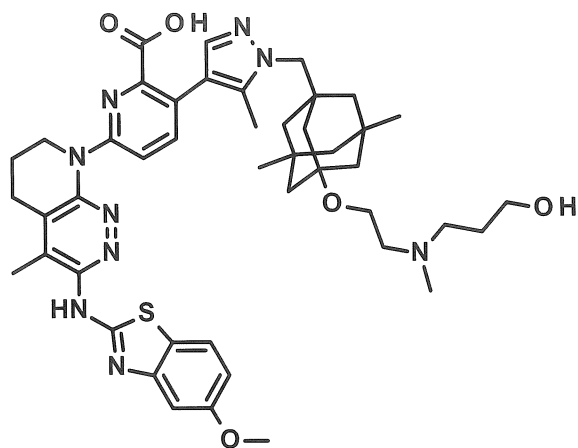
Ví dụ 214: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-piperazin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxý-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



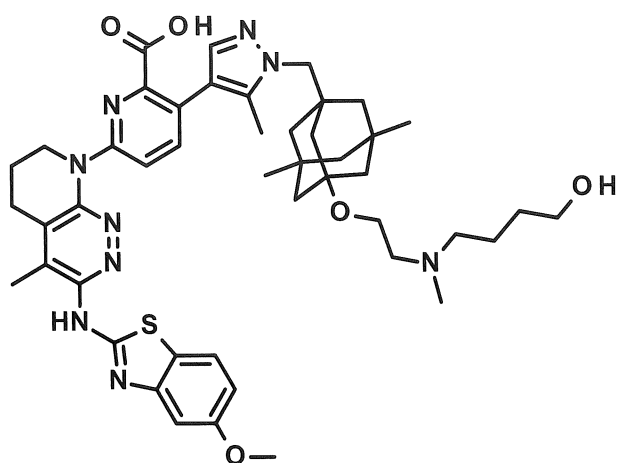
Ví dụ 215: Axit 3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-morpholinoetoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



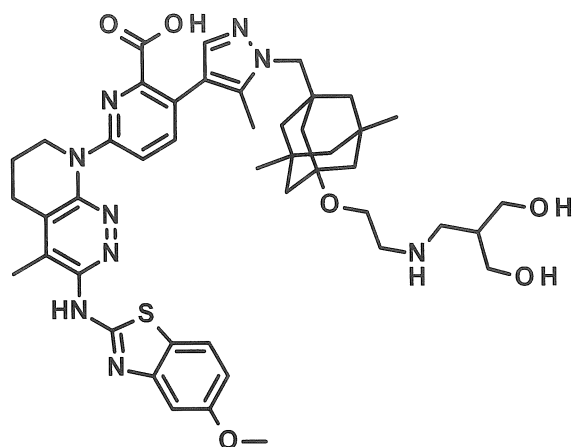
Ví dụ 216: Axit 3-[1-[[3-[2-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



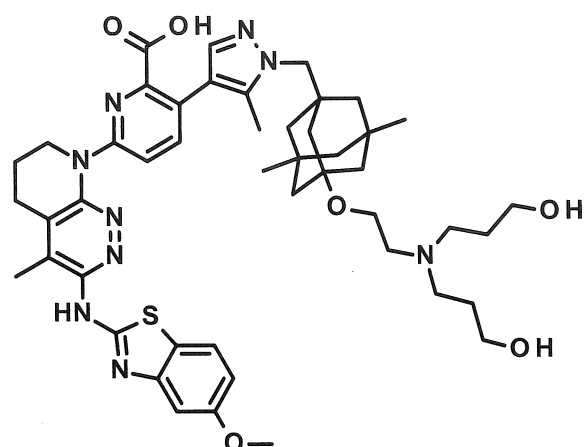
Ví dụ 217: Axit 3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



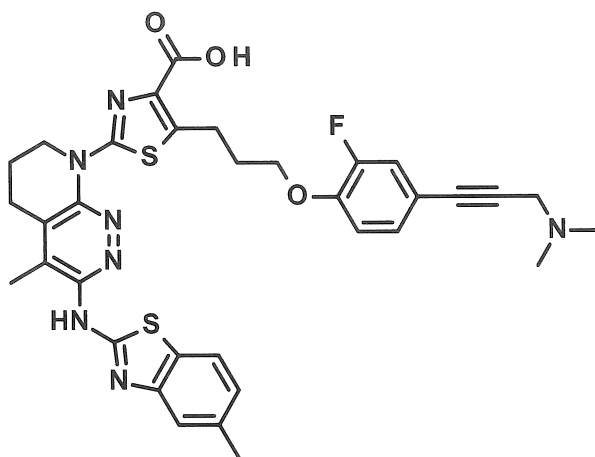
Ví dụ 218: Axit 3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



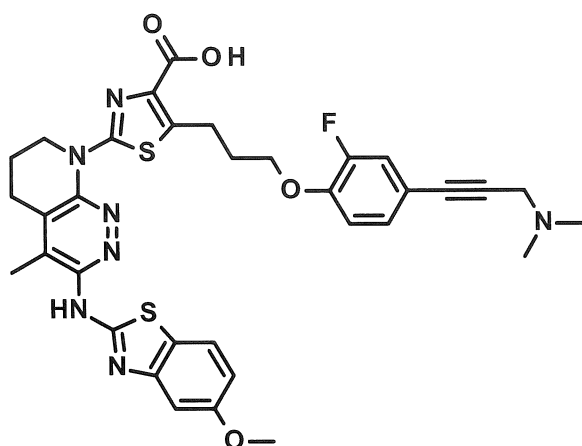
Ví dụ 219: Axit 3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]ethoxy]-5,7-dimethyl-1-adamantyl]methyl]-5-methyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-[(5-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic



Ví dụ 220: Axit 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[4-methyl-3-[(5-methyl-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic



Ví dụ 221: Axit 5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-fluorophenoxy]propyl]-2-[3-[(5-methoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]thiazol-4-carboxylic



Nghiên cứu được lý học

Ví dụ A: Số liệu phân tích sự phân cực huỳnh quang

Sự phân cực huỳnh quang đo sự quay của các loại phát huỳnh quang trong dung dịch, phân tử càng lớn thì sự phát xạ huỳnh quang được phân cực càng nhiều.

PUMA huỳnh quang (số đăng ký sơ cấp UniProtKB® Q9BXH1 – SEQ ID:01) dựa vào mẫu dò Floresxein-betaAla-Ahx-AREIGAQLRRMADDLNAQY-OH từ các peptit sinh học liên kết với GST(1–218)–(FACTOR_XA)–hsBCLXL(2–209) có trình tự axit amin (SEQ ID:02):

[MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEF

PNLPYYIDGDVKL TQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYG
 VSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYD
 ALDVVL YMDPMCLDAFPKL VCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQAT
 FGGGDHPPKSDLIEGRGIPEFEFSQSNREL VVDFLSYKLSQKGYSWSQFSDVEE
 NRTEAPEGTESEMETPSAINGNPSWHLADSPA VNGATGHSSSLDAREVIPMAA
 VKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNW
 GRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAWMATYLNHDHLEPWIQENGWW
 DTFVELYGNNAAESRKGQER] (số đăng ký sơ cấp GST UniProtKB® P08515 và
 số đăng ký sơ cấp BCLXL UniProtKB® Q07817-1), dẫn đến sự tăng tính dị hướng. Nếu
 hợp chất được bổ sung mà liên kết cạnh tranh với cùng vị trí như mẫu dò, nhờ đó giải
 phóng nó, tính dị hướng giảm do lượng mẫu dò tự do tăng.

Sự pha loãng theo dãy 11 điểm của mỗi hợp chất được điều chế trong DMSO, các điều kiện đệm cuối là axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetsulfonic 10 mM [HEPES], 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4 và 5% DMSO. Nồng độ protein cuối trong phân tích này là 20 nM với mẫu dò huỳnh quang có mặt ở 10 nM. Các thí nghiệm được ủ trong 2 giờ ở 23°C trước khi sự phân cực huỳnh quang được đo trên máy đọc đĩa Biotek SynergyNeo (sự kích thích 485nm, sự phát xạ 525nm, phép đọc song song và vuông góc). Các đường cong đáp ứng liều được lập biểu đồ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng mô hình logistic 4 tham số (Mô hình đáp ứng liều xichma) và các nồng độ ức chế mà thu được 50% sự tăng ở cường độ huỳnh quang được xác định (IC_{50}). Các giá trị K_i được xác định từ các giá trị IC_{50} theo Cer *et al*, *Nucleic Acids Res*, 2009, Jul 1;37(WebServer issue): W441-W445.

Các kết quả được tổng hợp trong Bảng 1. Chúng thể hiện rằng các hợp chất theo sáng chế ức chế sự tương tác giữa protein Bcl-xL và peptit huỳnh quang được mô tả trước đó ở đây.

Bảng 1

Ví dụ	K_i (M)	5	$> 1E-05$	10	$2,1E-07$
1	$3,7E-05$	6	$> 1E-05$	11	$9,2E-09$
2	$> 1E-05$	7	$9,9E-06$	12	$3,0E-08$
3	$3,6E-05$	8	$1,1E-06$	13	$9,2E-09$
4	$> 1E-05$	9	$1,3E-08$	14	$5,5E-09$

15	2,3E-09
16	1,2E-07
17	2,0E-09
18	5,0E-06
19	3,3E-06
20	8,5E-08
21	1,6E-06

22	3,0E-09
23	1,1E-09
24	< 1E-09
25	1,2E-07
26	1,5E-05
27	< 1E-09
28	1,4E-08

29	9,6E-09
30	< 1E-09
31	< 1E-09
32	< 1E-09
33	5,5E-09
35	< 1E-09
36	< 1E-09

Ví dụ B: Số liệu phân tích dừng

Phân tích dừng huỳnh quang đo sự thay đổi ở cường độ huỳnh quang của protein BCL-xL được đánh dấu Cy5 đầu cùng C, His-His-(EK)-hsBCLXL(2-197)[N197C] (số
5 đăng ký sơ cấp UniProtKB® Q07817-1) có trình tự axit amin (SEQ ID:03):

[MHGHHHHHHGATGSTAGSGTAGSGASTGGTGATHHHHHHHHDDDD
KSPMGSQSNREL VVDFLSYKLSQKGYWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPS
AINGNPSWHLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRY
RRAFSDLTSQLHITPGTAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVES
10 VDKEMQVLVSRIAAWMATYLNHLEPWIQENGGWDTFVELYG] mà được liên
kết ở vùng đầu cùng C với axit amin X mà tương ứng với xystein được đánh dấu trên
lưu huỳnh với Sulfo-Xyanin5 từ Lumiprobe GmbH số lô 13380, sau sự liên kết của
peptit được đánh dấu ở đầu cùng C thu được từ PUMA (số đăng ký sơ cấp UniProtKB®
Q9BXH1) có trình tự axit amin (SEQ ID:04): [QWAREIGAQLRRMADDLNAQY] mà
15 được liên kết ở vùng đầu cùng C với axit amin X' trong đó X' là xystein được đánh dấu
trên lưu huỳnh với TQ5WS từ AAT Bioquest số lô 2079.

Bổ sung hợp chất mà liên kết cạnh tranh với cùng vị trí là peptit sẽ dẫn đến sự
tăng cường độ huỳnh quang của protein do sự dịch chuyển của chất làm dừng huỳnh
quang.

20 Sự pha loãng theo dãy 11 điểm của mỗi hợp chất được điều chế trong DMSO,
các điều kiện đệm cuối là axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetsulfonic 10 mM
[HEPES], 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, pH 7,4 và 5% DMSO. Nồng độ protein cuối
cùng trong phân tích là 1 nM với peptit có mặt ở 400 nM. Các thí nghiệm được ủ trong
2 giờ ở 23°C trước khi cường độ huỳnh quang được đo trên máy đọc đĩa Biotek

SynergyNeo (Sự kích thích 620nm, sự phát xạ 680nm). Các đường cong đáp ứng liều được lập biểu đồ bằng phần mềm XL-Fit sử dụng mô hình logistic 4 tham số (Mô hình đáp ứng liều xichma) và các nồng độ ức chế mà thu được 50% sự tăng ở cường độ huỳnh quang được xác định (IC_{50}). Các giá trị K_I được xác định từ các giá trị IC_{50} theo Cer *et*

5 *al, Nucleic Acids Res*, 2009, Jul 1;37(WebServer issue): W441-W445.

Các kết quả được tổng hợp trong Bảng 2.

Bảng 2

Ví dụ	K_I (M)	59	2,3E-11	93	2,4E-12
22	2,5E-11	60	8,9E-12	94	1,5E-12
23	5,1E-11	61	3,3E-11	95	5,6E-12
24	8,0E-12	62	3,4E-12	96	2,2E-12
27	8,5E-12	63	8,1E-11	102	4,5E-12
30	3,6E-12	64	5,2E-12	125	6,7E-12
31	8,2E-12	65	5,0E-12	126	6,7E-11
32	4,6E-12	66	1,2E-11	127	2,1E-12
33	1,4E-09	67	3,2E-12	128	1,8E-12
34	1,9E-12	68	3,8E-12	129	4,7E-12
35	7,7E-12	69	3,7E-12	130	2,3E-12
36	1,7E-12	70	1,7E-11	131	4,5E-12
37	7,7E-12	71	4,5E-12	132	2,0E-12
38	2,9E-12	72	8,0E-11	133	2,1E-12
39	9,8E-12	73	2,5E-12	134	2,8E-12
40	5,7E-11	74	1,0E-11	135	1,8E-12
41	2,5E-12	75	3,3E-12	136	1,4E-12
42	2,8E-12	76	1,8E-12	137	9,9E-13
43	3,1E-12	77	1,7E-10	138	7,1E-13
44	1,5E-12	78	2,3E-11	139	2,0E-11
45	4,9E-12	79	5,2E-12	140	3,2E-12
46	1,5E-11	80	6,5E-12	141	8,5E-12
47	8,9E-12	81	1,5E-11	142	2,6E-12
48	1,6E-12	82	2,3E-11	143	1,4E-12
49	6,4E-11	83	2,6E-11	144	1,4E-12
50	7,1E-11	84	5,3E-11	145	1,8E-12
51	1,2E-11	85	4,4E-11	146	3,2E-12
52	1,3E-12	86	1,9E-11	147	4,6E-12
53	6,6E-12	87	4,4E-11	148	5,9E-12
54	1,2E-12	88	1,0E-11	149	3,7E-12
55	9,2E-12	89	2,8E-12	150	1,5E-12
56	4,9E-11	90	2,2E-12	151	1,5E-12
57	3,0E-12	91	5,7E-12	152	1,7E-12
58	4,8E-12	92	1,7E-12	153	1,2E-12

154	#N/A
155	#N/A
156	#N/A
157	#N/A
158	#N/A
159	#N/A
160	#N/A
161	#N/A
162	#N/A

163	#N/A
164	#N/A
165	#N/A
166	2,7E-12
167	1,9E-12
168	2,9E-12
169	#N/A
170	2,7E-12
171	#N/A

172	2,0E-12
173	#N/A
174	#N/A
175	#N/A
176	#N/A
177	#N/A
178	2,2E-12
179	2,9E-12
180	1,2E-12

Các kết quả của các Bảng 1 và 2 chỉ ra hầu hết các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế tiềm năng của protein Bcl-xL.

Ví dụ C: Hiệu quả của các chất ức chế bcl-xl ở khả năng sống của tế bào molt-4 hoặc h146 sử dụng phân tích mtt

Phân tích đo màu MTT dựa vào sự giảm muối tetrazolium ở tỉ thể bởi tế bào sống. Số lượng tế bào sống được tỉ lệ với sự sản sinh muối formazan, mà có thể được đọc bằng phép đo phổ sáng ở 540 nm.

Các tế bào MOLT-4 và H146 được mua từ ATCC và được nuôi cấy trong RPMI 1640 được bổ sung huyết thanh thai bò được bất hoạt bằng nhiệt 10%, penicillin (100 IU/ml), streptomycin (100 µg/ml) và L-glutamin (2 mM). Các tế bào được ủ ở 37°C trong khí quyển được làm ẩm chứa 5% CO₂. Các tế bào được cấy trong các đĩa 96 vi giếng (150µL mỗi giếng) và được tiếp xúc với các hợp chất trong 48 giờ (pha loãng theo bậc 3,16 lần; 9 nồng độ mỗi hợp chất, ba lần lặp). Ở cuối thời gian ủ, 15µL dung dịch MTT (5mg/ml) được bổ sung trên mỗi giếng và các tế bào được ủ trong thêm 4 giờ. Sau đó, 100µL của 10% natri Dodexyl sulfat (SDS)/HCl 10mM được bổ sung trên mỗi giếng và đĩa được ủ qua đêm, trước khi đo cường độ quang ở 540 nm. IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng sự làm khít đường cong bốn tham số chuẩn. IC₅₀ được xác định là nồng độ hợp chất mà tại đó tín hiệu MTT được giảm đến 50% của nó được đo đối với đối chứng. Các kết quả là trung bình của ít nhất 2 thí nghiệm độc lập và được trình bày trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Ví dụ	H146 IC ₅₀ (M)	MOLT-4 IC ₅₀ (M)
9	2,34E-06	#N/A
10	>1,5E-05	>1,5E-05
11	6,36E-06	2,43E-06
13	7,9E-07	1,26E-07
14	3,08E-06	4,53E-07
15	2,6E-06	1,05E-06
17	3,93E-07	1,28E-07
20	3,1E-06	1,62E-07
21	>1,5E-05	4,23E-06
22	1,27E-08	3,42E-09
23	2,77E-09	9,48E-10
24	3,27E-08	4,85E-09
26	>1,5E-05	>=1,34E-05
27	6,53E-09	1,46E-09
28	3,14E-06	8,80E-07
30	6,55E-09	7,75E-10
31	8,82E-08	1,48E-08
32	#N/A	9,87E-10
35	6,28E-08	3,02E-08
36	5,51E-09	#N/A
37	1,02E-08	4,61E-09
38	2,21E-08	5,94E-08
39	3,36E-08	3,71E-08
40	2,08E-08	8,16E-09
41	3,67E-09	3,6E-10
42	3,02E-09	3,27E-10
43	1,17E-08	1,71E-09
44	1,07E-08	4,04E-09
45	1,06E-08	5,51E-10
46	1,11E-08	1,2E-09
47	7,31E-09	9,57E-10
48	2,25E-09	3,09E-10
49	3,34E-08	2,13E-09
50	8,77E-08	3,71E-09
51	9,6E-09	2,54E-09

52	1,07E-08	2,42E-09
53	1,49E-08	9,74E-09
54	5,95E-07	4,72E-08
55	5,65E-09	9,49E-10
56	1,29E-08	1,46E-09
57	5,54E-09	5,92E-10
58	6,65E-09	8,17E-10
59	1,73E-08	3,36E-09
60	8,86E-09	2,75E-09
61	1,2E-07	1,22E-07
62	6,9E-08	2,02E-08
63	2,02E-08	#N/A
64	1,18E-08	3,05E-08
65	3,98E-09	2,66E-08
66	8,22E-09	2,01E-09
67	1,46E-08	7,4E-09
68	1,04E-08	2,91E-09
69	#N/A	4,11E-09
70	1,69E-08	3,08E-09
71	9,3E-09	2,11E-09
72	#N/A	1,39E-08
73	1,47E-08	6,54E-09
75	#N/A	9,78E-09
76	#N/A	7,4E-10
77	#N/A	2,26E-07
78	#N/A	2,46E-09
79	#N/A	1,01E-09
80	#N/A	5,75E-10
81	#N/A	1,75E-10
82	#N/A	1,21E-09
83	#N/A	5,73E-10
84	#N/A	1,83E-09
85	#N/A	4,16E-10
86	#N/A	1,5E-09
88	#N/A	1,81E-10
89	#N/A	5,7E-10
90	#N/A	4,6E-10
91	#N/A	3,59E-10

Các số lượng này chỉ ra rằng phần lớn các hợp chất này hoạt động trong tế bào và có thể cảm ứng sự giảm phụ thuộc liều khả năng sống của các dòng tế bào H146 và Molt-4.

Ví dụ	MOLT-4 IC ₅₀ (M)
92	4,58E-09
93	1,42E-08
94	6,16E-10
95	2,05E-10
96	8,27E-09
102	2,68E-10
125	9,53E-09
126	5,33E-08
127	1,37E-10
128	2,84E-10
129	3,11E-09
130	1,94E-09
131	2,75E-10
132	1,32E-09
133	1,68E-09
134	1,57E-09

Ví dụ	MOLT-4 IC ₅₀ (M)
135	3,05E-09
136	1,25E-09
137	5,78E-09
138	1,01E-09
139	9,95E-10
140	2,85E-09
141	9,8E-11
142	5,13E-11
143	5,46E-11
144	1,32E-08
145	2,65E-10
146	2,47E-10
147	8,52E-10
148	2,77E-10
149	9,82E-10
150	2,19E-10

Ví dụ	MOLT-4 IC ₅₀ (M)
151	8,24E-11
152	#N/A
153	2,29E-10
154	4,49E-10
155	5,43E-10
160	>1,0E-07
166	4,29E-10
167	5,32E-11
168	2,91E-10
170	7,87E-10
172	3,25E-09
178	6,41E-10
179	9,16E-11
180	1,3E-10

5

Ví dụ D: Nghiên cứu động lực học của thuốc và sự thuyên giảm khối u

Các tác dụng trị liệu *in vivo* và động lực học của các phân tử nhỏ hướng đích Bcl-xL được xác định mô hình nguyên bào lympho cấp tính tế bào MOLT-4 T (T-ALL) sau khi sử dụng trong tĩnh mạch (IV) hoặc đường miệng (PO).

Vật liệu và phương pháp

Các tế bào MOLT-4 (số ATCC là CRL-1582) được nuôi cấy trong RPMI được bổ sung 10% FBS. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong 50% matrigel (BD Biosciences) và 0,1 mL chứa 5×10^6 tế bào được cấy dưới da lên trên sườn phải của chuột nhắt cái NOD SCID (Charles River). Đối với các nghiên cứu hiệu quả, khi các khối u

chạm đến thể tích thích hợp, chuột được ngẫu nhiên hóa (7 con mỗi nhóm) sử dụng phần mềm phân tích thống kê Easy. Tá được lỏng đối chứng (HPBCD/HCl) hoặc Ví dụ 24 (2,5, 5 hoặc 7,5 mg/kg) được tiêm IV (hai lần mỗi tuần trong 3 tuần - Q3D6). Khối lượng cơ thể chuột được theo dõi ba lần một tuần và kích thước khối u được đo sử dụng thước kẹp điện tử. Thể tích khối u được ước tính bằng cách đo đường kính khối u tối thiểu và tối đa bằng công thức: (đường kính tối thiểu)²(đường kính tối đa)/2. Ngày cuối cùng với ít nhất một nửa số con vật đối chứng vẫn có mặt trong nghiên cứu (ngày 31), sự ức chế sinh trưởng khối u được tính toán sử dụng công thức:

$$\left(1 - \frac{\text{Trung vị (TV tại Dx ở nhóm điều trị)}}{\text{Trung vị (TV tại Dx ở nhóm Đối chứng)}}\right) \times 100$$

Sự đáp ứng được đánh giá như sau: CR (Đáp ứng hoàn toàn) nếu kích thước khối u là $\leq 25\text{mm}^3$ trong ít nhất ba phép đo liên tục, PR (Đáp ứng một phần) nếu kích thước khối u được bao gồm giữa 25mm^3 và một nửa của kích thước ban đầu trong ít nhất ba phép đo liên tiếp. Chuột được cho chết ở phép đo đầu tiên mà thể tích khối u của nó quá 2000mm^3 hoặc ở các dấu hiệu thứ nhất của sự làm hỏng sức khỏe động vật.

Đối với các nghiên cứu động lực được lý, khi các khối u đạt đến thể tích thích hợp, chuột được ngẫu nhiên hóa (3 con vật mỗi nhóm) sử dụng phần mềm phân tích thống kê Easy. Ví dụ 24 (7,5 mg/kg) được dùng liều IV (một lần mỗi ngày - QD) trong HPBCD/HCl hoặc PO (một lần mỗi ngày - QD) trong PEG300/EtOH/Phosal (30/10/60). Các mẫu khối u được thu gom 6 giờ sau khi định liều và được dung giải (10 mM HEPES pH 7,4, 142,5 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1% NP40, các hỗn hợp chất ức chế proteaza và phosphatase – Calbiochem). Các chất dung giải được làm trong được tạo ra cho quá trình phát hiện miễn dịch của PARP và Caspase 3 được phân tách bằng cách sử dụng kit dung giải tế bào toàn phần bằng chất theo chương trình MSD (MSD) trong đĩa 96 giếng theo chỉ dẫn của nhà sản xuất, và được phân tích trên QuickPlex SQ 120. Các mẫu máu toàn phần được phân tích trên máy phân tích huyết học Coulter Ac•T diff (Beckman Coulter).

Tất cả các thí nghiệm được thực hiện theo quy định của Pháp ở lực sau sự phê chuẩn của Ủy quan đạo đức của Viện nghiên cứu Servier (IdRS). Chuột NOD SCID được duy trì theo hướng dẫn của viện nghiên cứu.

Kết quả

Hiệu quả của Ví dụ 24 trên mô hình ghép ngoại lai MOLT-4 được minh họa trên Fig. 1. Sự điều trị được bắt đầu 12 ngày sau khi cấy tế bào khối u (kích thước trung bình: 235 mm³). Tá được lỏng (HPBCD/HCl) hoặc Ví dụ 24 (2,5, 5 và 7,5 mg/kg) được dùng liều IV mỗi 3 ngày trong tổng cộng 6 lần sử dụng.

Vào ngày 31 sau khi bắt đầu điều trị, Sự ức chế sinh trưởng khối u (%TGI) được cảm ứng bởi Ví dụ 24 là 77,1% ở 2,5 mg/kg, 78,7% ở 5 mg/kg và 94,7% ở 7,5 mg/kg ($p < 0,05$), như được minh họa trên Fig. 1 và Bảng 4. Sự thuyên giảm một phần (PR) đạt được lần lượt ở 28,6%, 71,4% và 100% số trường hợp. Sự thuyên giảm hoàn toàn (CR) được quan sát thấy ở 14,3% số con vật được điều trị ở liều cao nhất.

Không quan sát thấy sự giảm khối lượng cơ thể liên quan đến lâm sàng do điều trị (Fig. 2).

Bảng 4: Sự ức chế sinh trưởng khối u MOLT-4 sau khi điều trị bằng Ví dụ 24 (2,5, 5 và 7,5 mg/kg, được dùng IV, Q3D6).

Nhóm	Liều dùng (mg/kg)	%TGI (d31)	%CR	%PR
Ví dụ 24	2,5	77,1*	0	28,6
Ví dụ 24	5	78,7*	0	71,4
Ví dụ 24	7,5	94,7*	14,3	100

*giá trị $p < 0,05$ so với nhóm đối chứng.

Hiệu quả của Ví dụ 24 đối với sự cảm ứng sự chết theo chương trình ở các tế bào khối u MOLT-4 và số lượng các tiểu cầu tuần hoàn được minh họa trong Bảng 5. Sự điều trị được bắt đầu 18 ngày sau khi cấy tế bào khối u (kích thước trung bình: 461 mm³). Ví dụ 24 (7,5 mg/kg) được dùng liều một lần PO hoặc IV và các mẫu được thu gom 6 giờ sau đó. Hợp chất thể hiện sự cảm ứng các chỉ thị của sự chết theo chương trình, cụ thể là sự phân tách PARP được phân tách (24,1 – 38,6 lần qua đối chứng không được điều trị) và Caspase 3 được phân tách (7,2 – 18,9 lần qua đối chứng không được điều trị), độc lập với đường dùng. Ngoài ra, đưa ra vai trò được mô tả rõ của Bcl-xL trong việc điều hòa thời gian sống của các tiểu cầu, nó cũng gây ra sự giảm đáng kể số lượng tiểu cầu (đến 1% giá trị của đối chứng).

Bảng 5: Sự hoạt hóa PARP được phân tách và Caspase 3 được phân tách ở tế bào khối u và mất tiểu cầu ở chuột nhắt cái NOD SCID được ghép MOLT-4 6 giờ sau khi điều trị (PO hoặc IV) bằng Ví dụ 24 ở 7,5 mg/kg.

Hợp chất được thử nghiệm	Liều (mg/kg) và đường dùng	Điểm thời gian (giờ)	PARP được phân tách (số lần tăng so với đối chứng)	Caspase 3 được phân tách (số lần tăng so với đối chứng)	Số lượng tiểu cầu ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	% tiểu cầu còn lại (so với đối chứng)
Ví dụ 24	7,5, PO	6	24,1	7,2	7	1
Ví dụ 24	7,5 IV	6	38,6	18,9	8	1

Kết luận, tác giả sáng chế chứng tỏ ở đây rằng phân tử nhỏ hướng đích Bcl-xL được mô tả trong Ví dụ 24 có hoạt tính *in vivo* sau khi dùng trong tĩnh mạch hoặc qua miệng. Các tác giả sáng chế quan sát thấy sự thuyên giảm khối u, cảm ứng sự chết theo chương trình ở tế bào khối u và sự giảm mạnh tiểu cầu tuần hoàn, tuân theo vai trò được mô tả trước đó của Bcl-xL ở sự kiểm soát sự chết theo chương trình và điều hòa thời gian sống của tiểu cầu (Youle and Strasser, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008 Jan;9(1):47-59; Zhang *et al.*, *Cell Death Differ.* 2007 May;14(5):943-51; Mason *et al.*, *Cell* 2007 Mar 23;128(6):1173-86). Ngoài ra, không quan sát thấy sự giảm khối lượng cơ thể thích đáng về mặt lâm sàng sau khi điều trị bằng các liều có hiệu quả và sự mất tiểu cầu được khôi phục sau khi ngừng điều trị (số lượng không được thể hiện). Nhìn chung, các số liệu này chỉ ra rằng có giới hạn trị liệu có thể có đối với việc sử dụng các phân tử nhỏ hướng đích Bcl-xL này ở điều trị bệnh ung thư.

Ví dụ E: hồ sơ được động học *in vivo* của các hợp chất có công thức (i)

Hồ sơ được động lực học của các hợp chất có công thức (I) được đánh giá ở loài gặm nhấm (chuột nhắt, chuột cống) sau con đường PO và/hoặc IV. Chế phẩm được lựa chọn dựa vào các tính chất lý hóa của dược chất được thử nghiệm cũng như con đường sử dụng. Liều đơn của dược chất (<5mg/kg) được chuẩn bị ở chế phẩm được làm thích

hợp được sử dụng bằng con đường IV (tiêm nhanh bolus hoặc truyền 10 phút) hoặc PO (ngồi) cho động vật (3 con/đường dùng). Mẫu máu từ mỗi con vật (lên đến 6 mẫu/con vật) được thu gom qua 24 giờ sau khi dùng liều và nồng độ huyết tương của hợp chất được thử nghiệm được xác định sau khi chiết tiếp theo là sắc ký lỏng được kết hợp với sự phát hiện đo phổ khối nối tiếp (LC/MS-MS).

Trong một số trường hợp, quy trình thí nghiệm sau đây được sử dụng để xác định hồ sơ dược động lực học của các hợp chất theo sáng chế ở chuột nhắt Wistar:

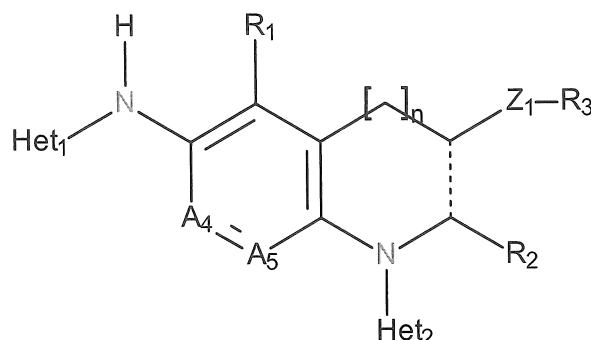
Dược chất được điều chế trong chế phẩm chứa hỗn hợp của polyetylen glycol 300/etanol khan/NaCl 0,9% (40/10/50 thể tích/thể tích/thể tích). Chế phẩm này được sử dụng bằng con đường IV cho chuột cống đực Wistar (3 con) ở liều 0,75mg/kg (truyền 10 phút, 5mL/kg). Các mẫu máu được lấy ở các thời điểm sau đây từ mỗi con vật: kết thúc truyền (10 phút), 0,5 giờ, 1 giờ, 3 giờ, 6 giờ và 24 giờ sau khi dùng liều. Nồng độ huyết tương của hợp chất thử nghiệm được xác định sau khi chiết tiếp theo là sắc ký lỏng được kết hợp với sự phát hiện đo phổ khối nối tiếp (LC/MS-MS).

Giới hạn dưới của sự định lượng là 2,5ng/mL.

Các kết quả này cho phép xếp hạng các hợp chất theo sáng chế dựa vào sự tiếp xúc huyết tương của chúng, hàng số tốc độ thải loại, độ thanh thải và thể tích phân bố để đánh giá phạm vi điều trị của các hợp chất ở mô hình động vật.

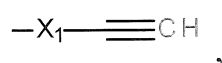
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (IA) :



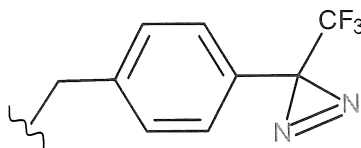
trong đó:

- ♦ $n=0, 1$ hoặc 2 ,
- ♦ ----- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.
- ♦ A_4 và A_5 độc lập với nhau là nguyên tử cacbon hoặc nitơ,
- ♦ Z_1 là liên kết, $-N(R)-$, hoặc $-O-$, trong đó R là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,
- ♦ R_1 là nhóm được chọn từ: hydro; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế tùy ý bằng hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy; C_3 - C_6 cycloalkyl; triflometyl; C_1 - C_6 alkylen-heteroxycloalkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh trong đó nhóm heteroxycloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;
- ♦ R_2 là hydro hoặc metyl;
- ♦ R_3 là nhóm được chọn từ: hydro; C_1 - C_4 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$; $-X_1-O-R_c$; $-X_1-COOR_c$; $-X_1-PO(OH)_2$; $-X_1-SO_2(OH)$; $-X_1-N_3$ và :



- ♦ R_a và R_b độc lập với nhau là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycloalkyl; $-SO_2$ -phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế tùy ý bằng một hoặc hai

nhóm hydroxyl; C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- ; C_1 - C_6 alkylen- $COOH$; C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alkylen- NR_dR_e ; C_1 - C_6 alkylen- $N^+R_dR_eR_f$; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thế bằng nhóm C_1 - C_6 alkoxy; nhóm:



hoặc R_a và R_b với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_1 ;

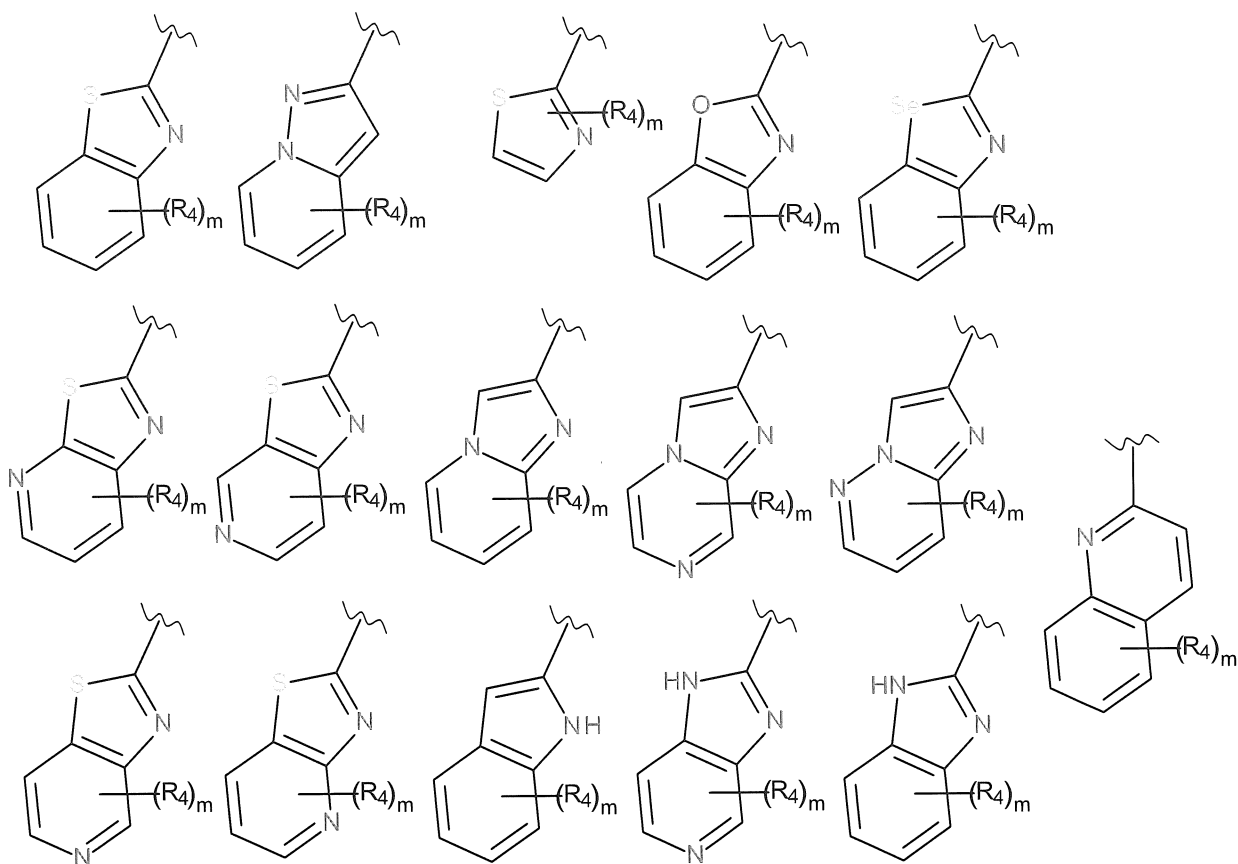
hoặc R_a , R_b và R_c với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 - C_8 heteroxycloalkyl được bắc cầu,

- ◆ R_c , R_d , R_e , R_f , độc lập với nhau là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

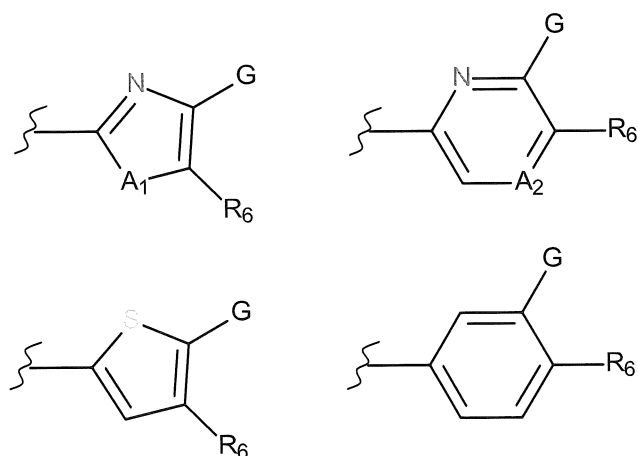
hoặc R_d và R_e với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_2 ,

hoặc R_d , R_e và R_f với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 - C_8 heteroxycloalkyl được bắc cầu,

- ◆ Het_1 là nhóm được chọn từ:



♦ Het₂ là nhóm được chọn từ:



♦ A₁ là -NH-, -N(C₁-C₃alkyl), O, S hoặc Se,

♦ A₂ là N, CH hoặc C(R₅),

♦ G được chọn từ nhóm bao gồm:

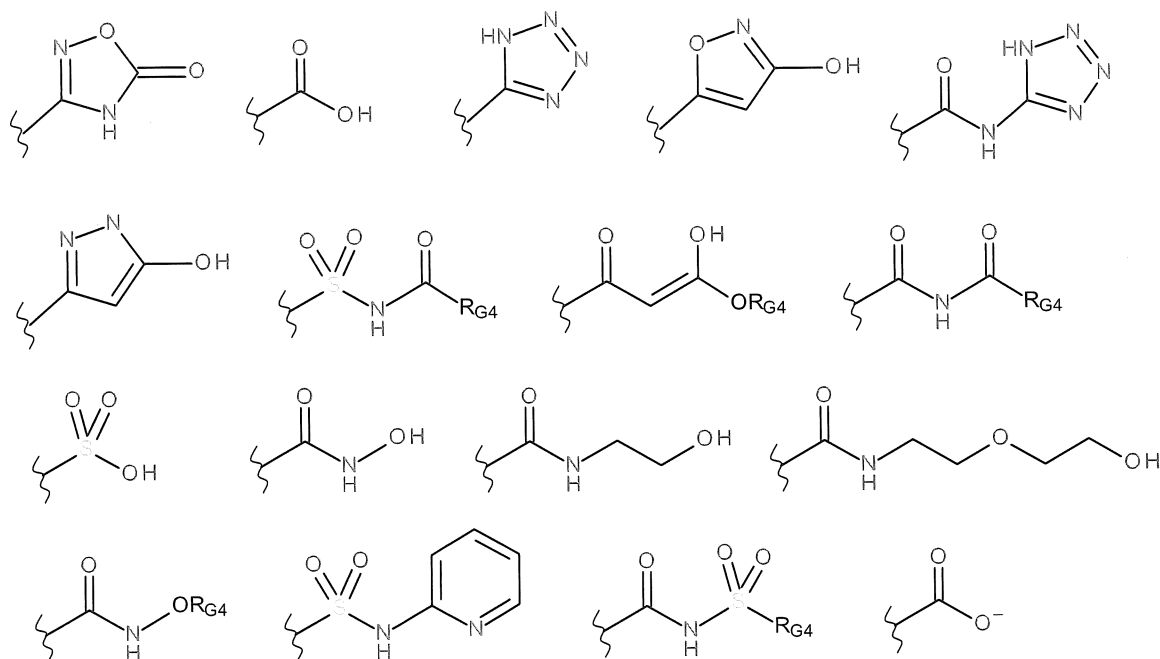
-C(O)OR_{G3}, -C(O)NR_{G1}R_{G2}, -C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)NR_{G1}R_{G2},
 -OC(O)NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}C(O)OR_{G3}, -C(=NOR_{G1})NR_{G1}R_{G2},
 -NR_{G1}C(=NCN)NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}S(O)₂NR_{G1}R_{G2}, -S(O)₂R_{G3}, -S(O)₂NR_{G1}R_{G2},

$-\text{NR}_{\text{G1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{\text{G2}}$, $-\text{NR}_{\text{G1}}\text{C}(=\text{NR}_{\text{G2}})\text{NR}_{\text{G1}}\text{R}_{\text{G2}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{\text{G1}}\text{R}_{\text{G2}}$,
 $\text{C}(=\text{NR}_{\text{G1}})\text{NR}_{\text{G1}}\text{R}_{\text{G2}}$, halogen, $-\text{NO}_2$, và $-\text{CN}$, trong đó:

mỗi $-\text{R}_{\text{G1}}$ và R_{G2} ở mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, phenyl và $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-phenyl}$;

$-\text{R}_{\text{G3}}$ được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$, phenyl và $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-phenyl}$; hoặc

R_{G1} và R_{G2} , cùng với nguyên tử mà mỗi gốc gắn vào được kết hợp tạo thành $\text{C}_3\text{-C}_8\text{heteroxycloalkyl}$; hoặc theo cách khác, G được chọn từ nhóm bao gồm:

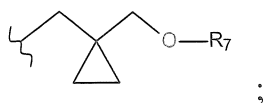


trong đó R_{G4} được chọn từ $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$ và $\text{C}_3\text{-C}_6\text{xycloalkyl}$,

- ◆ R_4 là nguyên tử hydro, flo, clo hoặc brom, metyl, hydroxyl hoặc nhóm metoxy,
- ◆ R_5 là nhóm được chọn từ: $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$ được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen; $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkenyl}$; $\text{C}_2\text{-C}_6\text{alkynyl}$; halogen hoặc $-\text{CN}$,
- ◆ R_6 là nhóm được chọn từ:
hydro;

-C₂-C₆alkenyl;

-X₂-O-R₇;



-X₂-NSO₂-R₇;

-C=C(R₉)-Y₁-O-R₇;

C₃-C₆xycloalkyl;

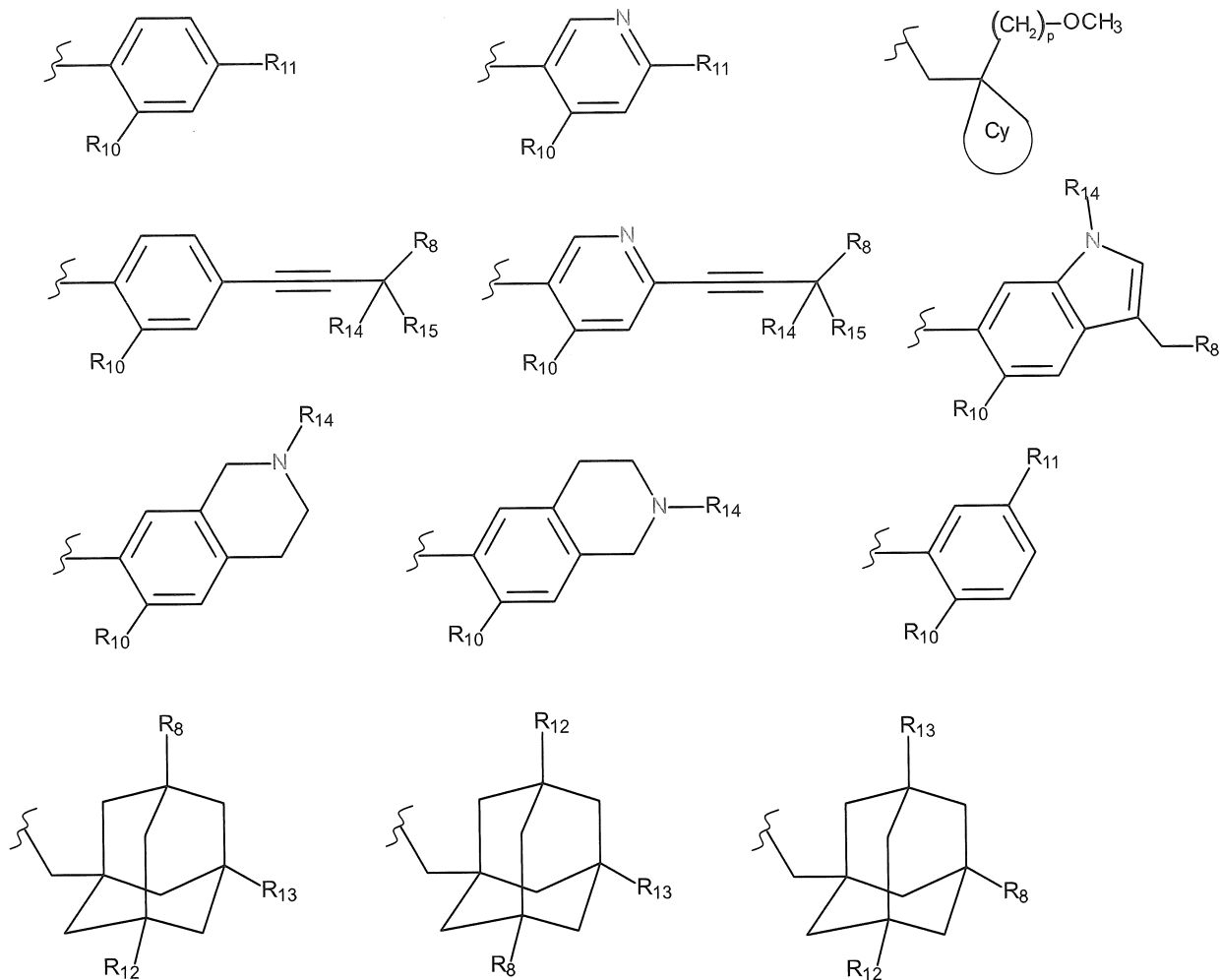
C₃-C₆heteroxyccloalkyl được thế tùy ý bằng nhóm hydroxyl;

C₃-C₆xyccloalkylen-Y₂-R₇;

nhóm C₃-C₆heteroxyccloalkylen-Y₂-R₇,

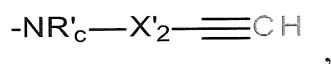
nhóm heteroarylen-R₇ được thế tùy ý bằng nhóm C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

- ◆ R₇ là nhóm được chọn từ: nhóm C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; (C₃-C₆)xyccloalkylen-R₈; hoặc:



trong đó Cy là C₃-C₈cycloalkyl,

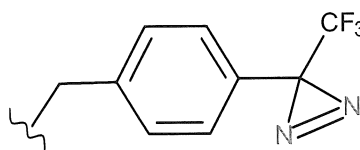
- ♦ R₈ là nhóm được chọn từ: hydro; C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, -NR'_aR'_b; -NR'_a-CO-OR'_c; -NR'_a-CO-R'_c; -N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-R'_c; -NH-X'₂-N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-X'₂-NR'_aR'_b, -X'₂-NR'_aR'_b, -NR'_c-X'₂-N₃ và :



- ♦ R₉ là nhóm được chọn từ C₁-C₆alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, triflometyl, hydroxyl, halogen, C₁-C₆alkoxy,
- ♦ R₁₀ là nhóm được chọn từ hydro, flo, clo, brom, -CF₃ và metyl,
- ♦ R₁₁ là nhóm được chọn từ hydro, halogen, C₁-C₃alkylen-R₈, -O-C₁-C₃alkylen-R₈, -CO-NR_hR_i và -CH=CH-C₁-C₄alkylen-NR_hR_i, -CH=CH-CHO, C₃-C₈cycloalkylen-CH₂-R₈, C₃-C₈heterocycloalkylen-CH₂-R₈,
- ♦ R₁₂ và R₁₃, độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl,

- ♦ R_{14} và R_{15} , độc lập với nhau, là hydro hoặc nhóm methyl, hoặc R_{14} và R_{15} với nguyên tử cacbon mang chúng tạo thành cyclohexyl,
- ♦ R_h và R_i , độc lập với nhau, là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,
- ♦ X_1 là nhóm C_1 - C_4 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ triflometyl, hydroxyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy,
- ♦ X_2 là nhóm C_1 - C_6 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ triflometyl, hydroxyl, halogen, C_1 - C_6 alkoxy,
- ♦ X'_2 là C_1 - C_6 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh,
- ♦ R'_a và R'_b độc lập với nhau, là nhóm được chọn từ: hydro; heteroxycloalkyl; - SO_2 -phenyl trong đó phenyl có thể được thể bằng C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thể tùy ý bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl hoặc C_1 - C_6 alkoxy; C_1 - C_6 alkylen- SO_2OH ; C_1 - C_6 alkylen- SO_2O^- ; C_1 - C_6 alkylen- $COOH$; C_1 - C_6 alkylen- $PO(OH)_2$; C_1 - C_6 alkylen- $NR'_dR'_e$; C_1 - C_6 alkylen- $N^+R'_dR'_eR'_f$; C_1 - C_6 alkylen- O - C_1 - C_6 alkylen- OH ; C_1 - C_6 alkylen-phenyl trong đó phenyl có thể được thể bằng nhóm hydroxyl hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy;

nhóm:



hoặc R'_a và R'_b với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_3 ,

hoặc R'_a , R'_b và R'_c với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 - C_8 heteroxycloalkyl được bắc cầu,

- ♦ R'_c , R'_d , R'_e , R'_f , độc lập với nhau, là hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh,

hoặc R'_d và R'_e với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành vòng B_4 ,

hoặc R'_d , R'_e và R'_f với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành C_3 -

C_8 heteroxycloalkyl được bắc cầu,

- ◆ Y_1 là C_1 - C_4 alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh,
- ◆ Y_2 là liên kết, -O-, -O- CH_2 -, -O-CO-, -O-SO₂-, -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CO-, -CH₂-SO₂-, -C₂H₅-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH₂-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-, -SO₂-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-,
- ◆ $m=0, 1$ hoặc 2 ,
- ◆ $p=1, 2, 3$ hoặc 4 ,
- ◆ B_1, B_2, B_3 và B_4 , độc lập với nhau, là nhóm C_3 - C_8 heteroxycloalkyl, mà nhóm này có thể: (i) là nhóm một vòng hoặc hai vòng, trong đó nhóm hai vòng bao gồm hệ vòng được dung hợp, được bắc cầu hoặc hệ vòng spiro, (ii) có thể chứa, ngoài nguyên tử nitơ, một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, (iii) được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ: flo, brom, clo, C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hydroxyl, -NH₂, oxo hoặc piperidinyl,

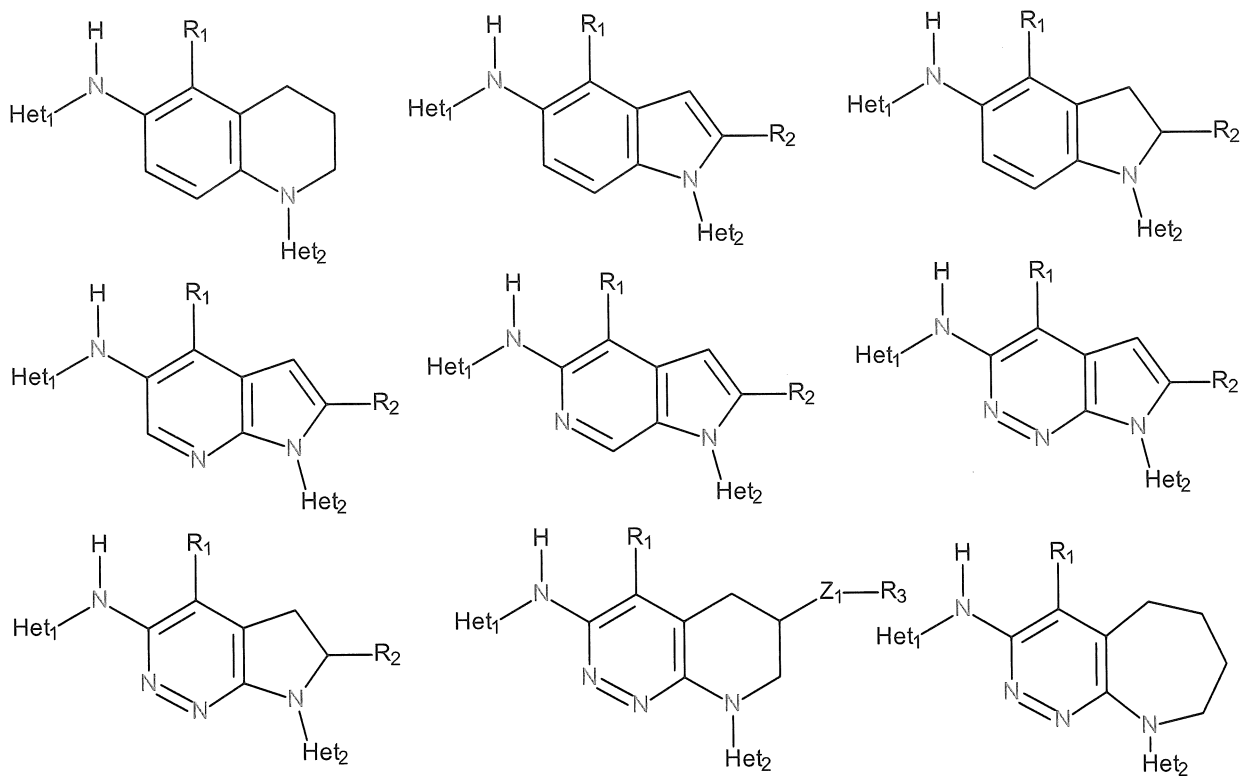
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dung.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi A_4 và A_5 là nguyên tử nitơ.

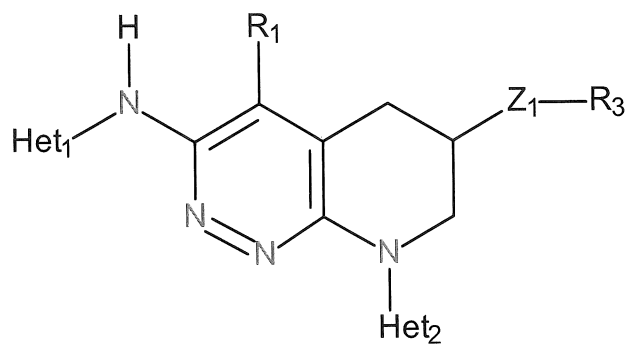
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó Z_1 là -NH- hoặc -O-.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_3 là -X₁-NR_aR_b, tốt hơn là nhóm -C₂H₅-NH-CH₃.

5. Hợp chất theo điểm 1, mà được chọn từ:

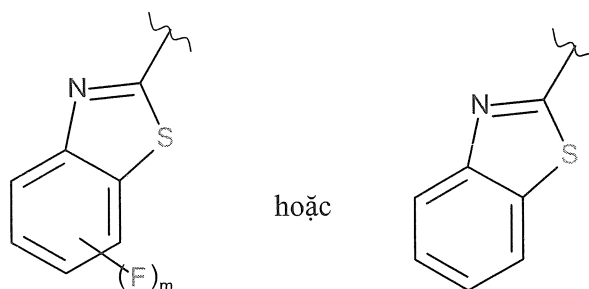


6. Hợp chất theo điểm 5, mà là hợp chất có công thức (IB):

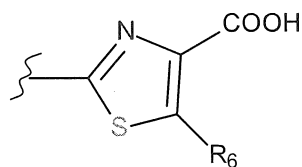


7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R₁ là nguyên tử hydro, methyl hoặc nhóm xyclopropyl, tốt hơn là methyl.

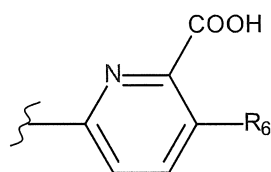
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó Het₁ là:



9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó Het₂ là:

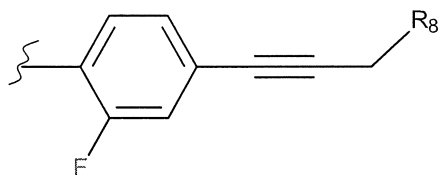


10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó Het₂ là:

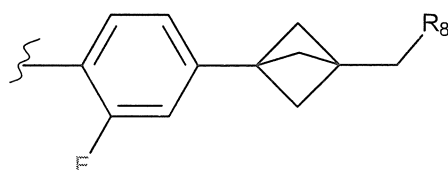


11. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R₆ là nhóm –X₂–O–R₇ trong đó X₂ là nhóm propylen.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R₇ là nhóm sau đây:

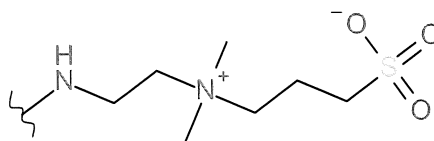


13. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R₇ là nhóm sau đây:



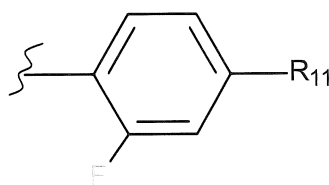
14. Hợp chất theo điểm 12 hoặc 13, trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, diisobutylamino, methylamino, ethylamino, ethyl(methyl)amino, 4-methyl-piperazin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, 1-piperidyl, 4-morpholinyl, 4,4-diflopiperidin-1-yl, 3,3-diflopiperidin-1-yl, 3-hydroxy-1-piperidyl, (1*S*,5*R*)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl, 4-(1-piperidyl)-1-piperidyl, 3-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-yl, (1*S*,5*R*)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl, 2-(dimethylamino)ethylamino, 3-piperazin-1-yl, (3*R*,5*S*)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl, (but-3-yn-1-yl)amino, (but-3-yn-1-yl)(methyl)amino, (3-azidopropyl)amino, (3-azidopropyl)(methyl)amino, (3-aminopropyl)amino, (pent-4-yn-1-yl)amino, methyl(pent-4-yn-1-yl)amino, (prop-2-yn-1-yl)amino, (hex-5-yn-1-yl)amino, 3-[(hex-5-yn-1-yl)(methyl)amino], (4-azidobutyl)amino, (4-azidobutyl)(methyl)amino, [2-(2-hydroxyetoxy)ethyl](methyl)amino,

và:



15. Hợp chất theo điểm 12 hoặc 13, trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: bis[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, amino, [(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, [(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, axetyl(methyl)amino, 3-hydroxypropylamino.

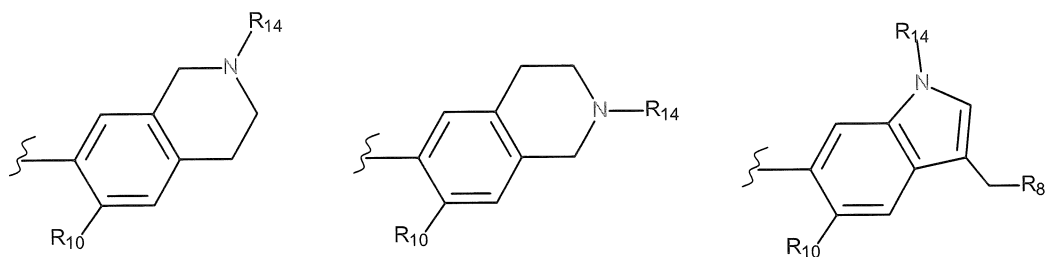
16. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R_7 là:



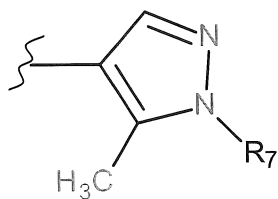
trong đó R_{11} được chọn từ 3-(dimethylamino)propyl, 3-(methylamino)propyl, aminomethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 4-(dimethylamino)butyl, 2-(methylamino)ethyl, 4-

(methylamino)butyl, 3-(azetidin-1-yl)propyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 3-morpholinopropyl, 3-(1-piperidyl)propyl, 3-[(1*R*,5*S*)-6,6-difloro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl] và 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)propyl.

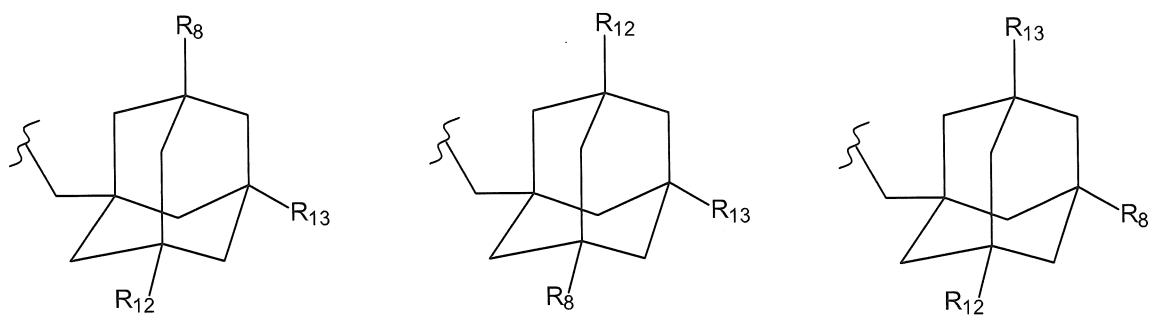
17. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R_7 là nhóm được chọn từ:



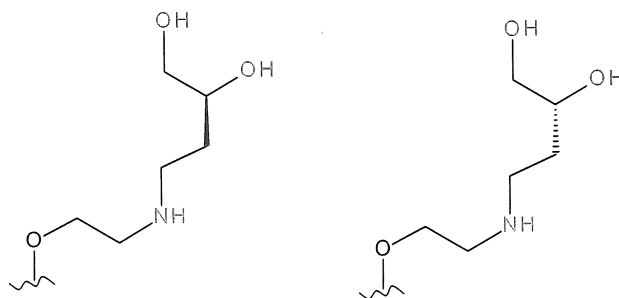
18. Hợp chất theo điểm 10, trong đó R_6 là:



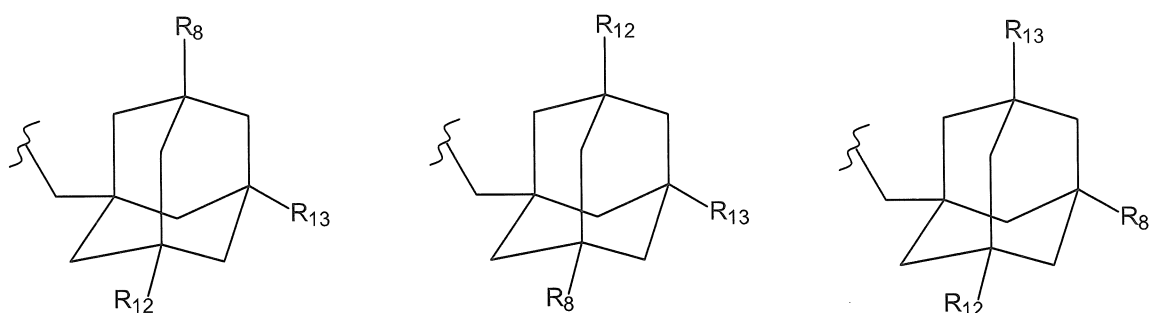
19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó R_7 là nhóm được chọn từ :



trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: hydro, 2-(methylamino)etoxy, 2-(dimethylamino)etoxy, 2-[(2-sulfoetyl)amino]etoxy, 2-[metyl(2-sulfoetyl)amino]etoxy, 4-methylpiperazin-1-yl và:



20. Hợp chất theo điểm 18, trong đó R_7 là nhóm được chọn từ :



trong đó R_8 là nhóm được chọn từ: 2-pyrrolidin-1-yletoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)etoxy, 2-[[[(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]-metyl-amino]etoxy, 2-(4-hydroxybutylamino)etoxy, 2-[[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy, 2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy, 2-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]etoxy, 2-[2-(2-hydroxyetoxy)etyl-amino]etoxy, 2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy, 2-(3-hydroxypropylamino)etoxy, 2-[bis(4-hydroxybutyl)amino]etoxy, 2-morpholinoetoxy, 2-(1-piperidyl)etoxy, 2-piperazin-1-yletoxy, 2-(azepan-1-yl)etoxy, 2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)etoxy, 2-[(4-hydroxyphenyl)metyl-amino]etoxy, 2-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]etoxy, 2-[3-metoxypropyl(metyl)amino]etoxy, 2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 3-(dimetyl-amino)propyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 3-morpholinopropyl, 3-(3-hydroxypropylamino)propyl, 3-(4-hydroxybutylamino)propyl, 3-[[[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino]propyl, 3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino]propyl, 3-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]propyl, 3-[3-hydroxypropyl(metyl)amino]propyl, 3-[3-[bis(3-hydroxypropyl)amino]propyl, 3-piperazin-1-ylpropyl.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 và 6, trong đó R_3 là $-X_1-PO(OH)_2$,

$-X_1-SO_2(OH)$, $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$, trong đó R_a hoặc R_b , hoặc cả hai gốc, là nhóm được chọn từ $C_1-C_6alkylen-SO_2OH$, $C_1-C_6alkylen-SO_2O^-$ và $C_1-C_6alkylen-PO(OH)_2$.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 và 6, trong đó R_8 là $-NR'_aR'_b$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$, trong đó R'_a và R'_b , hoặc cả hai gốc, là nhóm được chọn từ $C_1-C_6alkylen-SO_2OH$ và $C_1-C_6alkylen-PO(OH)_2$.

23. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm sau đây:

- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimethylamino)prop-1-ynyl]-2-flophenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-flo-4-[3-(methylamino)prop-1-yn-1-yl]phenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)propyl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)but-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 5-(3-{4-[3-(azetidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(4,4-diflopiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(3,3-diflopiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl)prop-1-ynyl] phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1*S*,5*R*)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-(3-piperazin-1-ylprop-1-ynyl)phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diethylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diisopropylamino)prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[2-(dimethylamino)ethylamino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6-[2-(methylamino)etoxy]-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(dimethylamino)prop-1-

yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,

- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-diflo-3-azabixyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-metyl-3-(metylamino)but-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(prop-2-ynylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-[1-({3-[2-(dimetylamino)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-[1-({3,5-dimetyl-7-[2-(metylamino)etoxy]adamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-5-(3-{4-[3-(etylamino)-3-metylbut-1-yn-1-yl]-2-flophenoxy}propyl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,
- axit 3-{1-[(adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridin-2-carboxylic,

các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm sau đây:

- axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-[1-({3-[2-(dimetylamino)etoxy]-5,7-dimetyladamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-(1-{[3-(2-{[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-dimetyladamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-(1-{[3-(2-{[(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino}etoxy)-5,7-dimetyladamantan-1-yl]metyl}-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[2-hydroxyetyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[3-[(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]-metyl-amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-piperazin-1-yletoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-[1-({3,5-dimetyl-7-[2-(methylamino)etoxy]adamantan-1-yl}metyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-[2-(1-piperidyl)etoxy]-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 3-[1-[[3-[2-(azepan-1-yl)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-isopropylpiperazin-1-yl)etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-dimetyl-7-(2-morpholinoetoxy)-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[3-metoxypropyl(metyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[2-(2-hydroxyetoxy)etylamino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[2-hydroxy-1-(hydroxymetyl)etyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-

(hydroxymetyl)propyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,

- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hydroxyetyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(4-hydroxybutyl)amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-metyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-{1-[(3,5-dimetyl-7-{2-[(2-sulfoetyl)amino]etoxy}adamantan-1-yl)metyl]-5-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic,
- axit 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[(4-hydroxyphenyl)metyl]amino]etoxy]-5,7-dimetyl-1-adamantyl]metyl]-5-metyl-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(dimetyl)amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino]prop-1-ynyl]-2-flo-phenoxy]propyl]thiazol-4-carboxylic,
- axit 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-metyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-flo-4-[3-(3-hydroxypropylamino)prop-1-ynyl]phenoxy]propyl] thiazol-4-carboxylic,

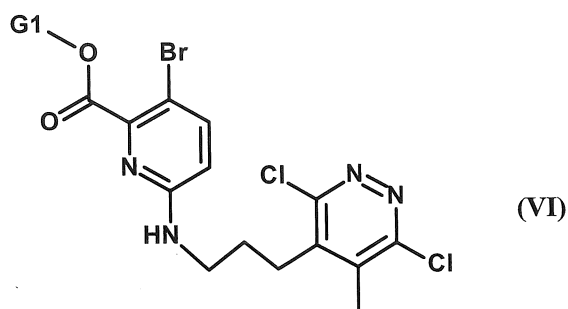
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của nó, và các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng.

25. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng.

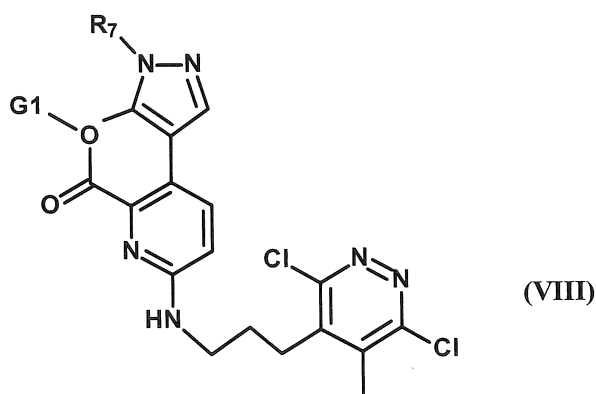
26. Chế phẩm kết hợp của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 24, với chất chống ung thư được chọn từ chất độc gen, chất gây độc nguyên phân, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasom, chất ức chế kinaza và các kháng thể.

27. Dược phẩm chứa chế phẩm kết hợp theo điểm 26 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng.

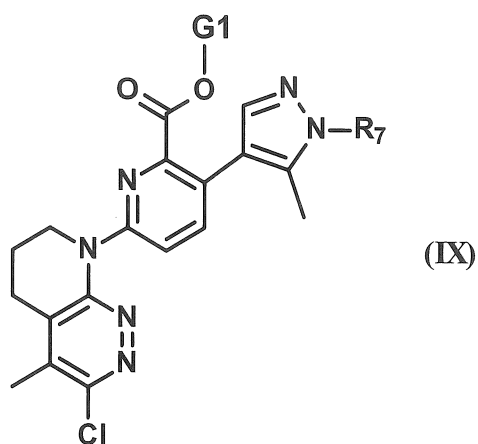
28. Chất trung gian của quá trình tổng hợp được chọn từ nhóm sau đây:



;

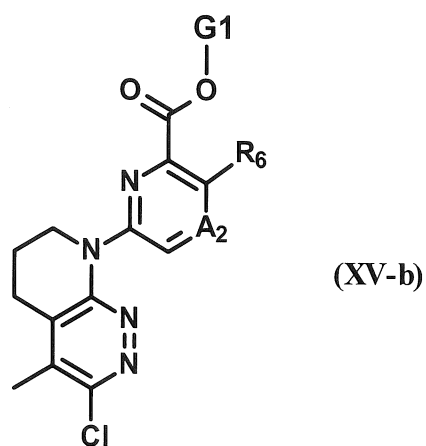
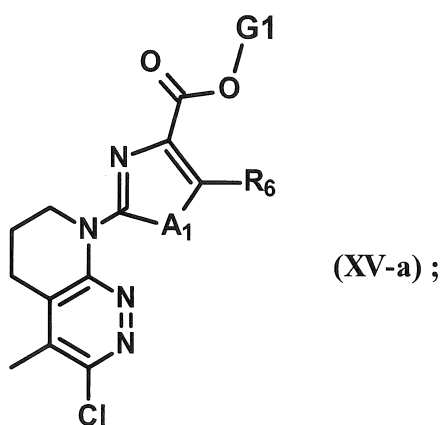
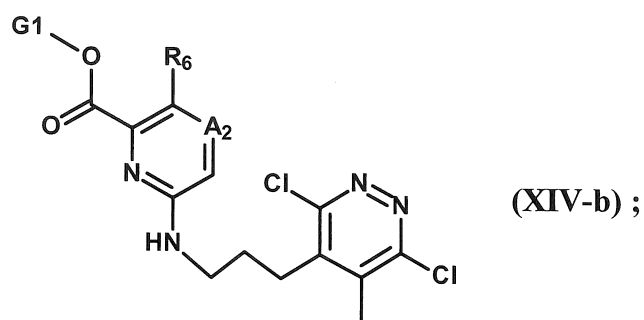
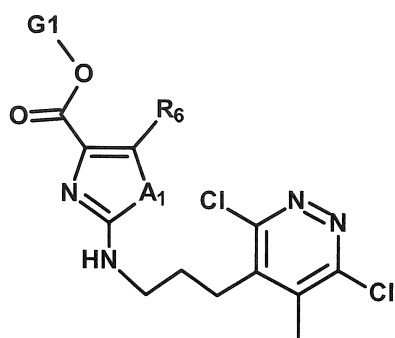


;



trong đó R₇ là như được xác định theo điểm 1 và G1 là nhóm C₁-C₆alkyl, tốt hơn là nhóm metyl, hoặc nhóm (4-metoxypheyl)metyl.

29. Chất trung gian của quá trình tổng hợp được chọn từ nhóm sau đây:



trong đó R₆ là như được xác định theo điểm 1 và G1 là nhóm C₁-C₆alkyl, tốt hơn là nhóm metyl, hoặc nhóm (4-metoxypheyl)metyl.

Fig. 1: Thể tích khối u (mm^3) của chuột cái NOD SCID được ghép MOLT-4 sau khi điều trị bằng tá dược lỏng (HPBCD/HCl) hoặc hợp chất ví dụ 24 (2,5, 5 và 7,5 mg/kg, được dùng qua IV, Q3D6, n=7)

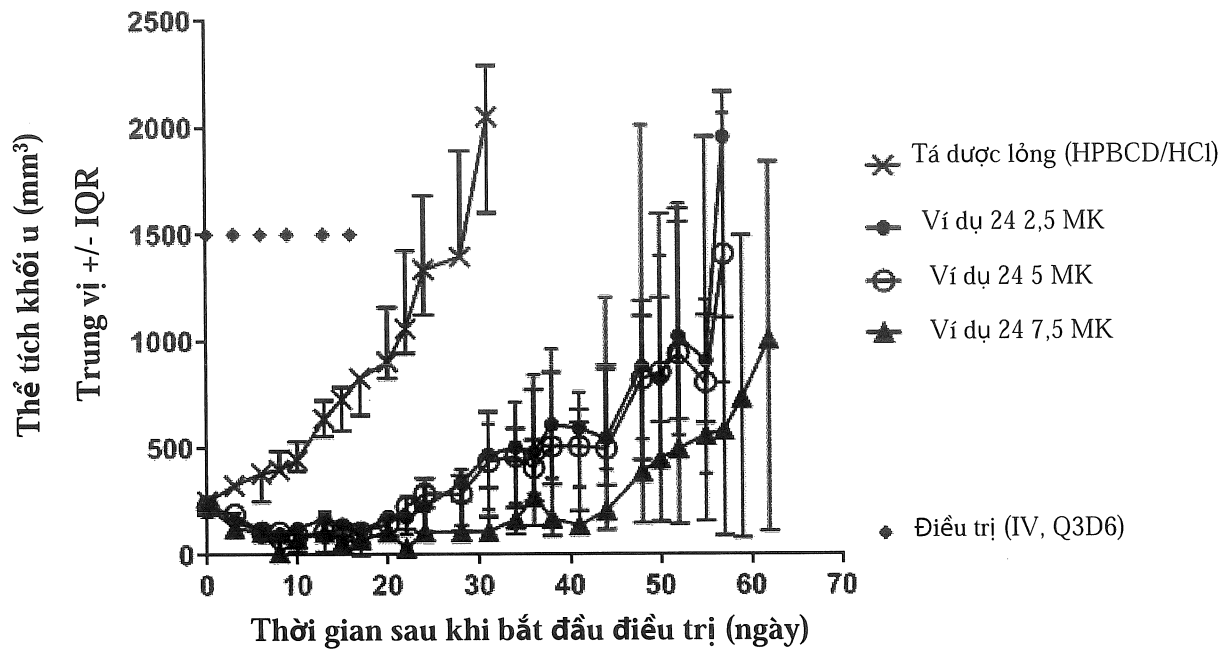
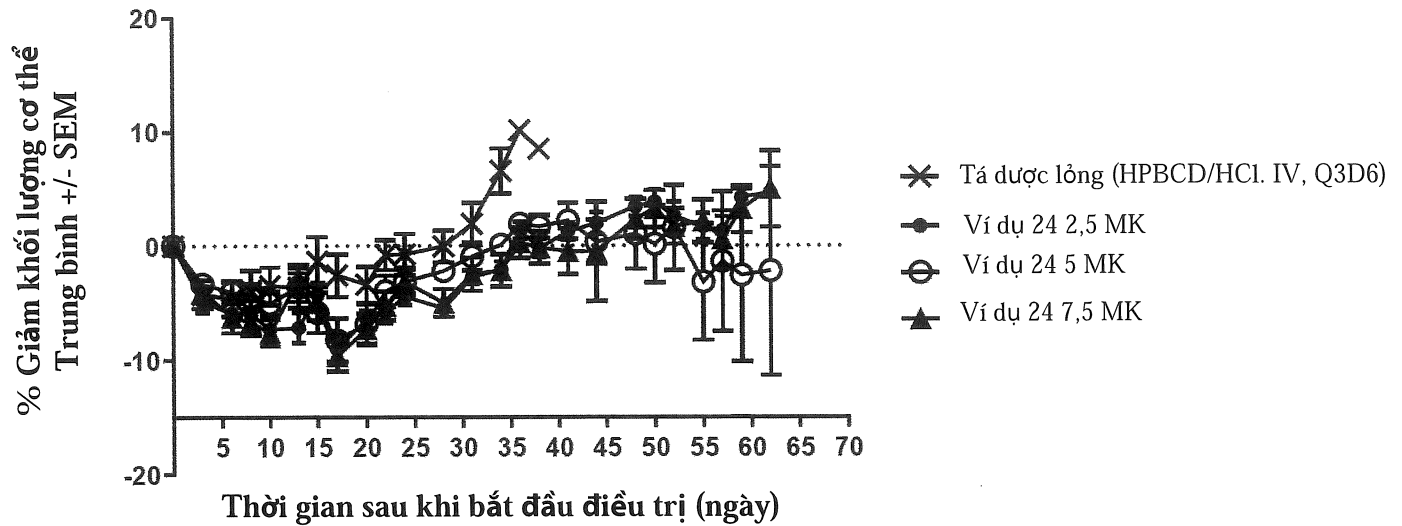


Fig. 2: % Giảm khối lượng cơ thể của chuột cái NOD SCID được ghép MOLT-4 sau khi điều trị bằng tá dược lỏng (HPBCD/HCl) hoặc hợp chất ví dụ 24 (2,5, 5 và 7,5 mg/kg, được dùng qua IV, Q3D6, n=7)



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Les Laboratoires Servier and Vernalis (R&D) Limited

<120> Hợp chất là dẫn xuất của 6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl, và hợp chất liên quan có tác dụng ức chế protein BCL-XL và là chất thúc đẩy và gây chết tế bào theo chương trình, và được phẩm chứa hợp chất này để điều trị bệnh ung thư

<130> XLPAT3a

<160> 4

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala	Arg	Glu	Ile	Gly	Ala	Gln	Leu	Arg	Arg	Met	Ala	Asp	Asp	Leu	Asn
1				5				10						15	

Ala Gln Tyr

<210> 2

<211> 440

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met	Ser	Pro	Ile	Leu	Gly	Tyr	Trp	Lys	Ile	Lys	Gly	Leu	Val	Gln	Pro
1				5				10						15	

Thr	Arg	Leu	Leu	Leu	Glu	Tyr	Leu	Glu	Glu	Lys	Tyr	Glu	Glu	His	Leu
		20						25						30	

Tyr	Glu	Arg	Asp	Glu	Gly	Asp	Lys	Trp	Arg	Asn	Lys	Lys	Phe	Glu	Leu
		35					40					45			

Gly	Leu	Glu	Phe	Pro	Asn	Leu	Pro	Tyr	Tyr	Ile	Asp	Gly	Asp	Val	Lys
	50					55					60				

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65					70					75				80			
Met	Leu	Gly	Gly	Cys	Pro	Lys	Glu	Arg	Ala	Glu	Ile	Ser	Met	Leu	Glu		
				85					90					95			
Gly	Ala	Val	Leu	Asp	Ile	Arg	Tyr	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	Ala	Tyr	Ser		
			100					105					110				
Lys	Asp	Phe	Glu	Thr	Leu	Lys	Val	Asp	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Pro	Glu		
		115					120					125					
Met	Leu	Lys	Met	Phe	Glu	Asp	Arg	Leu	Cys	His	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn		
	130						135				140						
Gly	Asp	His	Val	Thr	His	Pro	Asp	Phe	Met	Leu	Tyr	Asp	Ala	Leu	Asp		
145					150					155					160		
Val	Val	Leu	Tyr	Met	Asp	Pro	Met	Cys	Leu	Asp	Ala	Phe	Pro	Lys	Leu		
				165					170					175			
Val	Cys	Phe	Lys	Lys	Arg	Ile	Glu	Ala	Ile	Pro	Gln	Ile	Asp	Lys	Tyr		
			180					185					190				
Leu	Lys	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ile	Ala	Trp	Pro	Leu	Gln	Gly	Trp	Gln	Ala		
		195					200					205					
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Asp	His	Pro	Pro	Lys	Ser	Asp	Leu	Ile	Glu	Gly		
	210					215					220						
Arg	Gly	Ile	Pro	Glu	Phe	Glu	Phe	Ser	Gln	Ser	Asn	Arg	Glu	Leu	Val		
225					230					235					240		
Val	Asp	Phe	Leu	Ser	Tyr	Lys	Leu	Ser	Gln	Lys	Gly	Tyr	Ser	Trp	Ser		
				245					250					255			
Gln	Phe	Ser	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Arg	Thr	Glu	Ala	Pro	Glu	Gly	Thr		
			260					265					270				
Glu	Ser	Glu	Met	Glu	Thr	Pro	Ser	Ala	Ile	Asn	Gly	Asn	Pro	Ser	Trp		
		275					280					285					

His Leu Ala Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Gly His Ser Ser
 290 295 300

Ser Leu Asp Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala
 305 310 315 320

Leu Arg Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe
 325 330 335

Ser Asp Leu Thr Ser Gln Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln
 340 345 350

Ser Phe Glu Gln Val Val Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp
 355 360 365

Gly Arg Ile Val Ala Phe Phe Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu
 370 375 380

Ser Val Asp Lys Glu Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp
 385 390 395 400

Met Ala Thr Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn
 405 410 415

Gly Gly Trp Asp Thr Phe Val Glu Leu Tyr Gly Asn Asn Ala Ala Ala
 420 425 430

Glu Ser Arg Lys Gly Gln Glu Arg
 435 440

<210> 3
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Met His His His His His His His His Gly Ala Thr Gly Ser Thr Ala
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Thr Ala Gly Ser Thr Gly Ala Ser Gly Ala Ser Thr Gly
 20 25 30

Gly Thr Gly Ala Thr His His His His His His His His Asp Asp Asp
 35 40 45
 Asp Lys Ser Pro Met Gly Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp
 50 55 60
 Phe Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Asp Val Glu Glu Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Gly Thr Glu Ser
 85 90 95
 Glu Met Glu Thr Pro Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu
 100 105 110
 Ala Asp Ser Pro Ala Val Asn Gly Ala Thr Gly His Ser Ser Ser Leu
 115 120 125
 Asp Ala Arg Glu Val Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu Arg
 130 135 140
 Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asp
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Gln Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln Ser Phe
 165 170 175
 Glu Gln Val Val Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp Gly Arg
 180 185 190
 Ile Val Ala Phe Phe Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu Ser Val
 195 200 205
 Asp Lys Glu Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ala Trp Met Ala
 210 215 220
 Thr Tyr Leu Asn Asp His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn Gly Gly
 225 230 235 240

Trp Asp Thr Phe Val Glu Leu Tyr Gly
245

<210> 4
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Gln Trp Ala Arg Glu Ile Gly Ala Gln Leu Arg Arg Met Ala Asp Asp
1 5 10 15

Leu Asn Ala Gln Tyr
20

5