



(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)



1-0048353

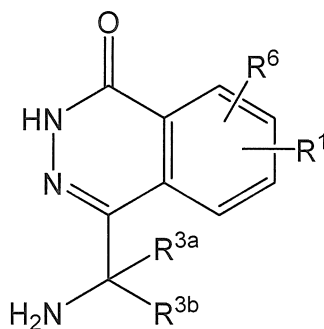
(51)^{2020.01} C07D 237/32; C07D 401/14; C07D 403/10; C07D 403/14; C07D 405/10; C07D 405/14; C07D 409/14; C07D 413/10; C07D 417/10; C07D 417/14; C07D 471/04; C07D 471/14; C07D 487/04; C07D 498/04; C07D 401/10 (13) B

-
- (21) 1-2022-02256 (22) 11/09/2020
(86) PCT/US2020/050457 11/09/2020 (87) WO 2021/050915 18/03/2021
(30) 62/899,575 12/09/2019 US; 62/942,833 03/12/2019 US; 62/961,371 15/01/2020 US; 62/994,927 26/03/2020 US; 63/060,261 03/08/2020 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 27/02/2023 419A
(73) MIRATI THERAPEUTICS, INC. (US)
3545 Cray Court, San Diego, California 92121, United States of America
(72) BOBINSKI, Thomas, P. (US); SMITH, Christopher, Ronald (US); MARX, Matthew, Arnold (US); KETCHAM, John, Michael (US); BURNS, Aaron, Craig (US); LAWSON, John, David (US); KULYK, Svitlana (US); KUEHLER, Jon (US); IVETAC, Anthony (GB).
(74) Công ty Luật TNHH ROUSE Việt Nam (ROUSE LEGAL VIETNAM LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ HOẠT TÍNH PROTEIN ARGININ N-METYL
TRANSFERAZA 5 (PRMT5) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-02256

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế hoạt tính Protein Arginin N-metyl Transferaza 5 (PRMT5). Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó các biến số là như được định nghĩa trong bản mô tả, và, dược phẩm chứa các hợp chất này mà hữu dụng trong việc điều trị ung thư.



Công thức (I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất ức chế Protein Arginin N-methyl transferaza 5 (PRMT5) hợp tác MTA. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất, được phẩm chứa hợp chất này và phương pháp sử dụng của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein Arginin N-methyl Transferaza (PRMT5) là arginin methyltransferaza typ II giúp xúc tác cho việc biến đổi nhóm methyl từ S-adenosyl-L-metionin (SAM) thành omega-nitơ trong chức guanidino của gốc protein L-arginin (omega-monomethyl hóa) và biến đổi nhóm methyl thứ hai thành omega-nitơ khác, tạo thành dimethylarginin đối xứng (sDMA). PRMT5 tạo thành phức hợp với MEP50 (metylosome protein 50), là chất cần có để nhận ra và điều hướng cơ chất và cũng cần có cho hoạt tính methyltransferaza histon 2A và histon 4 được xúc tác bởi PRMT5 (ví dụ, xem Ho et al., (2013) PLOS ONE 8(8): 10.1371/annotation/e6b5348e-9052-44ab-8f06-90d01dc88fc2).

Đột biến mất p16/CDKN2a đồng hợp thường thấy ở bệnh ung thư và các đột biến này thường bao gồm mất cùng lúc các gen liên kề, bao gồm gen mã hóa cho methylthioadenosin phosphorylaza (MTAP). Ước tính rằng xấp xỉ 15% tất cả các bệnh ung thư ở người có đột biến mất gen đồng hợp của gen MTAP (ví dụ, xem Firestone & Schramm (2017) J. Am. Chem Soc. 139(39):13754-13760. doi: 10.1021/jacs.7b05803. Epub 2017 Sep 20).

Tế bào thiếu hụt hoạt tính MTAP có nồng độ cơ chất MTAP cao, MTA là chất ức chế tiềm năng của PRMT5. Việc ức chế hoạt tính của PRMT5 dẫn đến làm giảm hoạt tính methyl hóa và tăng độ nhạy cảm của tăng sinh tế bào với làm giảm hoặc mất hoạt tính PRMT5. Do đó, việc mất hoạt tính MTAP làm giảm hoạt tính methyl hóa của PRMT5 khiến cho độ chọn lọc tế bào phụ thuộc vào hoạt tính PRMT5.

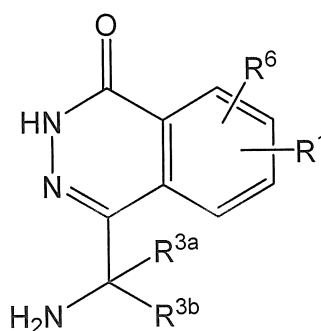
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, chúng tôi nhận ra rằng việc ức chế hoạt tính của PRMT5 hợp tác với MTA trong bệnh ung thư bị mất MTAP sẽ mang lại hiệu quả trị liệu cho hàng loạt bệnh ung thư. Hợp chất theo sáng chế mang lại hiệu quả trị liệu này là chất ức chế PRMT5 hợp tác

với MTA giúp điều biến chống lại hoạt tính của PRMT5 liên kết MTA trong tế bào, cụ thể là tế bào thiếu hụt MTAP, hoặc để điều trị nhiều dạng khác nhau của bệnh ung thư thiếu hụt MTAP.

Cần phải nghiên cứu phát triển chất ức chế PRMT5 hợp tác với MTA mới mà có khả năng ức chế hoạt tính PRMT5 khi có mặt nồng độ MTA cao, cụ thể là trong tế bào thiếu hụt MTAP.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

và muối được dụng của nó:

trong đó:

R^1 là hydro, halogen, hydroxyalkyl, -L-CN, -Y-C1-C5 alkyl, -Y-xycloalkyl, -Y-heteroxyclyl, -Y-aryl, -Y-arylC1-C3alkyl hoặc -Y-heteroaryl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^2 ;

mỗi Y độc lập là liên kết hoặc -NR⁴-;

mỗi R^2 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, xyanometyl, -(NR⁴)₂, hydroxyalkyl, alkoxy, -SO₂C1-C3alkyl, -X-arylC1-C3alkyl, heteroalkyl, C2-C4 alkynyl, -X-haloalkyl, -X-C1 - C5 alkyl, -Z-C1 - C5 alkyl, heteroxyclyl, -X-L-xycloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-aryl, -Z-aryl, hoặc -X-heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 ;

mỗi X độc lập là liên kết, O, S, -NR⁴- hoặc -NR⁴C(O)-

mỗi Z độc lập là liên kết, -SO-, -SO₂-, -CH(OH)- hoặc -C(O)-;

mỗi L độc lập là liên kết hoặc C1 - C3 alkylen;

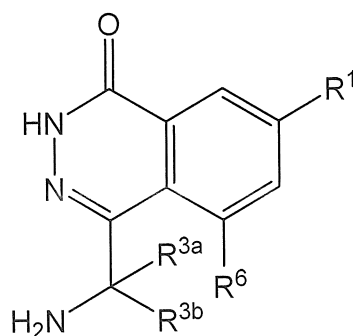
mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc đoteri, hoặc R^{3a} và R^{3b} đều là oxo;

mỗi R^4 độc lập là hydro hoặc C1 – C3 alkyl;

mỗi R^5 độc lập là xyano, oxo, halogen, C1 – C3 alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, -X-haloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-arylC1-C3alkyl, X-arylC1-C3alkyl được thế bằng xyano - X-L-xycloalkyl, -X-L-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C1-C3alkyl hoặc oxo, hoặc -X-aryl; và

R^6 là hydro, halogen, C1-C3 alkyl, haloalkyl hoặc alkoxy.

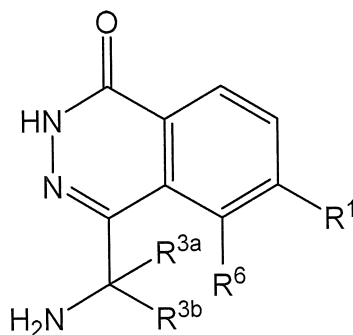
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-A):



Công thức (I-A)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , Y, X, Z và L như được xác định trong công thức I.

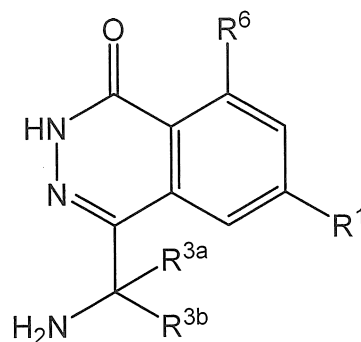
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-B):



Công thức (I-B)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , Y, X, Z và L như được xác định trong công thức I.

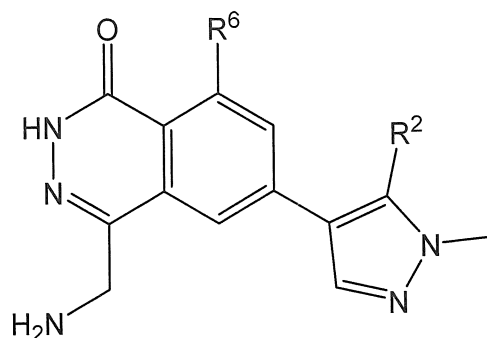
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-C):



Công thức (I-C)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , Y, X, Z và L như được xác định trong công thức I.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-D):



Công thức (I-D)

hoặc muối được dụng của nó:

trong đó:

mỗi Y độc lập là liên kết hoặc $-NR^4$ -;

mỗi R^2 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, xyanometyl, $-(NR^4)_2$, hydroxyalkyl, alkoxy, $-SO_2C1 - C3alkyl$, $-X-arylC1-C3alkyl$, heteroalkyl, $C2- C4 alkynyl$, $-X-haloalkyl$, $-X-C1 - C5 alkyl$, $-Z-C1 - C5 alkyl$, heteroxyclyl, $-X-L-xycloalkyl$, $-Z-xycloalkyl$, $-X-aryl$, $-Z-aryl$, hoặc $-X-heteroaryl$, trong đó heteroxyclyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 , hoặc;

mỗi X độc lập là liên kết, O, S, $-NR^4$ - hoặc $-NR^4C(O)-$;

mỗi Z độc lập là liên kết, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH(OH)-$ hoặc $-C(O)-$;

mỗi L độc lập là liên kết hoặc $C1 - C3 alkylen$;

mỗi R^4 độc lập là hydro hoặc $C1 - C3 alkyl$;

mỗi R^5 độc lập là xyano, oxo, halogen, $C1 - C3 alkyl$, hydroxyalkyl, alkoxy, $-X-$

haloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-arylC1-C3alkyl, X-arylC1-C3alkyl được thế bằng xyano, -X-L-xycloalkyl, -X-L-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C1-C3alkyl hoặc oxo, hoặc -X-aryl; và

R^6 là hydro, halogen, C1-C3 alkyl, haloalkyl hoặc alkoxy.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chất trung gian rất có ích trong việc điều chế hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B) và công thức (I-C).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó và tá dược dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính PRMT5 trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B) và công thức (I-C). Theo một phương án, tiếp xúc là trong điều kiện in vitro. Theo một phương án, tiếp xúc là trong điều kiện in vivo.

Cũng được đề xuất trong bản mô tả này là phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào, in vitro hoặc in vivo, phương pháp bao gồm cho tế bào tiếp xúc với một lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B), công thức (I-C) hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm của nó như được định nghĩa trong bản mô tả này. Theo một phương án, tế bào là tế bào thiếu hụt MTAP.

Cũng được đề xuất là phương pháp điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó.

Cũng được đề xuất ở đây là phương pháp để điều trị bệnh ung thư cho bệnh nhân cần điều trị, phương pháp bao gồm bước (a) xác định rằng bệnh ung thư liên quan đến việc mất gấp đôi MTAP (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến MTAP); và (b) bước cho bệnh nhân dùng lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B), công thức (I-C) hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chất ức chế PRMT5 hợp tác MTA. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất mà ức chế hoạt tính PRMT5 khi có mặt MTA liên kết, dược phẩm chứa một lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất, và phương pháp sử dụng hợp chất này.

Định nghĩa

Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có cùng một nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Tất cả các bằng sáng chế, đơn sáng chế, và công bố sáng chế được đề cập đến trong bản mô tả này được kết hợp bằng cách viện dẫn đến phần phù hợp với bộ lộ sáng chế. Các thuật ngữ và khoảng giá trị có định nghĩa được xác định chung trừ khi được định nghĩa rõ ràng là khác.

Để đơn giản, các gốc hóa học được xác định và được đề cập đến trong xuyên suốt bản mô tả chủ yếu là các gốc hóa học hóa trị một (ví dụ, alkyl, aryl, v.v.). Tuy nhiên, các thuật ngữ này cũng được sử dụng để truyền đạt các gốc đa trị tương ứng dưới trường hợp cấu trúc thích hợp đã biết với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, trong khi gốc “alkyl” thường dùng để chỉ gốc hóa trị một (ví dụ, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), trong trường hợp nhất định, gốc liên kết hóa trị hai có thể là “alkyl”, trong trường hợp này, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng alkyl là gốc hóa trị hai (ví dụ, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), tương đương với thuật ngữ “alkylen”. (Tương tự, trong các trường hợp trong đó cần có gốc hóa trị hai và được chỉ rõ là “aryl”, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ gốc hóa trị hai tương ứng, arylen.) Tất cả các nguyên tử được hiểu là phải có số hóa trị thông thường đối với sự hình thành liên kết (tức là, 4 đối với cacbon, 3 đối với N, 2 đối với O, và 2, 4, hoặc 6 đối với S, phụ thuộc vào trạng thái oxi hóa của S).

Như được sử dụng ở đây, “PRMT5” dùng để chỉ enzyme Protein Arginin N-methyl Transferaza 5 (PRMT5) ở động vật có vú.

Như được sử dụng ở đây, “chất ức chế PRMT5” hoặc “chất ức chế PRMT5 hợp tác MTA” dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế có công thức (I) như được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất này có khả năng điều biến hoặc ức chế chống lại toàn bộ hoặc một phần hoạt tính enzyme của PRMT5 khi có mặt MTA liên kết in vitro hoặc in vivo, hoặc trong tế bào biểu hiện mức độ MTA cao.

Như được sử dụng ở đây, “MTAP” dùng để chỉ enzyme methylthioadenosin phosphorylaza (MTAP) ở động vật có vú.

“Bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MTAP” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoặc được trung gian bởi hoặc mất đi hoạt tính MTAP

dẫn đến mắc rối loạn nhạy cảm với sự ức chế chọn lọc của hoạt tính PRMT5. Ví dụ không giới hạn về bệnh hoặc rối loạn liên quan đến MTAP là bệnh ung thư liên quan đến MTAP.

Thuật ngữ “amino” dùng để chỉ $-NH_2$.

Thuật ngữ “acetyl” dùng để chỉ $-C(O)CH_3$.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “acyl” dùng để chỉ phần tử thể alkylcarbonyl hoặc arylcarbonyl trong đó các phần alkyl và aryl như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “alkyl” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ các nhóm béo mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Như vậy, “alkyl” bao gồm nhóm C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} và C_{12} . Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, và hexyl.

Thuật ngữ “alkenyl” như được sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm béo mạch thẳng hoặc phân nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon. Như vậy, “alkenyl” bao gồm nhóm C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} và C_{12} . Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, và hexenyl.

Thuật ngữ “alkynyl” như được sử dụng ở đây có nghĩa là nhóm béo mạch thẳng hoặc phân nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon, có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon. Như vậy, “alkynyl” bao gồm nhóm C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} và C_{12} . Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, và hexynyl.

Nhóm “alkylen”, “alkenylen”, hoặc “alkynylen” là nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl, như được xác định ở trên trong bản mô tả này, nằm ở giữa và đóng vai trò kết nối hai nhóm hóa học khác. Ví dụ về nhóm alkylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen, etylen, propylen, và butylen. Ví dụ về nhóm alkenylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenylen, propenylen, và butenylen. Ví dụ về nhóm alkynylen bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynylen, propynylen, và butynylen.

Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ $-OC_1 - C_6$ alkyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl” như được sử dụng trong bản mô tả này là nhóm hydrocacbon vòng, no và không no một phần có từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon. Như vậy, “xycloalkyl” bao gồm nhóm hydrocacbon vòng C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂. Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

Thuật ngữ "heteroalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở trên trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thế độc lập bằng O, S, hoặc NR^x, trong đó R^x là hydro hoặc C1 – C3 alkyl. Ví dụ về nhóm heteroalkyl bao gồm metoxymetyl, metoxyetyl và metoxypropyl.

Nhóm "aryl" là nhóm gốc thơm C₆-C₁₄ chứa một đến ba vòng thơm. Như vậy, “aryl” bao gồm nhóm hydrocacbon vòng C₆, C₁₀, C₁₃, và C₁₄. Nhóm aryl minh họa là nhóm aryl C₆-C₁₀. Nhóm aryl cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphtyl, anthraxenyl, và florenyl. Nhóm “aryl” cũng bao gồm hệ vòng nhiều vòng (ví dụ hai vòng) hợp nhất trong đó một hoặc nhiều vòng hợp nhất là không thơm, miễn là ít nhất một vòng là vòng thơm, chẳng hạn như indenyl.

Nhóm "aralkyl" hoặc "arylalkyl" bao gồm nhóm aryl liên kết cộng hóa trị với nhóm alkyl trong đó gốc này được liên kết với gốc khác thông qua gốc alkyl. Nhóm aralkyl minh họa là -(C1 - C6)alkyl(C6 - C10)aryl, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, phenetyl, và naphtylmetyl. Ví dụ, arylC1-C3alkyl là nhóm aryl liên kết cộng hóa trị với C1-C3 alkyl.

Nhóm "heteroxyclyl" hoặc "dị vòng" là cấu trúc vòng một hoặc hai vòng (hợp nhất hoặc spiro) có từ 3 đến 12 nguyên tử, (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 nguyên tử), ví dụ 4 đến 8 nguyên tử, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử vòng độc lập là -C(O)-, N, NR⁴, O, hoặc S, và các nguyên tử vòng còn lại là cacbon bậc bốn hoặc cacbonyl. Ví dụ về nhóm dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epoxy, oxiranyl, oxetanyl, azetidiny, aziridiny, THFyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, imidazolidiny, thiazolidiny, thiatanyl, dithianyl, trithianyl, azathianyl, oxathianyl, dioxolanyl, oxazolidiny, oxazolidinonyl, decahydroquinoliny, piperidonyl, 4-piperidonyl, thiomorpholiny, dimetyl-morpholiny, và morpholiny. Đặc biệt loại trừ ra khỏi phạm vi của thuật ngữ này là hợp chất có nguyên tử O và/hoặc S

vòng liên kề.

Như được sử dụng ở đây, "L-heteroxyclyl" dùng để chỉ nhóm heteroxyclyl liên kết cộng hóa trị với nhóm khác thông qua cầu nối alkylen.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ nhóm có từ 5 đến 14 nguyên tử vòng, tốt hơn nếu có từ 5, 6, 10, 13 hoặc 14 nguyên tử vòng; có 6, 10, hoặc 14 electron π dùng chung trong mảng vòng; và có, ngoài các nguyên tử cacbon, từ một đến ba nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử độc lập là N, O, hoặc S. "Heteroaryl" cũng bao gồm hệ vòng nhiều vòng (ví dụ, hai vòng) trong đó một hoặc nhiều trong số các vòng hợp nhất là không thơm, miễn là ít nhất một vòng là thơm và ít nhất một vòng chứa nguyên tử vòng N, O, hoặc S.

Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzo[d]oxazol-2(3H)-on, 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazoliny, cacbazolyl, 4aH-cacbazolyl, cacbolinyl, cromanyl, chromenyl, cinnoliny, furanyl, furazanyl, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isocromanyl, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isoquinoliny, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthyridiny, octahydroisoquinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidiny, oxazolyl, oxazolidiny, pyrimidiny, phenanthridiny, phenanthroliny, phenaziny, phenothiaziny, phenoxathiiny, phenoxaziny, phtalaziny, piperonyl, pteridiny, puriny, pyranly, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazoliny, pyrazolyl, pyridaziny, pyridooxazol, pyridoimidazol, pyridothiazol, pyridiny, pyridyl, pyrimidiny, pyroliny, 2H-pyrolly, pyroly, quinazoliny, quinoliny, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiaziny, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triaziny, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, và xanthenyl.

Nhóm "L-heteroaralkyl" hoặc "L-heteroarylalkyl" bao gồm nhóm heteroaryl liên kết cộng hóa trị với nhóm khác thông qua cầu nối alkylen. Ví dụ về nhóm heteroalkyl

bao gồm nhóm C₁- C₆ alkyl và nhóm heteroaryl có 5, 6, 9, hoặc 10 nguyên tử vòng. Ví dụ về nhóm heteroaralkyl bao gồm pyridylmetyl, pyridyletyl, pyrolylmetyl, pyrolyletyl, imidazolylmetyl, imidazolyletyl, thiazolylmetyl, thiazolyletyl, benzimidazolylmetyl, benzimidazolyletyl, quinazolinylmetyl, quinolinylmetyl, quinolinyletyl, benzofuranylmetyl, indolinyletyl, isoquinolinylmetyl, isoinodyletyl, cinnolinylmetyl, và benzothiophenyletyl. Đặc biệt loại trừ ra khỏi phạm vi của thuật ngữ này là hợp chất có nguyên tử O và/hoặc S vòng liền kề.

Nhóm "arylen", "heteroarylen", hoặc "heteroxyclylen" lần lượt là nhóm aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl hóa trị hai, như được xác định ở trên trong bản mô tả này, nằm ở giữa và đóng vai trò kết nối hai nhóm hóa học với nhau.

Như được sử dụng ở đây, khi gốc (ví dụ, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, ure, v.v.) được mô tả là “được thể tùy ý” mà không chỉ ra chính xác về phần tử thể có nghĩa là nhóm tùy ý có từ một đến bốn, tốt hơn nếu từ một đến ba, tốt hơn nữa nếu là một hoặc hai, phần tử thể không phải là hydro.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ clo, brom, flo, hoặc iôt.

Thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ chuỗi alkyl trong đó một hoặc nhiều hydro được thế bằng halogen. Ví dụ về các haloalkyl là triflometyl, diflometyl, floclometyl, clometyl, và flometyl.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” dùng để chỉ -alkylen-OH.

Như được sử dụng ở đây, “lượng có hiệu quả” của hợp chất là hàm lượng đủ để điều biến hoặc ức chế chống lại enzym PRMT5.

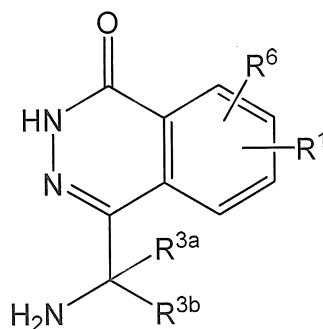
Như được sử dụng ở đây, “lượng có hiệu quả trị liệu” của hợp chất là hàm lượng đủ để cải thiện hoặc theo một cách nào đó làm giảm triệu chứng hoặc ngừng hoặc đảo ngược hoàn toàn tiến triển của tình trạng bệnh, hoặc điều biến hoặc ức chế chống lại hoạt tính của PRMT5. Hàm lượng này có thể được dùng như một liều duy nhất hoặc có thể được dùng theo phác đồ điều trị, nhờ đó nó có hiệu quả.

Như được sử dụng ở đây, “điều trị” có nghĩa là bất kỳ phương thức nào trong đó triệu chứng hoặc bệnh lý của tình trạng, rối loạn hoặc bệnh ở bệnh nhân được cải thiện hoặc nếu không thì thay đổi theo cách có lợi.

Như được sử dụng ở đây, “cải thiện triệu chứng của rối loạn cụ thể bằng cách dùng hợp chất hoặc dược phẩm cụ thể” dùng để chỉ bất kỳ sự thuyên giảm nào, là tạm thời hoặc lâu dài, kéo dài hoặc nhanh chóng, mà có thể được cho là do hoặc liên quan đến việc dùng dược phẩm.

HỢP CHẤT

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

hoặc muối được dùng của nó:

trong đó:

R^1 là hydro, halogen, hydroxyalkyl, -L-CN, -Y-C1 – C5 alkyl, -Y-xycloalkyl, -Y-heteroxyclyl, -Y-aryl, -Y-arylC1-C3alkyl hoặc -Y-heteroaryl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^2 ;

mỗi Y là liên kết hoặc -NR⁴-;

mỗi R^2 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, xyanometyl, -(NR⁴)₂, hydroxyalkyl, alkoxy, -SO₂C1 – C3alkyl, -X-arylC1-C3alkyl, heteroalkyl, C2- C4 alkynyl, -X-haloalkyl, -X-C1 – C5 alkyl, -Z-C1 – C5 alkyl, heteroxyclyl, -X-L-xycloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-aryl, -Z-aryl, hoặc -X-heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 ;

mỗi X độc lập là liên kết, O, S, -NR⁴- hoặc -NR⁴C(O)-;

mỗi Z độc lập là liên kết, -SO-, -SO₂-, -CH(OH)- hoặc -C(O)-;

mỗi L độc lập là liên kết hoặc C1 – C3 alkylen;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc đoteri, hoặc R^{3a} và R^{3b} đều là oxo;

mỗi R^4 độc lập là hydro hoặc C1 – C3 alkyl;

mỗi R^5 độc lập là xyano, oxo, halogen, C1 – C3 alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, -X-haloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-arylC1-C3alkyl, X-arylC1-C3alkyl được thế bằng xyano, -X-L-xycloalkyl, -X-L-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C1-C3alkyl hoặc oxo, hoặc -X-aryl; và

R^6 là hydro, halogen, haloalkyl, C1-C3 alkyl hoặc alkoxy.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là hydro.

Theo một phương án khác đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là halogen. Theo các phương án nhất định, halogen là brom.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -L-CN. Theo một phương án, L là C1 – C3 alkylen. Theo các phương án nhất định, C1 – C3 alkylen là metylen.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-C1 – C5 alkyl. Theo một phương án, Y là liên kết và C1 – C5 alkyl là metyl. Theo một phương án, Y là -NR⁴- và C1 – C5 alkyl là metyl, etyl hoặc propyl.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là hydroxyalkyl.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-heteroxyclyl. Theo các phương án nhất định, Y là liên kết và heteroxyclyl là azetidiny, THFyl hoặc morpholinyl.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-aryl trong đó aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^2 .

Theo các phương án nhất định, Y là liên kết và aryl là phenyl được thế tùy ý bằng một hoặc hai R^2 . Theo một phương án, một hoặc hai nhóm R^2 , mỗi nhóm độc lập là C1 – C3 alkyl, xyano hoặc halogen.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-xycloalkyl. Theo một phương án, Y là liên kết và xycloalkyl là xyclopentyl.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^2 . Theo phương án nhất định, heteroaryl là, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, triazolyl, oxidazolyl, pyridyl, pyridiazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, phtalazinyl, pyrazolopyridinyl, 1H-

pyrolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridyl, tetrahydropyrazolopyrazinyl, 2*H*-4λ⁴-imidazopyrimidinyl, 2*H*-4λ⁴-imidazopyridazinyl, oxazolopyridyl hoặc 5,6-dihydro-8*H*-imidazooxazinyl, mỗi nhóm được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R². Theo một phương án, Y là liên kết.

Theo một phương án, R¹ là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là azetidinyl và R² là -(NR⁴)₂.

Theo một phương án, R¹ là heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là tetrahydropyrazolopyrazinyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R². Theo một phương án, tetrahydropyrazolopyrazinyl là 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R². Theo một phương án, tetrahydropyrazolopyrazinyl được thế bằng một R². Theo một phương án, R² là -X-C1-C5 alkyl, arylC1-C3alkyl, -Z-C1-C5 alkyl, -Z-xycloalkyl hoặc -X-aryl. Theo một phương án, R² là -Z-xycloalkyl, trong đó Z là liên kết và xycloalkyl là xyclopropyl. Theo một phương án, R² là -Z-xycloalkyl, trong đó Z là -C(O)- và xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc bixyclo[1.1.1]pentyl.

Theo một phương án trong đó R¹ là Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyrazolopyridinyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R². Theo một phương án, pyrazolopyridinyl được thế bằng một R², trong đó một R² là alkoxy hoặc -X-aryl. Theo một phương án, alkoxy là metoxy hoặc isopropoxy. Theo các phương án nhất định, -X-aryl, X là O và aryl là phenyl.

Theo một phương án, Y là liên kết và R¹ heteroaryl là pyridyl, được thế tùy ý bằng một hoặc hai R². Theo các phương án nhất định, pyridyl được thế bằng một R², trong đó R² là hydroxy, halogen, xyano, xyanometyl, -(NR⁴)₂, hydroxyalkyl, alkoxy, -SO₂C1 – C3alkyl, arylC1-C3alkyl, heteroalkyl, C2- C4 alkynyl, -X-haloalkyl, -X-C1 – C5 alkyl, -Z-C1 – C5 alkyl, heteroxycyl, -X-L-xycloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-aryl, -Z-aryl, hoặc -X-heteroaryl, trong đó heteroxycyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁵.

Theo một phương án, R¹ là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R² là -X-C1 – C5 alkyl, X là liên kết và C1 – C5 alkyl là metyl, etyl propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl hoặc isopentyl.

Theo một phương án, R¹ là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và

R^2 là -X-haloalkyl, X là liên kết và haloalkyl là diflometyl hoặc triflometyl. Theo phương án khác, R^2 là -X-haloalkyl, trong đó X là O, và trong đó haloalkyl là diflometyl hoặc triflometyl.

Theo một phương án, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là -X-L-xycloalkyl, trong đó X là liên kết, L là liên kết và xycloalkyl là xyclopropyl hoặc xyclohexyl. Theo phương án khác, R^2 là -X-L-xycloalkyl, trong đó X là liên kết, L là metylen và xycloalkyl là xyclopropyl. Theo một phương án, R^2 là -X-L-xycloalkyl, trong đó X là O, L là metylen và xycloalkyl là xyclopropyl.

Theo một phương án, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là C2-C4 alkynyl, trong đó alkynyl là etynyl hoặc prop-2-ynyl.

Theo phương án khác, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là -SO₂C1 – C3 alkyl, trong đó C1 – C3 alkyl là metyl.

Theo một phương án, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là heteroxycyl, trong đó heteroxycyl là morpholinyl hoặc tetrahydropyranyl.

Theo các phương án khác, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là -X-heteroaryl, trong đó heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 . Theo một phương án, X là liên kết, heteroaryl là pyrazolyl được thế bằng một R^5 , trong đó R^5 là C1- C3 alkyl. Theo một phương án, X là liên kết, heteroaryl là pyridyl hoặc pyrimidinyl, mỗi nhóm được thế tùy ý bằng một R^5 .

Theo một phương án, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là arylC1-C3alkyl, trong đó arylC1-C3alkyl là benzyl.

Theo một phương án trong đó R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là -X-heteroaryl, trong đó X là O, và heteroaryl là quinolinyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 . Theo phương án khác, X là -NR⁴-, và heteroaryl là quinolinyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 .

Theo một phương án, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là -X-aryl, trong đó X là O và aryl là phenyl được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba R^5 . Theo một phương án, mỗi nhóm trong số một, hai hoặc ba nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm chỉ bao gồm xyano, halogen, C1 – C3 alkyl và alkoxy. Theo một phương án, X là S và aryl là phenyl được thế tùy ý bằng một R^5 , trong đó R^5 là halogen hoặc C1-C3

alkyl. Theo một phương án, X là O và aryl là phenyl được thế tùy ý bằng hai nhóm R^5 , trong đó mỗi nhóm R^5 độc lập là xyano. Theo một phương án, X là $-NR^4-$ và aryl là phenyl được thế tùy ý bằng hai nhóm R^5 , trong đó mỗi nhóm R^5 độc lập là alkoxy. Theo các phương án nhất định, mỗi alkoxy là metoxy.

Theo một phương án, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là halogen, trong đó halogen là clo hoặc flo. Theo một phương án, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl và R^2 là -X-L-xycloalkyl, heteroxyclyl hoặc -X-aryl, trong đó aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 . Theo một phương án, R^2 là -X-L-xycloalkyl, trong đó mỗi X và L là liên kết và xycloalkyl là xyclohexyl. Theo một phương án, R^2 là heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl là tetrahydropyranyl. Theo một phương án, R^2 là -X-aryl, trong đó aryl là phenyl được thế bằng hai R^5 , trong đó mỗi R^5 là xyano.

Theo các phương án nhất định, R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyridyl được thế bằng hai R^2 . Theo một phương án, mỗi R^2 độc lập là -X-C1 – C5 alkyl hoặc một R^2 là halogen hoặc xycloalkyl và R^2 thứ hai là -X-C1 – C5 alkyl, trong đó X là liên kết.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyrimidinyl, được thế tùy ý bằng một hoặc hai R^2 . Theo một phương án, pyrimidinyl được thế bằng một R^2 , trong đó R^2 là -X-C1 – C5 alkyl hoặc -X-haloalkyl. Theo một phương án, mỗi X là liên kết.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là quinolinyl, được thế tùy ý bằng một hoặc hai R^2 . Theo các phương án nhất định, một nhóm R^2 là xyano. Theo các phương án nhất định, một nhóm R^2 là xyano và R^2 thứ hai là halogen hoặc -X-C1 C5 alkyl.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là isothiazolyl, được thế tùy ý bằng một hoặc hai R^2 . Theo một phương án, R^2 là -X-aryl được thế tùy ý bằng một R^5 , trong đó aryl là naphthyl được thế bằng một R^5 , trong đó R^5 là xyano.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là pyrazolyl, được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba nhóm R^2 .

Theo các phương án nhất định, pyrazolyl được thế bằng một R^2 , trong đó R^2 là xyano, -X-C1 – C5 alkyl, hydroxyalkyl, arylC1-C3alkyl hoặc -X-aryl, trong đó aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 . Theo một phương án, R^2 là -X-C1 – C5 alkyl, trong đó X là liên kết và C1 - C5 alkyl là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl hoặc isopentyl.

Theo các phương án khác, pyrazolyl được thế bằng hai nhóm R^2 , trong đó hai nhóm R^2 độc lập là (1) -X-C1 – C5 alkyl, (2) -X-C1 – C5 alkyl và halogen, (3) -X-C1 – C5 alkyl và alkoxy, (4) -X-C1 – C5 alkyl và -N(R⁴)₂, (5) X-C1 – C5 alkyl và -X-haloalkyl, (6) -X-C1 – C5 alkyl và arylC1-C3alkyl, (7) -X-C1 – C5 alkyl và -X-L-xycloalkyl, (8) -X-C1 – C5 alkyl và -heteroxyclyl, (9) -X-C1 – C5 alkyl và -X-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 , (10) -X-C1 – C5 alkyl và -X-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 , (11) -X-C1 – C5 alkyl và xyanometyl, (12) -X-C1 – C5 alkyl và xyano, (13) xyano và halogen, trong đó halogen là clo hoặc flo, (14) xyano và -X-L-xycloalkyl, (15) halogen độc lập, (16) xyano và alkoxy, trong đó mỗi X là liên kết, (17) xyano và -X-aryl, (18) xyano và -X-heteroaryl, (19) xyano và heteroxyclyl (20) halogen và -X-arylC1-C3alkyl hoặc X-arylC1-C3alkyl được thế bằng xyano, và (21) halogen và -X-aryl.

Theo một phương án trong đó R^1 là pyrazolyl, pyrazolyl được thế bằng hai R^2 , trong đó một R^2 là -X-C1–C5 alkyl và R^2 thứ hai là -X-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 . Theo một phương án, mỗi X là liên kết và aryl là phenyl được thế bằng hai R^5 , trong đó (1) mỗi R^5 độc lập là -X-C1 – C5 alkyl, trong đó X là liên kết; (2) một R^5 là xyano và một R^5 là -X-C1 – C5 alkyl, trong đó X là liên kết; (3) một R^5 là xyano và một R^5 là -X-L-xycloalkyl, trong đó X là liên kết và L là liên kết, metylen hoặc etylen; (4) một R^5 là xyano và một R^5 là halogen; (5) một R^5 là xyano và một R^5 là alkoxy; (6) mỗi R^5 độc lập là xyano hoặc (7) mỗi R^5 độc lập là halogen.

Theo một phương án trong đó R^1 là pyrazolyl, pyrazolyl được thế bằng hai R^2 , trong đó một R^2 là -X-C1–C5 alkyl và R^2 thứ hai là -X-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 . Theo một phương án, X là liên kết và aryl là naphtyl được thế bằng một R^5 , trong đó R^5 là xyano hoặc halogen. Theo một phương án, naphtyl được thế bằng hai nhóm R^5 , trong đó một R^5 là xyano và R^5 thứ hai là halogen, alkoxy hoặc xyano. Theo một phương án, naphtyl được thế bằng ba nhóm R^5 , trong đó một R^5 là xyano và R^5 thứ hai là X-haloalkyl và R^5 thứ ba là -X-L-xycloalkyl.

Theo một phương án trong đó R^1 là pyrazolyl, pyrazolyl được thế bằng hai R^2 , trong đó một R^2 là $-X-C1-C5$ alkyl và R^2 thứ hai là $-X$ -aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 . Theo một phương án, X là liên kết và aryl là phenyl được thế bằng ba R^5 , trong đó (1) mỗi R^5 độc lập là $-X-C1-C5$ alkyl, trong đó mỗi X là liên kết; (2) một R^5 là xyano và hai R^5 là $-X-C1-C5$ alkyl, trong đó mỗi X là liên kết; (3) một R^5 là xyano, một R^5 là halogen, và một R^5 là $-X-C1-C5$ alkyl, trong đó X là liên kết; (4) một R^5 là xyano và hai R^5 là alkoxy, (5) một R^5 là xyano và hai R^5 là halogen (6) một R^5 là xyano, một R^5 là halogen và một R^5 là alkoxy, (7) hoặc một R^5 là xyano, một R^5 là halogen, và một R^5 là $-X-L$ -xycloalkyl.

Theo một phương án trong đó R^1 là pyrazolyl, pyrazolyl được thế bằng hai R^2 , trong đó một R^2 là $-X-C1-C5$ alkyl và R^2 thứ hai là $-X$ -heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 . Theo một phương án, mỗi X là liên kết và heteroaryl là quinolinyl, pyrazolyl, cromanyl, indoliziny, dihydrobenzylfuranyl hoặc imidzaopyridinyl, mỗi nhóm được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 .

Theo một phương án, pyrazolyl được thế bằng ba R^2 , trong đó mỗi R^2 độc lập là $-X-C1-C5$ alkyl và mỗi X là liên kết.

Theo một phương án trong đó R^1 là pyrazolyl, pyrazolyl được thế bằng ba R^2 , trong đó (1) một R^2 là xyano và hai R^2 là halogen; (2) một R^2 là xyano, một R^2 là halogen và một R^2 là alkoxy. Theo các phương án khác, một R^2 là alkoxy, và hai R^2 độc lập là halogen.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là $-Y$ -heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là imidazolyl, 1*H*-pyrrolopyridyl, tetrahydropyrazolopyrazinyl, 2*H*-4*λ*⁴-imidazopyrimidinyl, 2*H*-4*λ*⁴-imidazopyridazinyl, hoặc oxazolopyridyl, mỗi nhóm được thế bằng một nhóm R^2 , trong đó R^2 là $-X-C1-C5$ alkyl, trong đó X là liên kết. Theo một phương án, heteroaryl là 1*H*-pyrrolopyridyl được thế bằng một R^2 , trong đó R^2 là xyano hoặc $-X$ -aryl. Theo các phương án nhất định, X trong $-X$ -aryl là liên kết và aryl là phenyl. Theo một phương án, heteroaryl là imidazolyl được thế bằng một R^2 , trong đó R^2 là hydroxyalkyl hoặc $-X$ -aryl.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là $-Y$ -heteroaryl, Y là liên kết và heteroaryl là imidazopyridyl được thế bằng một nhóm R^2 , trong đó R^2 là xyano, alkoxy, halogen hoặc $-X-C1-C5$ alkyl. Theo các phương án khác, heteroaryl là

imidazopyridyl được thế bằng hai nhóm R^2 , trong đó một R^2 là halogen và nhóm R^2 thứ hai là -X-C1-C5 alkyl hoặc halogen.

Theo một phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là -Y-aryl, Y là -NR⁴- và aryl là phenyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 .

Theo một phương án, R^1 là -Y- arylC1-C3alkyl. Theo một phương án, Y là -NR⁴- và arylC1-C3alkyl là benzyl.

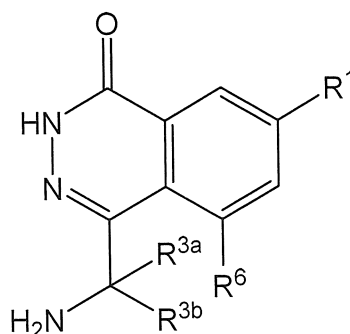
Theo một phương án, mỗi R^{3a} và R^{3b} là hydro. Theo phương án khác, mỗi R^{3a} và R^{3b} là đoteri. Theo các phương án nhất định, một trong số R^{3a} và R^{3b} là hydro và còn lại là đoteri. Theo một phương án, R^{3a} và R^{3b} cùng nhau là oxo.

Theo một phương án, mỗi R^4 là hydro. Theo một phương án, mỗi R^4 độc lập là C1-C3 alkyl. Theo một phương án, một R^4 là hydro và R^4 còn lại là C1-C3 alkyl.

Theo một phương án, xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl rings được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 , trong đó R^5 là xyano, oxo, halogen, C1 – C3 alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, -X-haloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-arylC1-C3alkyl, -X-L-xycloalkyl hoặc -X-aryl.

Theo một phương án, R^6 là hydro. Theo một phương án, R^6 là halogen. Theo các phương án nhất định, halogen là clo hoặc flo. Theo một phương án, R^6 là C1-C3 alkyl. Theo các phương án nhất định, C1-C3 alkyl là metyl hoặc etyl. Theo một phương án, R^6 là alkoxy. Theo các phương án nhất định, alkoxy là metoxy. Theo một phương án, R^6 là haloalkyl. Theo các phương án nhất định, haloalkyl là triflometyl.

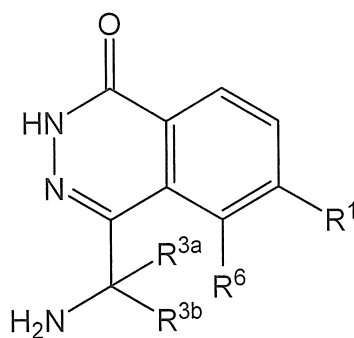
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-A):



Công thức (I-A)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , Y, X, Z, và L như được xác định trong công thức I.

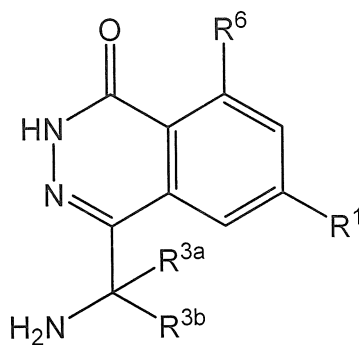
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-B):



Công thức (I-B)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , Y, X, Z, và L như được xác định trong công thức I.

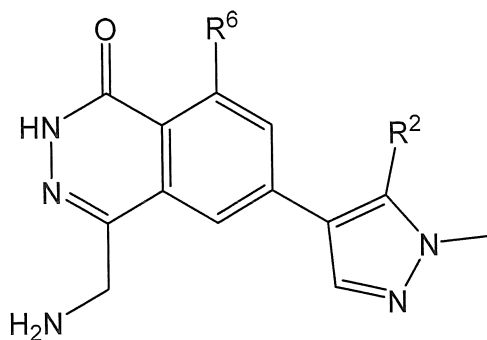
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-C):



Công thức (I-C)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 , R^5 , R^6 , Y, X, Z và L như được xác định trong công thức I.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-D):



Công thức (I-D)

hoặc muối được dụng của nó:

trong đó:

mỗi Y độc lập là liên kết hoặc $-NR^4-$;

mỗi R^2 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, xyanometyl, $-(NR^4)_2$, hydroxyalkyl, alkoxy, $-SO_2C1 - C3alkyl$, $-X-arylC1-C3alkyl$, heteroalkyl, $C2- C4 alkynyl$, $-X-haloalkyl$, $-X-C1 - C5 alkyl$, $-Z-C1 - C5 alkyl$, heteroxyclyl, $-X-L-xycloalkyl$, $-Z-xycloalkyl$, $-X-aryl$, $-Z-aryl$, hoặc $-X-heteroaryl$, trong đó heteroxyclyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 , hoặc;

mỗi X độc lập là liên kết, O, S, $-NR^4-$ hoặc $-NR^4C(O)-$;

mỗi Z độc lập là liên kết, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH(OH)-$ hoặc $-C(O)-$;

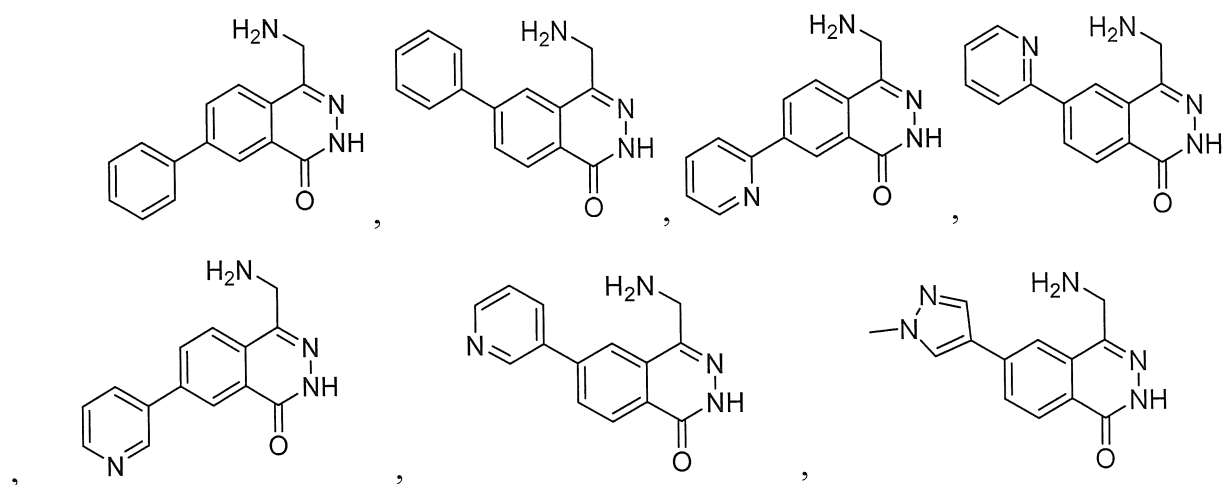
mỗi L độc lập là liên kết hoặc $C1-C3 alkylen$;

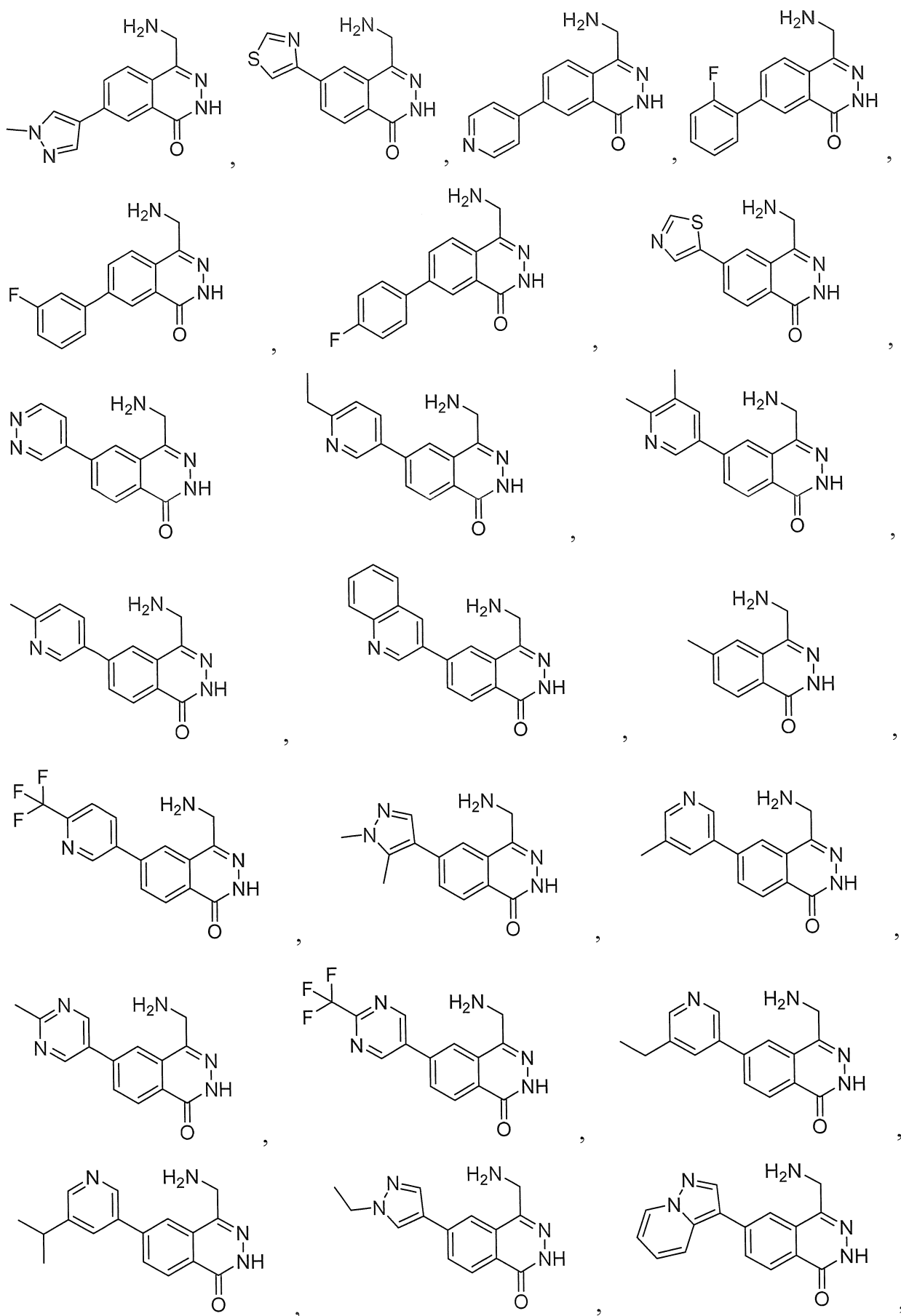
mỗi R^4 độc lập là hydro hoặc $C1-C3 alkyl$;

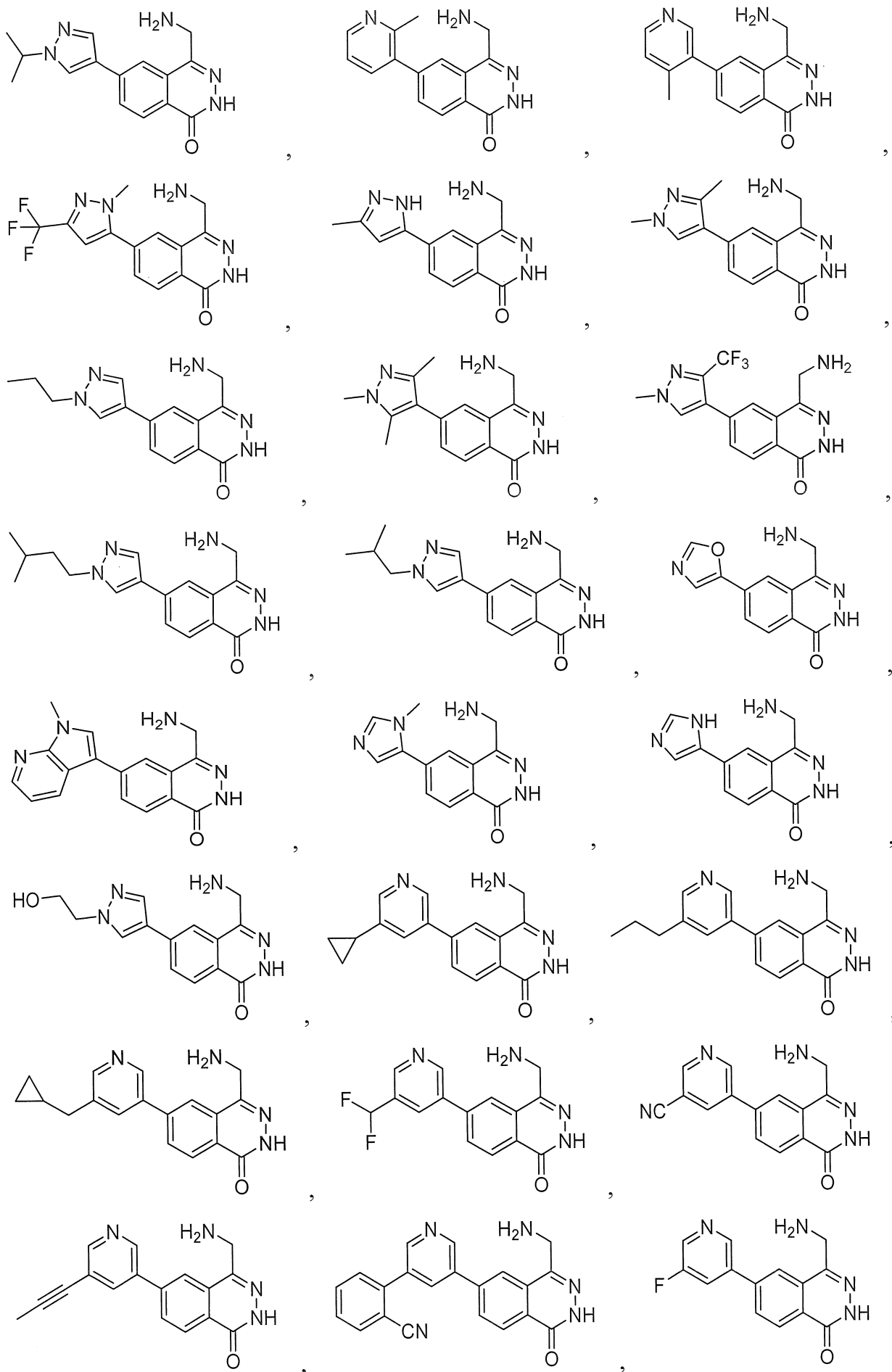
mỗi R^5 độc lập là xyano, oxo, halogen, $C1-C3 alkyl$, hydroxyalkyl, alkoxy, $-X-haloalkyl$, $-Z-xycloalkyl$, $-X-arylC1-C3alkyl$, $X-arylC1-C3alkyl$ được thế bằng xyano, $-X-L-xycloalkyl$, $-X-L-heteroaryl$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $C1-C3alkyl$ hoặc oxo, hoặc $-X-aryl$; và

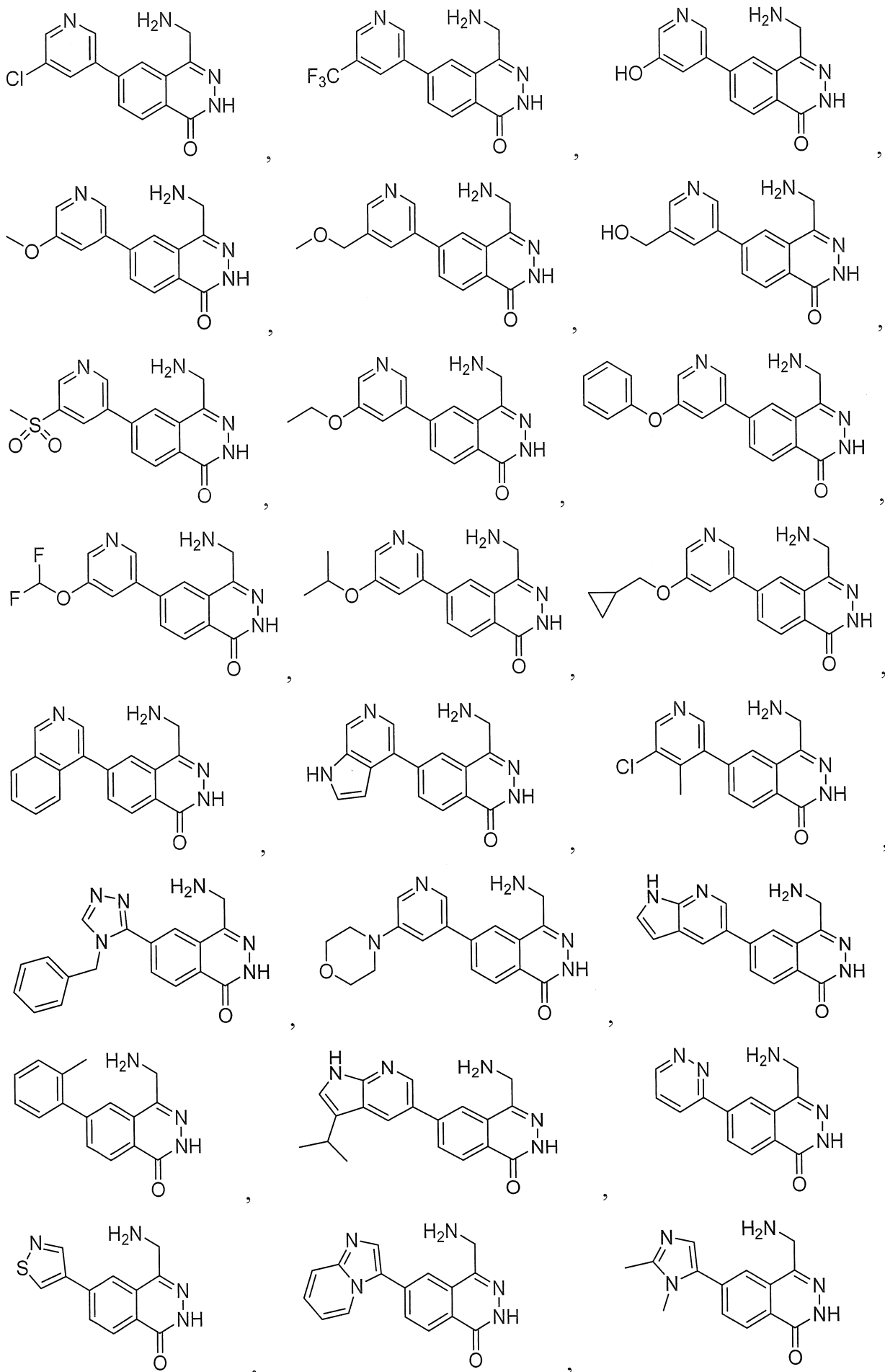
R^6 là hydro, halogen, $C1-C3 alkyl$, haloalkyl hoặc alkoxy.

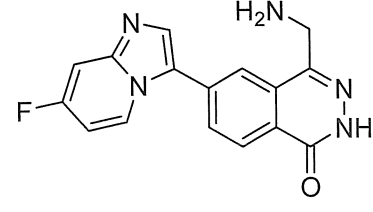
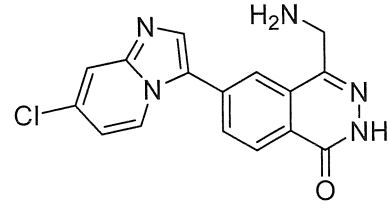
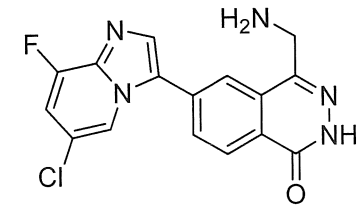
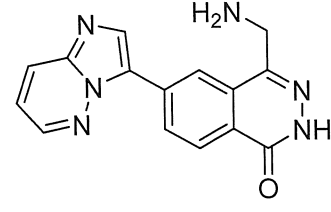
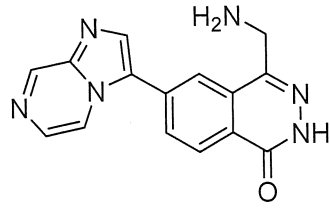
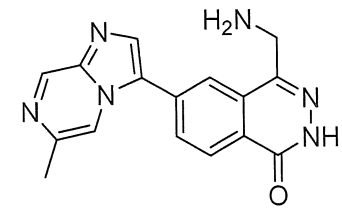
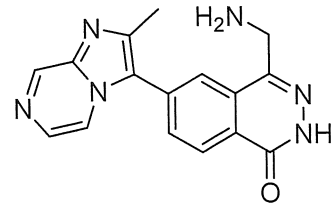
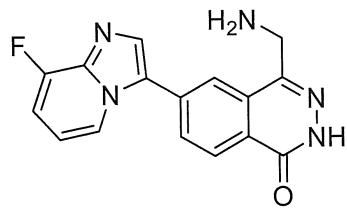
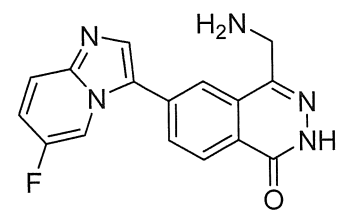
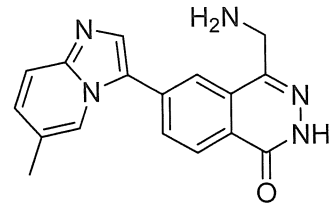
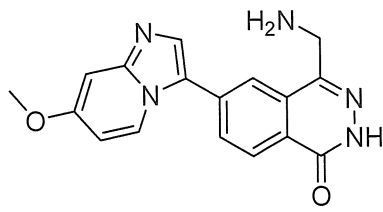
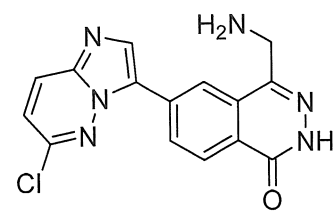
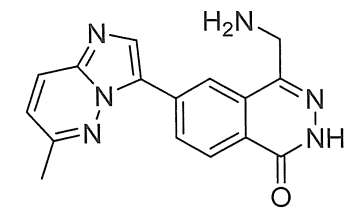
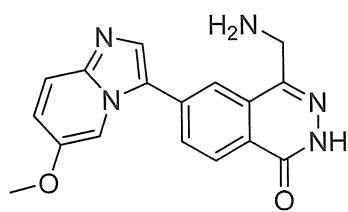
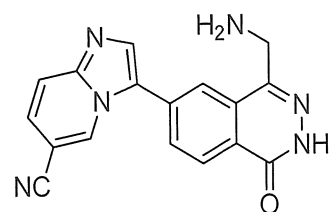
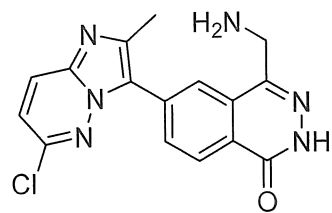
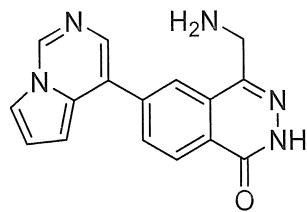
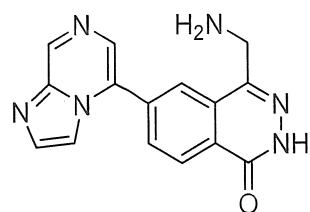
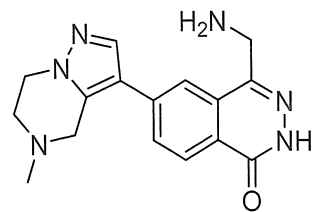
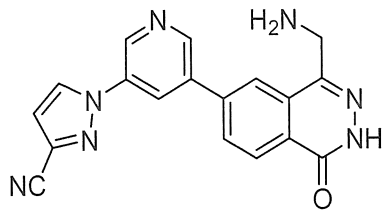
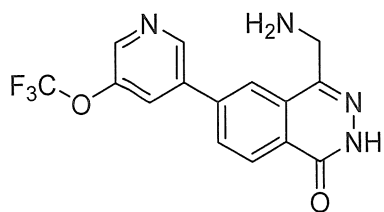
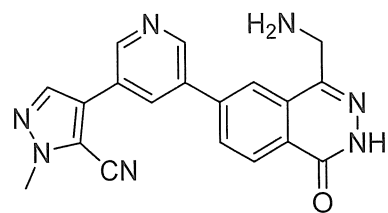
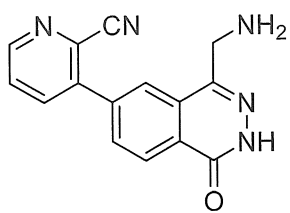
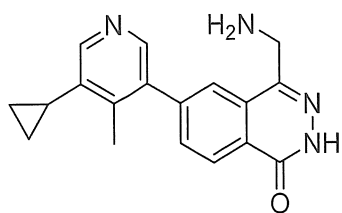
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B), và/hoặc công thức (I-C) là:

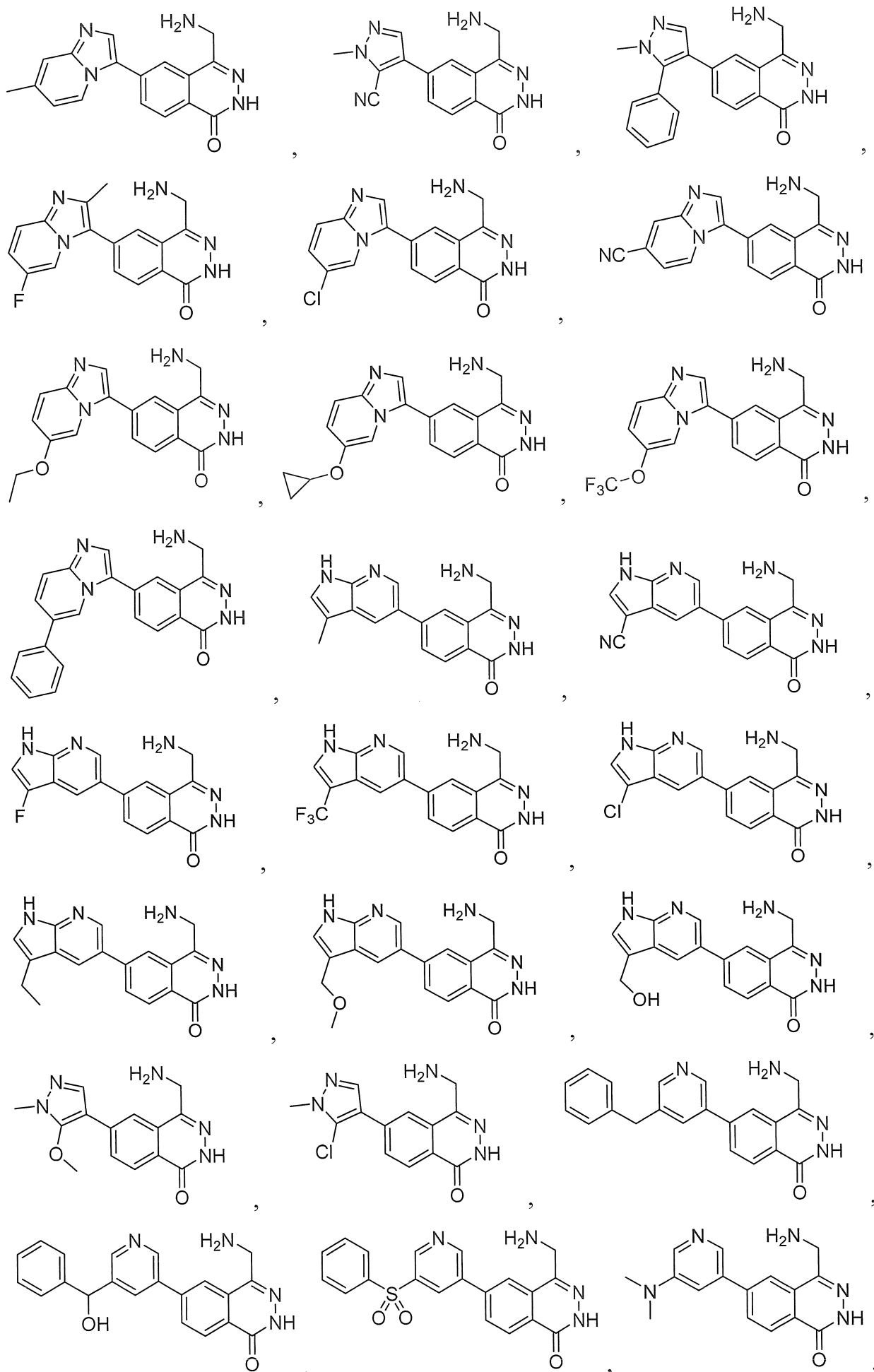


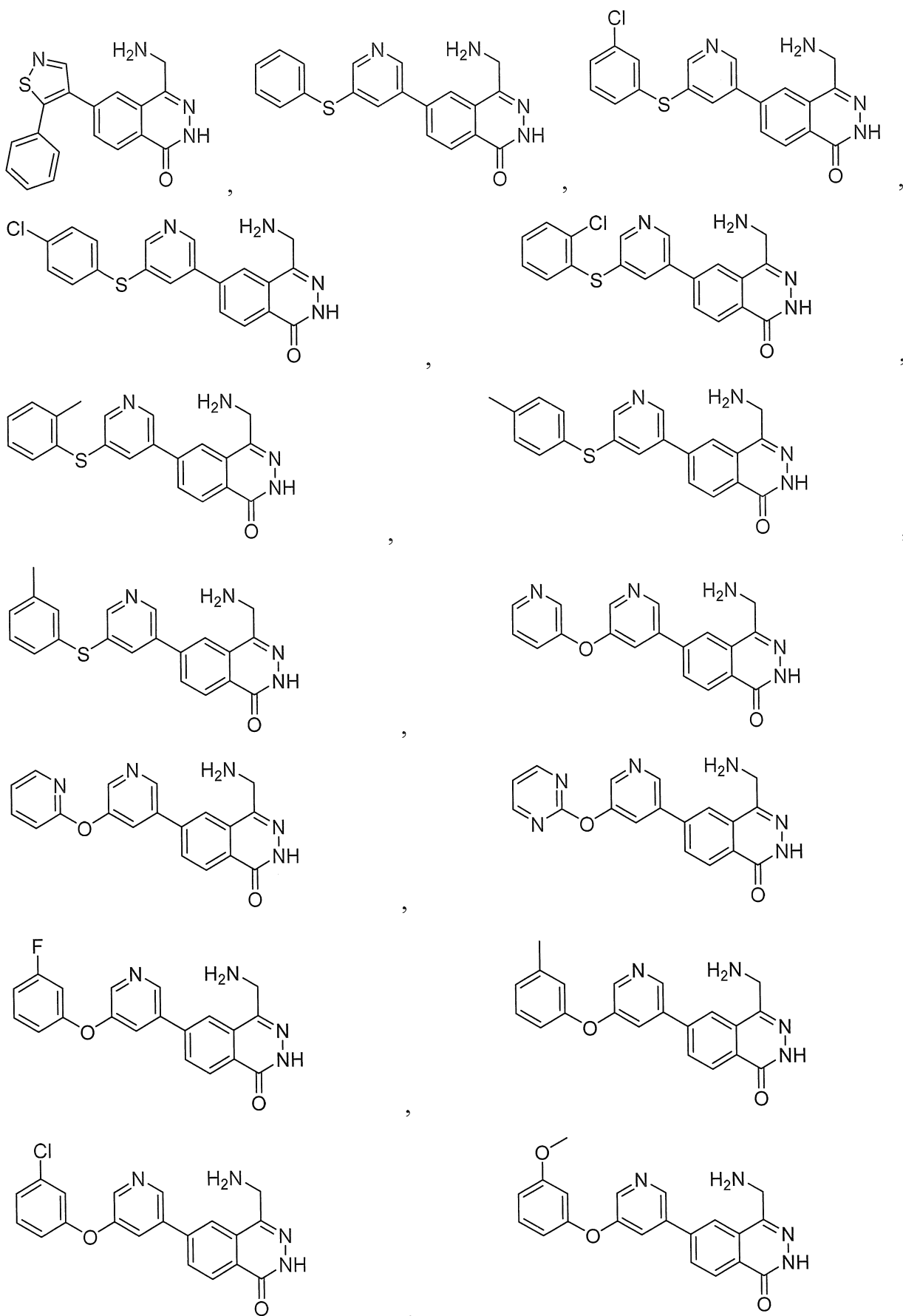


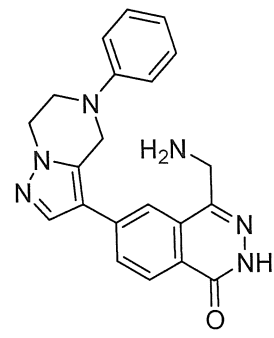
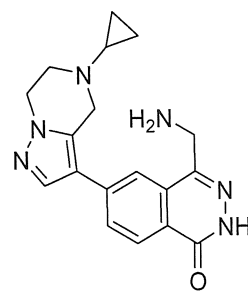
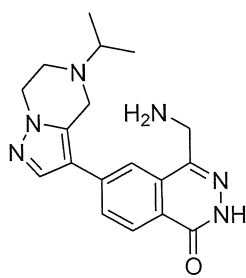
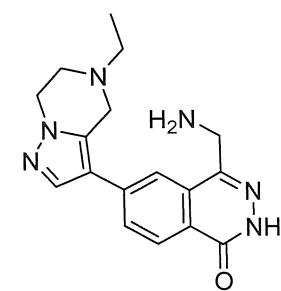
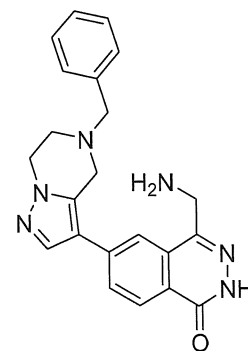
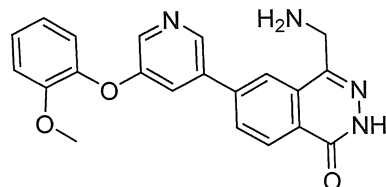
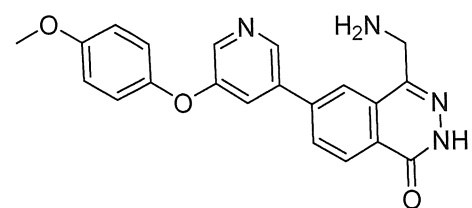
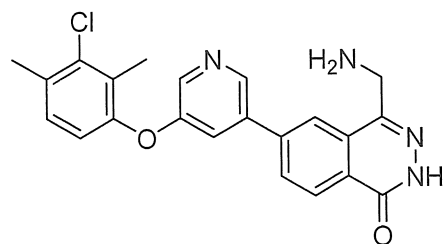
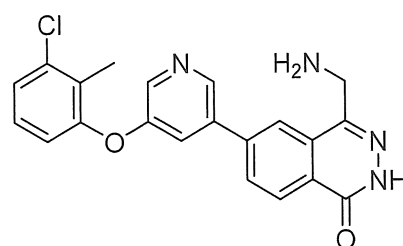
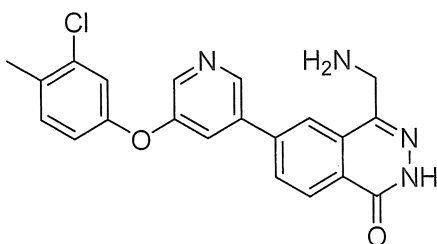
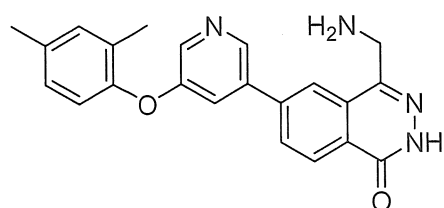
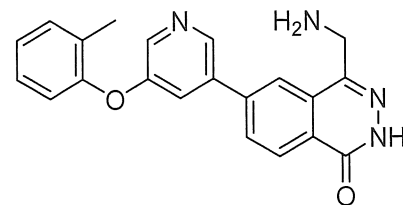
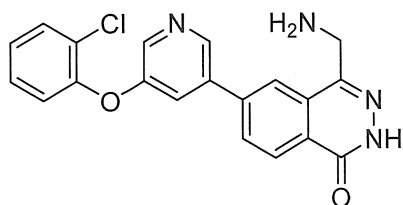
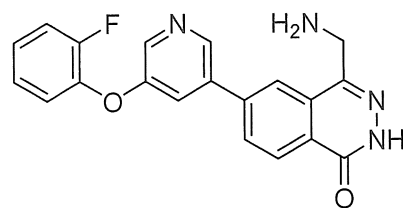
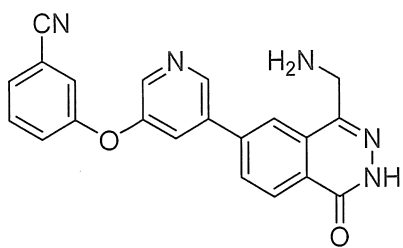


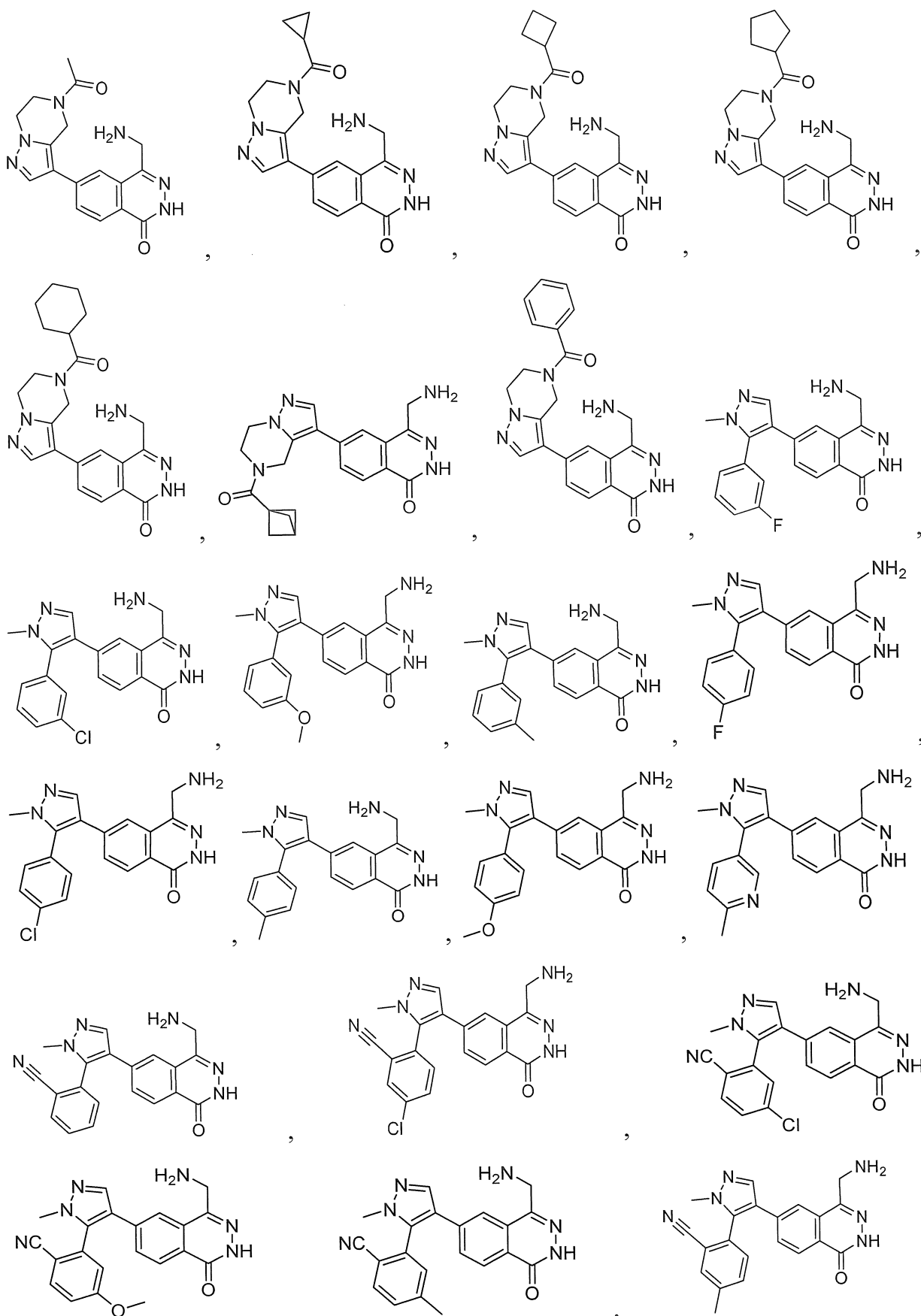


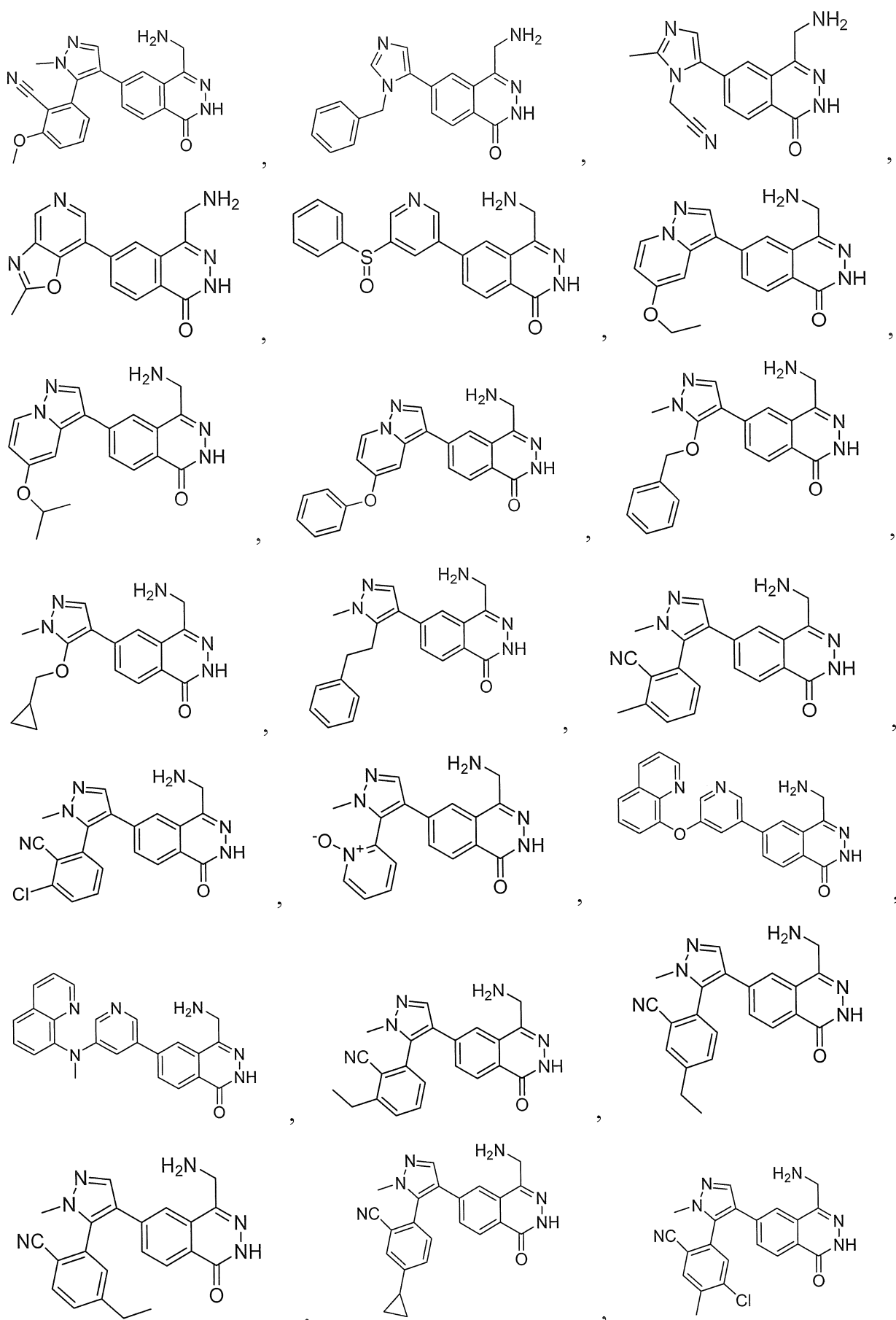


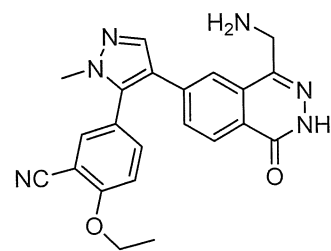
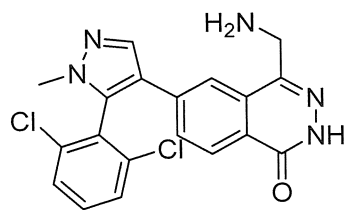
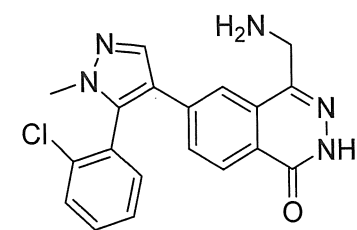
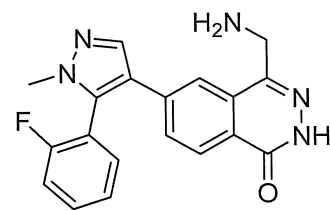
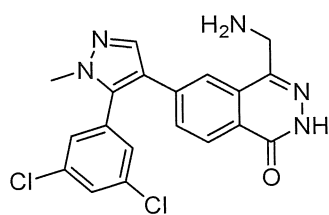
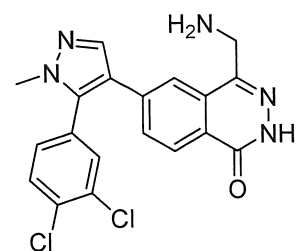
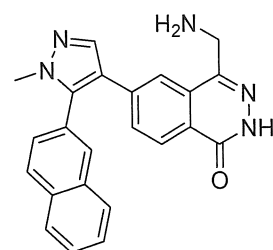
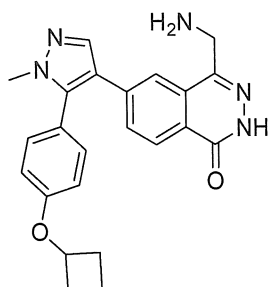
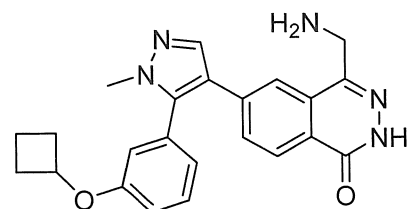
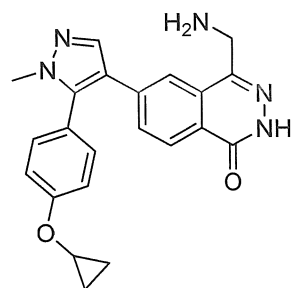
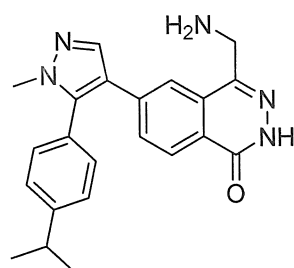
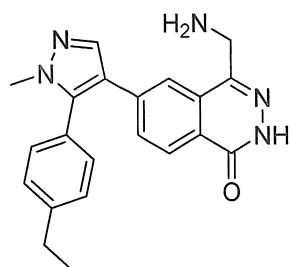
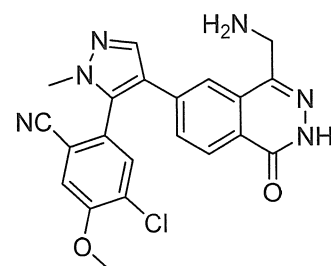
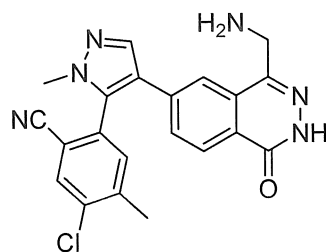
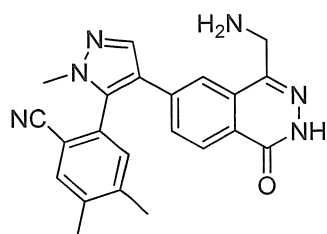
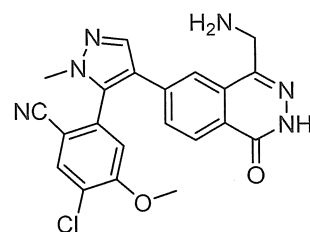
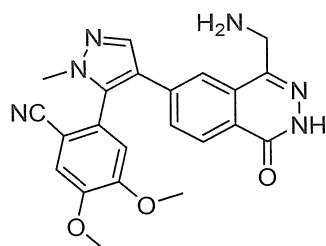
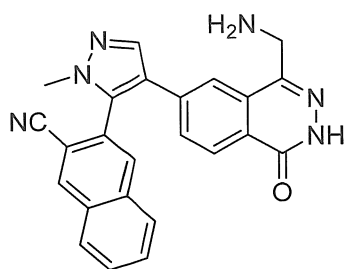


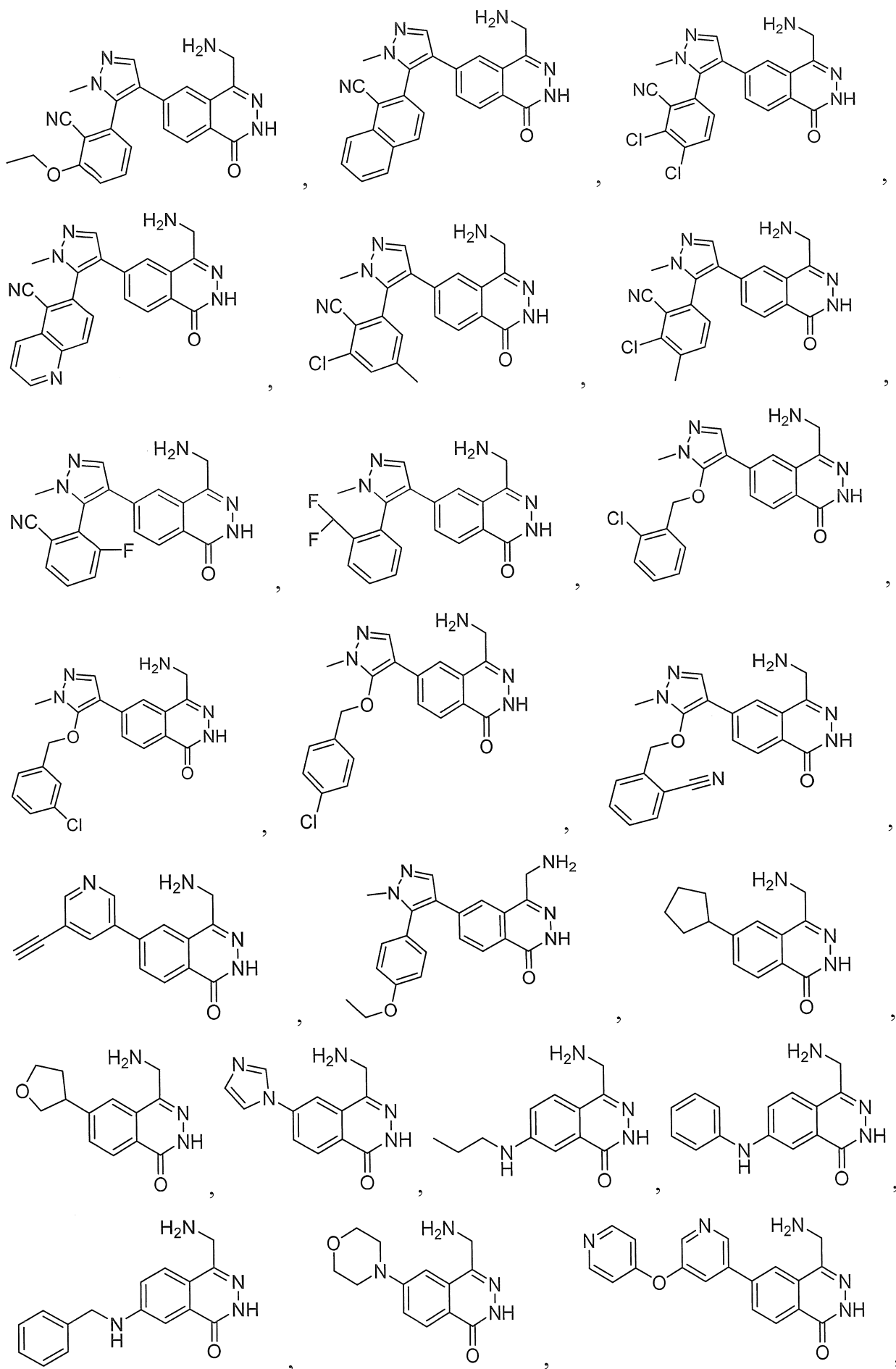


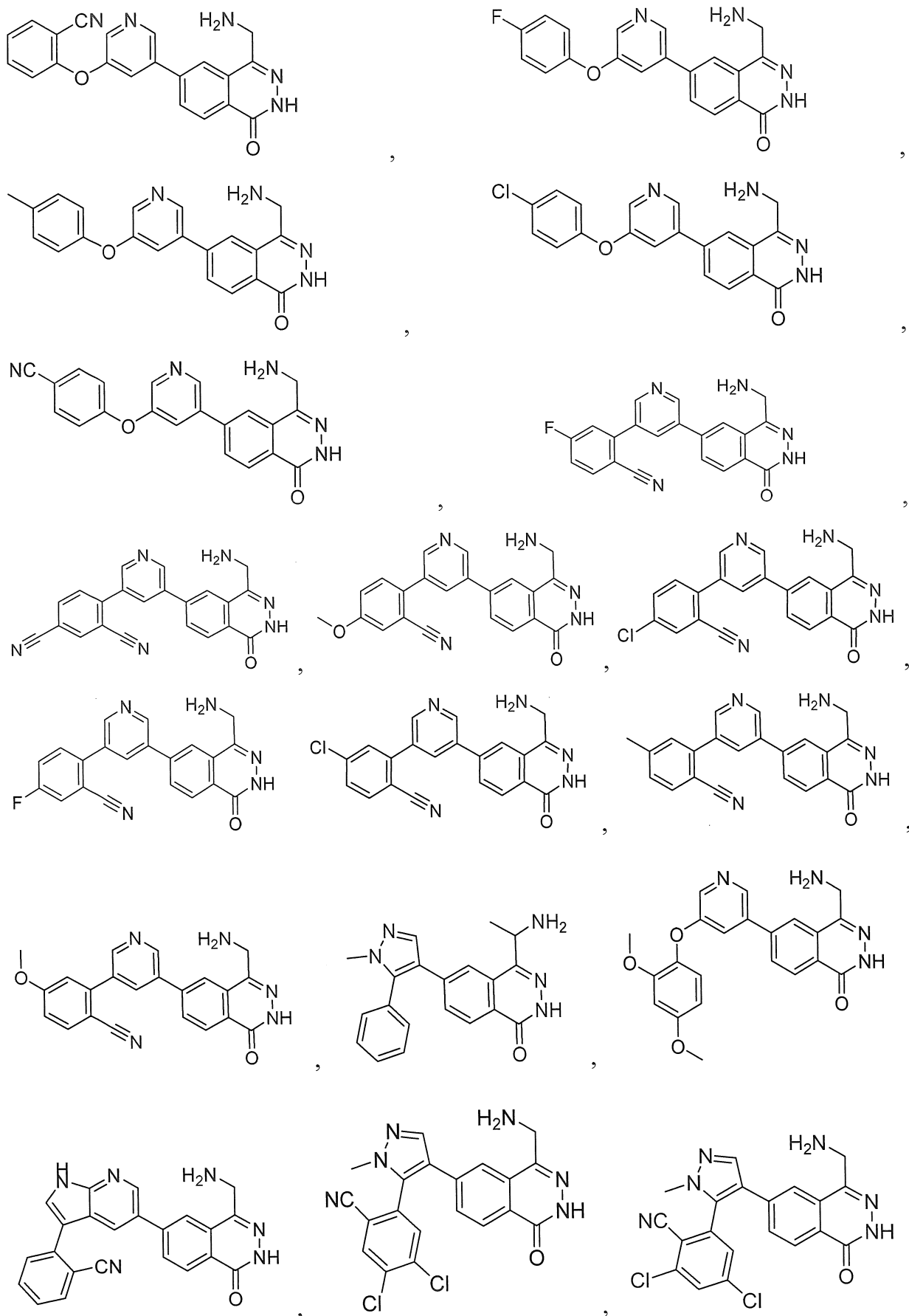


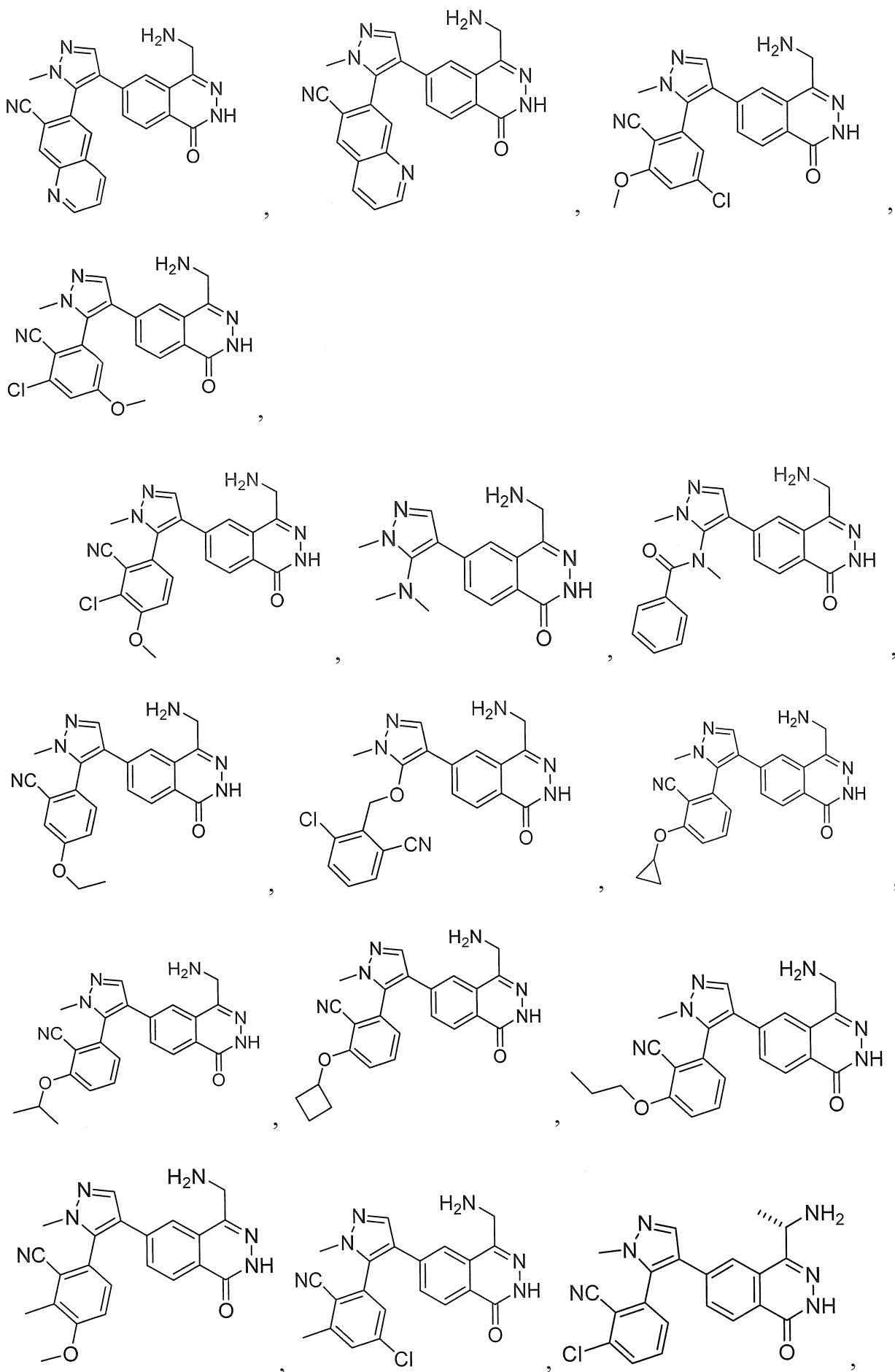


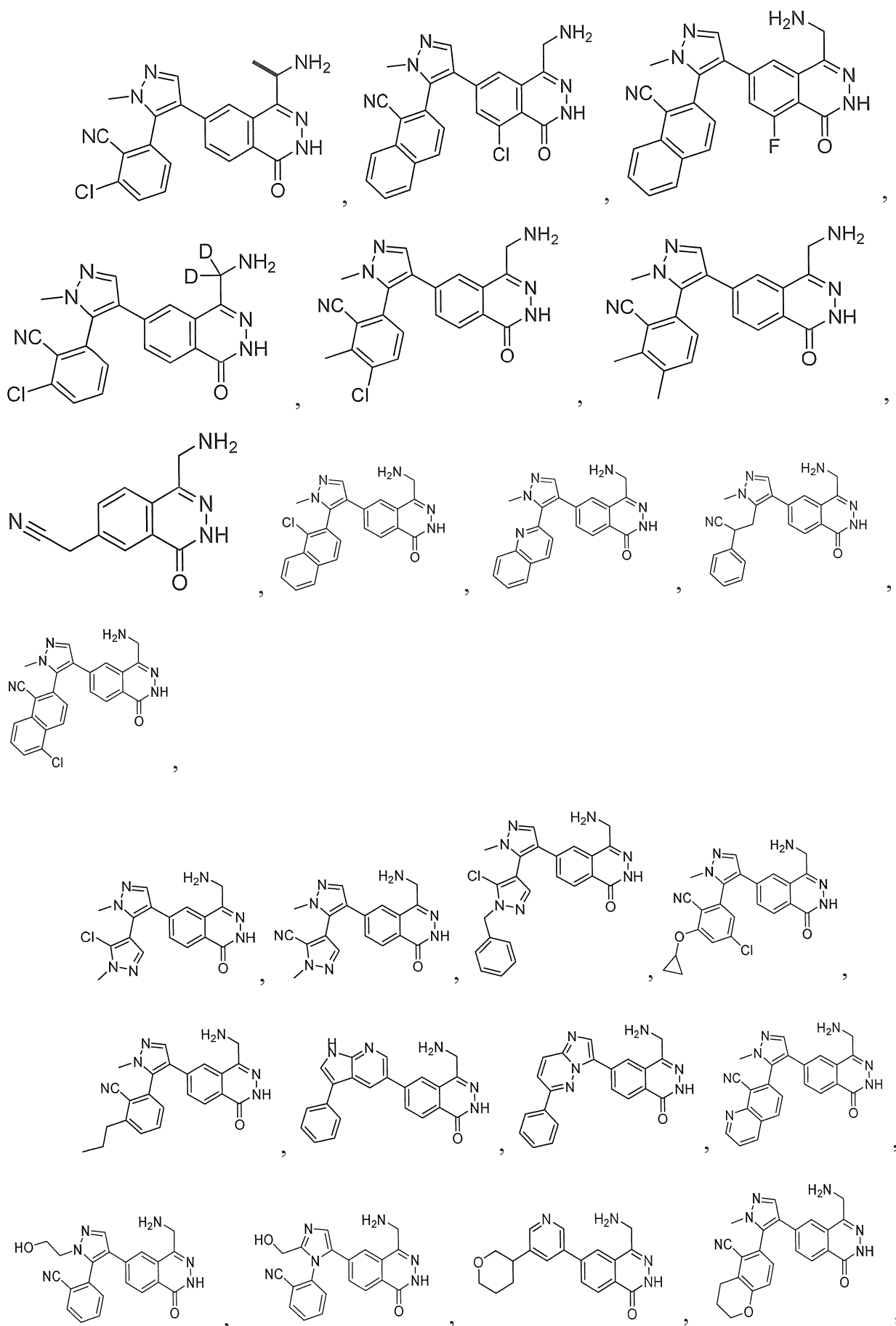


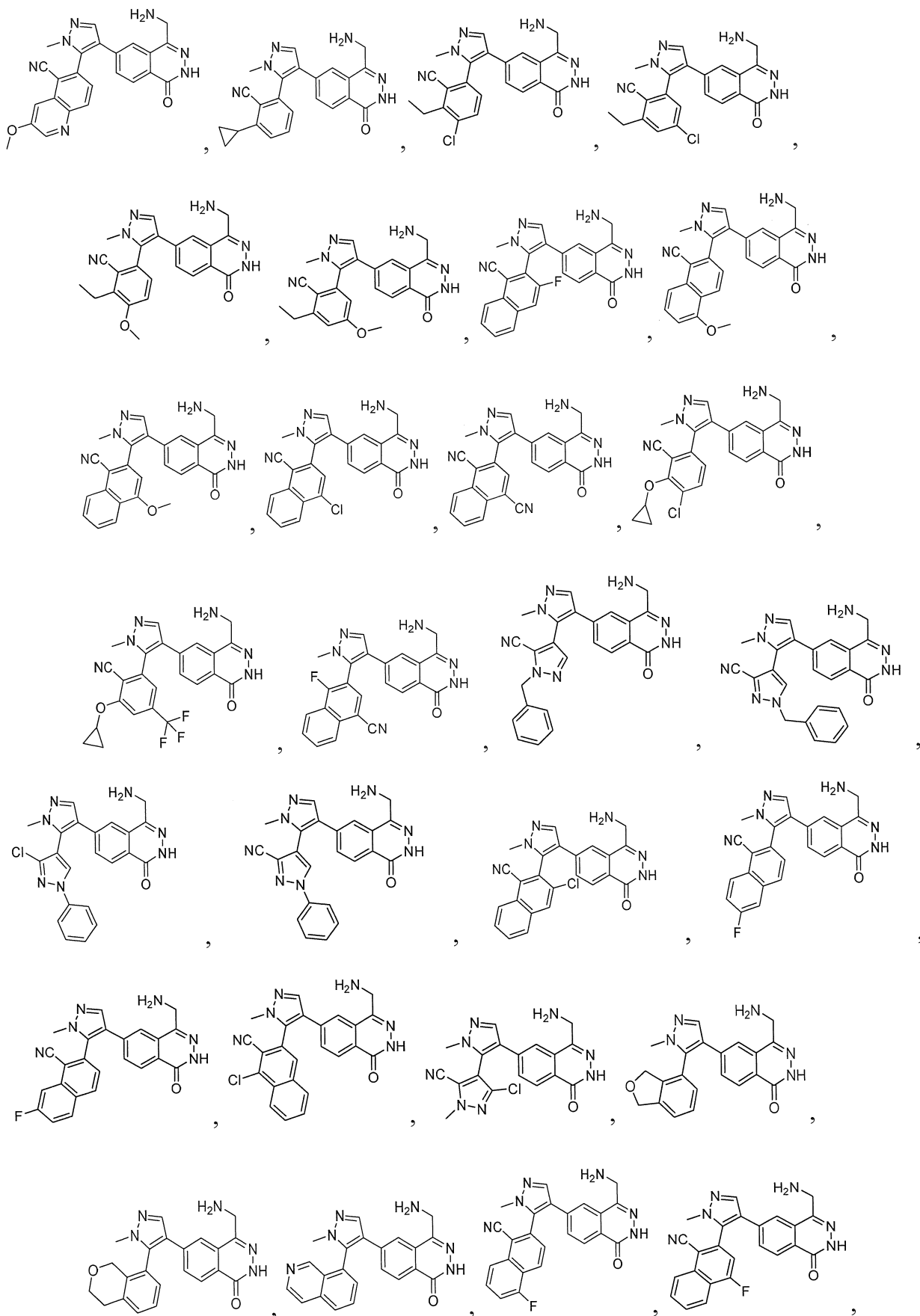


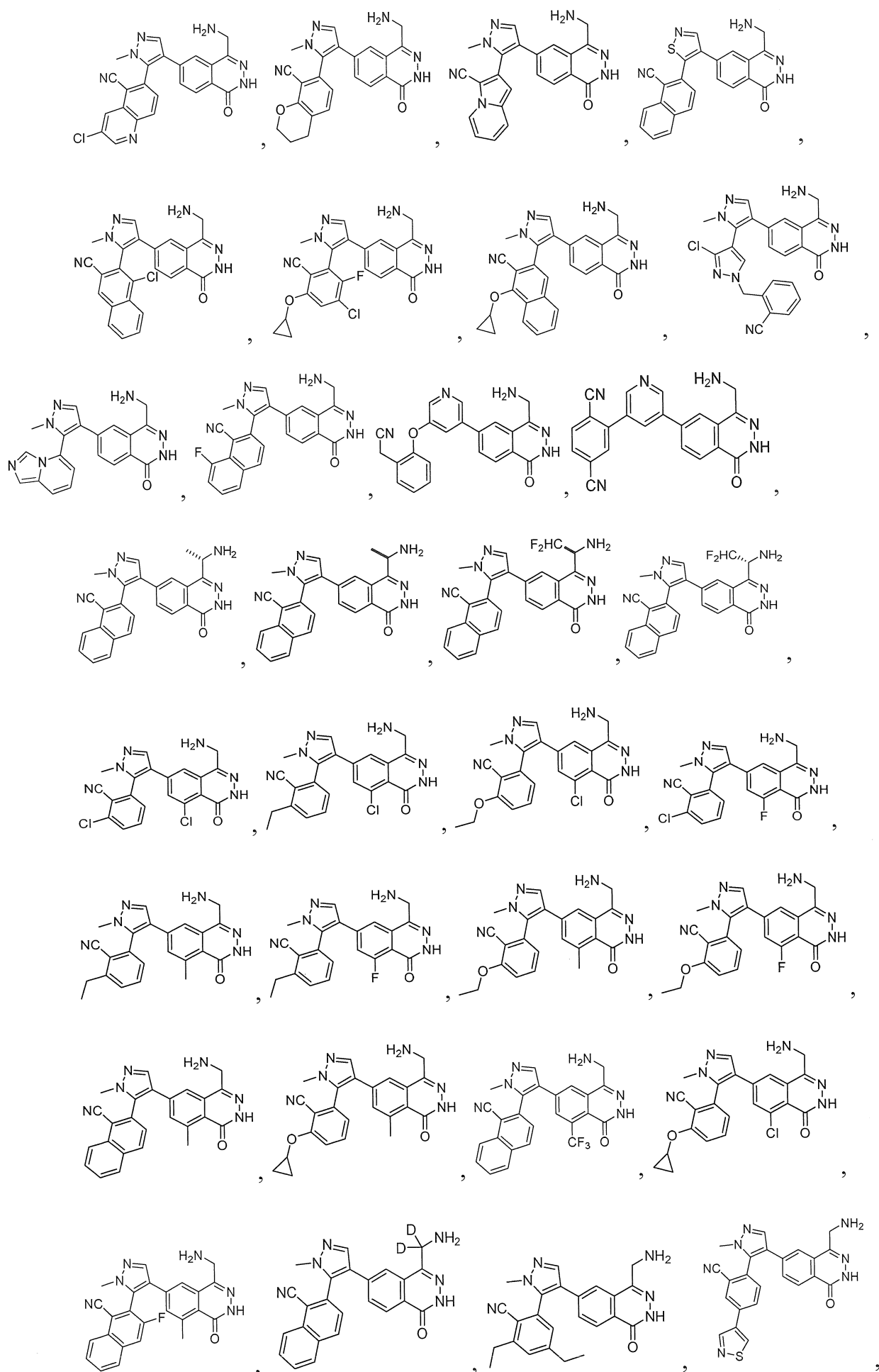


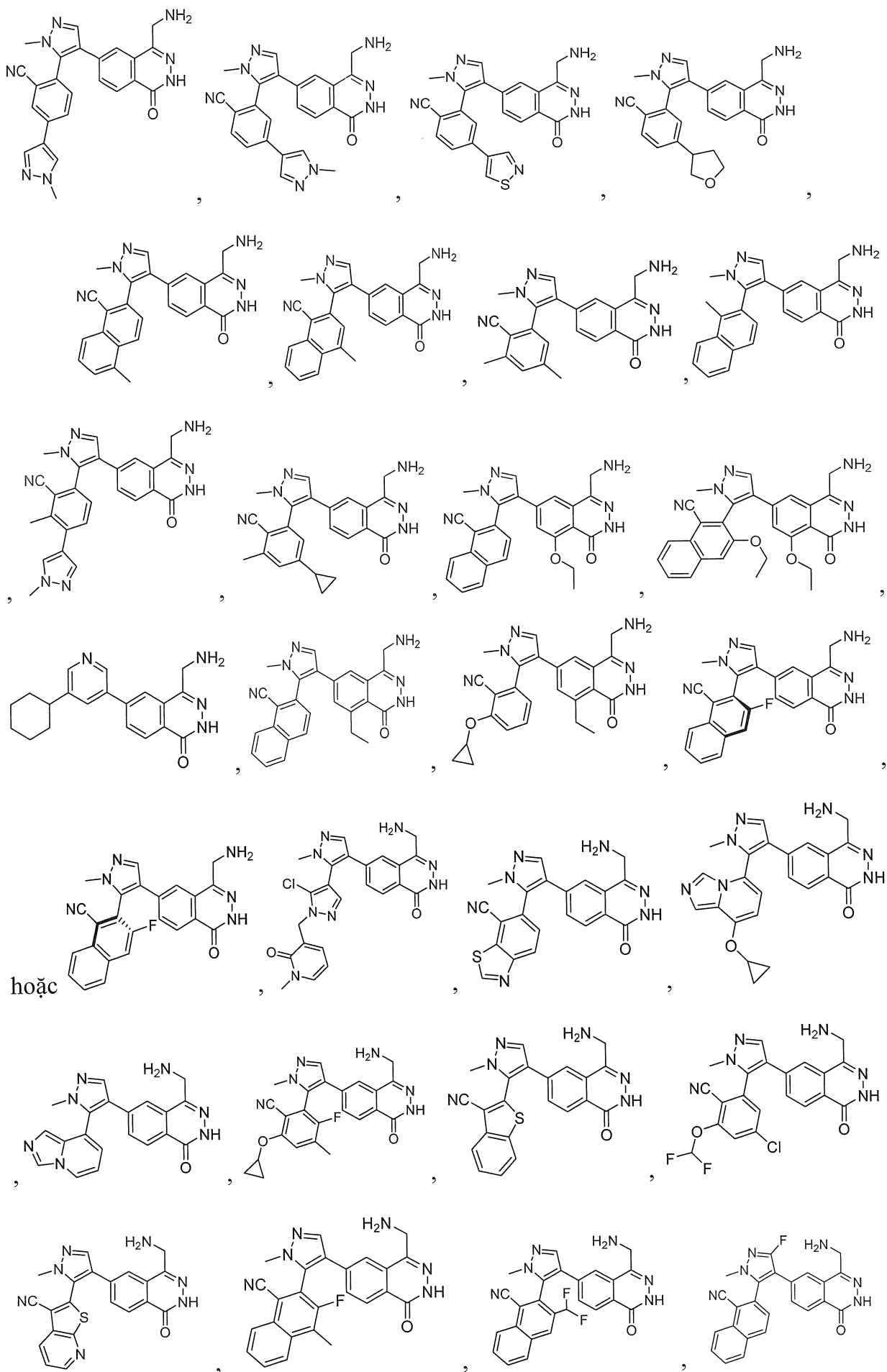


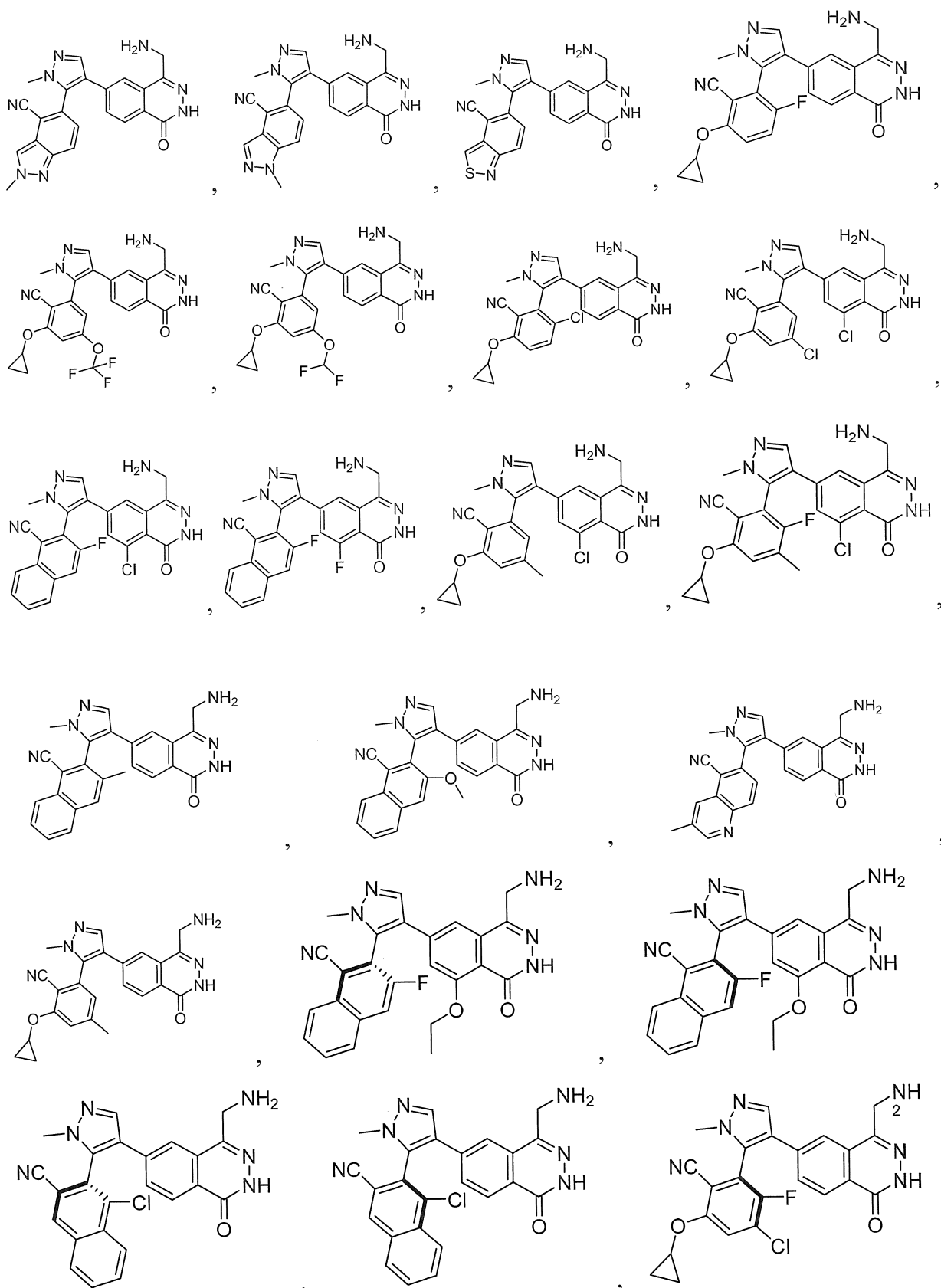


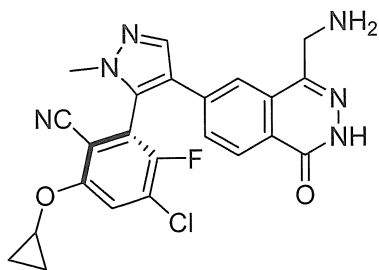






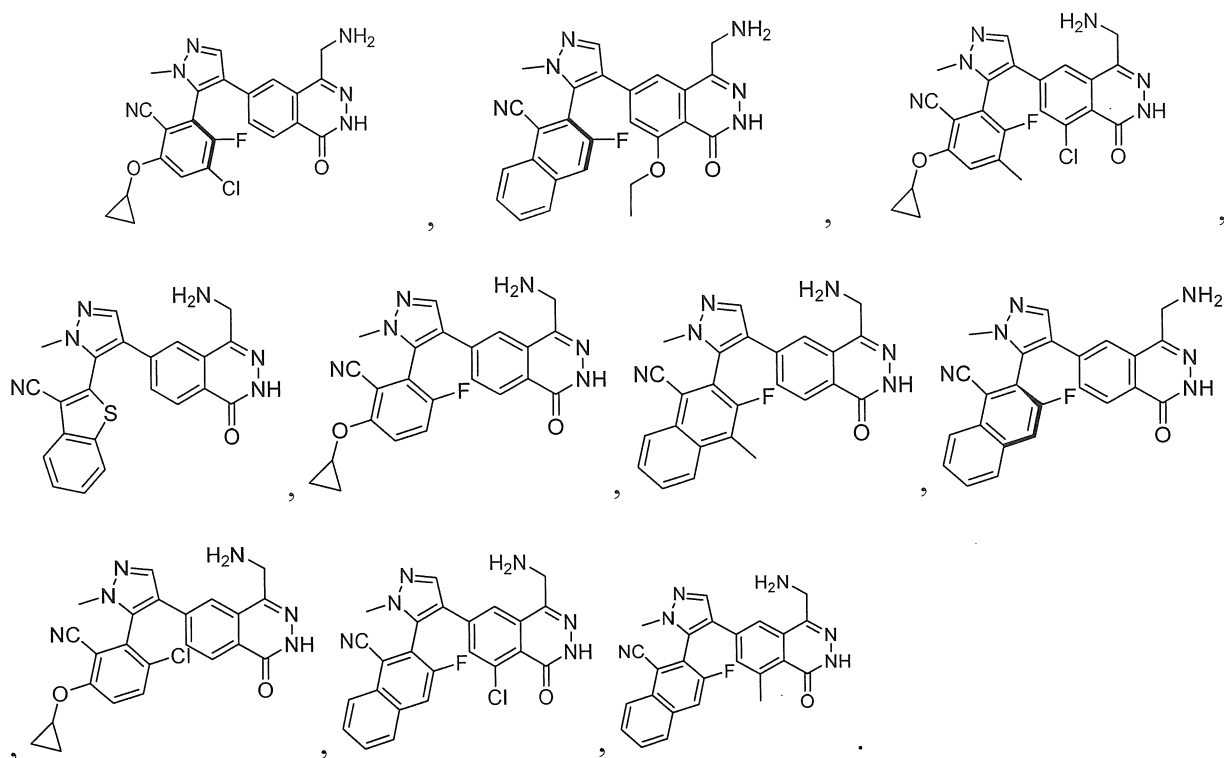






và muối được dụng của các hợp chất nêu trên.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là:



hoặc muối được dụng của các hợp chất nêu trên.

Hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B) và công thức (I-C) có thể được bào chế thành dược phẩm.

Dược phẩm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa chất ức chế PRMT5 theo sáng chế và chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng được dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế bằng bất kỳ phương pháp nào đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể được điều chế để dùng theo bất kỳ đường dùng nào, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ngoài đường tiêu hóa, đường miệng, dưới lưỡi, qua da, tại chỗ, trong mũi, trong khí quản, hoặc trong ruột. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế

được dùng theo đường tĩnh mạch ở bệnh viện. Theo phương án nhất định khác, tốt hơn nếu được dùng theo đường miệng.

Đặc tính của chất mang sẽ phụ thuộc vào đường dùng. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dược dụng” có nghĩa là vật liệu không độc tương thích với hệ sinh học, chẳng hạn như tế bào, nuôi cấy tế bào, mô, hoặc cơ quan, và không gây trở ngại tới hiệu quả của hoạt tính sinh học của (các) thành phần hoạt hóa. Do đó, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa, ngoài chất ức chế, chất pha loãng, chất độn, muối, đệm, chất ổn định, chất làm tan, và các vật liệu khác đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Việc điều chế chế phẩm dược dụng được mô tả trong, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối dược dụng” dùng để chỉ muối giữ lại hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất được xác định ở trên và có rất ít hoặc không có tác động độc hại không mong muốn. Ví dụ về các muối này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối cộng axit được tạo thành bởi axit vô cơ (ví dụ, axit hydrocloric, axit hydrobomic, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, và tương tự), muối được tạo thành bởi axit hữu cơ chẳng hạn như axit axetic, axit oxalic, axit tartaric, axit succinic, axit malic, axit ascorbic, axit benzoic, axit tannic, axit pamoic, axit alginic, axit polyglutamic, axit naphthalensulfonic, axit naphthalendisulfonic, và axit polygalacturonic. Hợp chất cũng có thể được dùng dưới dạng muối bậc bốn dược dụng đã biết với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, đặc biệt bao gồm muối amoni bậc bốn có công thức $-NR^+Z^-$, trong đó R là hydro, alkyl, hoặc benzyl, và Z là cặp đối ion, bao gồm clorua, bromua, iodua, --O-alkyl, toluensulfonat, methisulfonat, sulfonat, phosphat, hoặc cacboxylat (chẳng hạn như benzoat, succinat, axetat, glycolat, maleat, malat, xitrat, tartrat, ascorbat, benzoat, xinnamoat, mandeloat, benzyloat, và diphenylaxetat).

Hoạt chất chứa trong chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng với lượng đủ để phân phối cho bệnh nhân một lượng có hiệu quả trị liệu mà không gây ra tác dụng độc hại nghiêm trọng cho bệnh nhân được điều trị. Liều lượng của hoạt chất đối với tất cả các tình trạng bệnh ở trên nằm trong khoảng từ 0,01 đến 300 mg/kg, tốt hơn nếu từ 0,1 đến 100 mg/kg mỗi ngày, thông thường hơn là 0,5 đến khoảng 25 mg trên mỗi kilogram thể trọng của người nhận mỗi ngày. Liều dùng tại chỗ thông thường sẽ nằm trong khoảng từ 0,01-3% khối lượng/khối lượng trong chất mang phù hợp. Khoảng liều lượng hiệu quả của dẫn xuất dược dụng có thể được tính toán dựa trên khối lượng của hợp chất mẹ được

phân phối. Nếu dẫn xuất chính nó có hoạt tính, liều lượng hiệu quả có thể được ước tính như ở trên sử dụng khối lượng của dẫn xuất, hoặc bằng các cách thức khác đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Phương pháp sử dụng

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế hoạt tính PRMT5 trong tế bào, bao gồm bước cho tế bào trong đó mong muốn ức chế hoạt tính PRMT5 in vitro tiếp xúc với lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B) hoặc công thức (I-C), muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án, tế bào là tế bào thiếu hụt MTAP.

Dược phẩm và phương pháp được đề xuất ở đây được coi là vô cùng hữu ích để ức chế hoạt tính PRMT5 trong tế bào in vitro. Theo một phương án, tế bào trong đó mong muốn ức chế hoạt tính PRMT5 được cho tiếp xúc in vitro với lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B), hoặc công thức (I-C), hoặc muối dược dụng của nó, để điều biến chống lại hoạt tính của PRMT5. Theo các phương án, lượng có hiệu quả trị liệu của muối dược dụng hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B) hoặc công thức (I-C) có thể được sử dụng. Theo một phương án, tế bào là tế bào thiếu hụt MTAP. Theo một phương án, điều hòa chống lại hoạt tính PRMT5 xảy ra khi có mặt MTA liên kết.

Bằng cách điều biến chống lại hoạt tính của PRMT5, cụ thể là trong trường hợp tế bào thiếu hụt hoạt tính MTAP, phương pháp được thiết kế để ức chế hoạt tính PRMT5 để cản trở tăng sinh tế bào. Các tế bào được cho tiếp xúc với một hoặc nhiều liều theo phác đồ điều trị cụ thể để ảnh hưởng đến điều biến chống lại PRMT5 mong muốn. Mức độ ức chế PRMT5 được theo dõi in vitro chống lại enzym khi có mặt hoặc vắng mặt MTA và trong tế bào sử dụng phương pháp đã biết, bao gồm, các phương pháp được mô tả trong ví dụ B bên dưới, để đánh giá hiệu quả của điều trị và liều lượng.

Theo khía cạnh khác, phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước cho bệnh nhân mắc ung thư dùng lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B), công thức (I-C), muối dược dụng của nó hoặc dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó được đề xuất. Theo một phương án, bệnh

ung thư là bệnh ung thư liên quan đến MTAP.

Dược phẩm và phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này được sử dụng để điều trị nhiều loại bệnh ung thư khác nhau bao gồm khối u chẳng hạn như tuyến tiền liệt, vú, não, da, ung thư cổ tử cung, ung thư tinh hoàn, v.v.. Cụ thể hơn, bệnh ung thư có thể được điều trị bằng dược phẩm và phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các loại khối u chẳng hạn như ung thư biểu mô và sacôm tế bào hình sao, vú, cổ tử cung, ruột, nội mạc tử cung, thực quản, dạ dày, đầu và cổ, tế bào gan, thanh quản, phổi, miệng, buồng trứng, tuyến tiền liệt và tuyến giáp. Cụ thể hơn, các hợp chất này được sử dụng để điều trị: Tim: sacôm (sacôm trung mô mạch máu, sacôm xơ, sacôm cơ vân, sacôm mô mỡ), u niêm, u cơ vân, u xơ, u mỡ và u tế bào mầm; Phổi: ung thư phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư biểu mô tuyến), ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, sacôm, u lympho, u mô thừa sụn, u trung biểu mô; Dạ dày-ruột: thực quản (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, sacôm cơ trơn, u lympho), dạ dày (ung thư biểu mô, u lympho, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (ung thư biểu mô tuyến ống dẫn, u tiết insulin, u tiết glucagon, u tiết gastrin, u tế bào ưa bạc, hội chứng tăng tiết peptit hoạt mạch ruột non), ruột non (ung thư biểu mô tuyến, u lympho, u tế bào ưa bạc, sacôm Kaposi, u cơ trơn, u máu, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (ung thư biểu mô tuyến, u tuyến ống, u tuyến có lông nhung, u mô thừa, u cơ trơn); Đường sinh dục niệu: thận (ung thư biểu mô tuyến, u Wilm (u nguyên bào thận), u lympho, ung thư máu), bàng quang và ống đái (ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư biểu mô tuyến, sacôm), tinh hoàn (u tinh bào tinh hoàn, u tế bào mầm, ung thư biểu mô phôi, ung thư biểu mô tế bào mầm, ung thư nguyên bào nuôi, sacôm, ung thư biểu mô tế bào khe, u xơ, u xơ tuyến, u tuyến nang, u mỡ); Gan: tế bào gan (ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư ống mật, u nguyên bào gan, sacôm trung mô mạch máu, u tuyến tế bào gan, u máu trong gan; Đường mật: ung thư túi mật, ung thư biểu mô quanh bóng, ung thư ống mật; Xương: ung thư xương (sacôm xương), sacôm xơ, u mô bào sợi ác tính, sacôm sụn, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào lưới), đa xơ cứng, u nguyên spong khối u tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (bướu xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhầy, u xương dạng xương và u tế bào khổng lồ; Hệ thần kinh: sọ (u xương, u máu, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, u thần kinh đệm), não (u não tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần

kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm tinh (u tuyến tùng), u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u nguyên bào thần kinh đệm ít nhánh, u tế bào Schwann, u nguyên bào võng mạc, u bẩm sinh), u xơ thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm); Phụ khoa: tử cung (ung thư nội mạc tử cung), cổ tử cung (ung thư cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền ung thư, buồng trứng (ung thư buồng trứng (ung thư biểu mô tuyến dạng nang nghiêm trọng, ung thư nang tuyến nhầy, ung thư biểu mô chưa được phân loại), u tế bào hạt-vỏ nang, u tế bào Sertoli-Leydig, u tế bào mầm chưa biệt hóa, u tế bào mầm ác tính), âm hộ (ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, sacôm xơ, ung thư hắc tố), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm hình chùm (sacôm cơ vân phôi), ống dẫn trứng (ung thư biểu mô); Huyết học: máu (ung thư máu dòng tủy (cấp tính và mãn tính), ung thư máu tăng lympho bào cấp tính, ung thư máu tăng lympho bào mãn tính, bệnh tăng sinh tủy xương, đa xơ cứng, hội chứng rối loạn sinh tủy), bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin (u lympho ác tính); Da: ung thư tế bào hắc tố ác tính, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacôm Kaposi, vết chàm loạn sản, u mỡ, u trung mô mạch máu, u xơ da, sẹo đầy, bệnh vảy nến; và Tuyến thượng thận: u nguyên bào thần kinh. Theo các phương án nhất định, ung thư là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Theo một phương án, ung thư là ung thư liên quan đến MTAP được chọn từ ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư da, ung thư bàng quang, ung thư gan, ung thư tụy, hoặc ung thư đầu và cổ.

Nồng độ và đường dùng cho bệnh nhân sẽ thay đổi phụ thuộc vào bệnh ung thư cần điều trị. Hợp chất, muối được dùng của nó và dược phẩm chứa các hợp chất và muối này cũng được dùng cùng lúc với các hợp chất chữa ung thư khác, ví dụ, hóa trị, hoặc được sử dụng kết hợp với các điều trị khác, chẳng hạn như phóng xạ hoặc can thiệp phẫu thuật, hoặc làm chất phụ trợ trước khi phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật.

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG, CHẤT TRUNG GIAN VÀ VÍ DỤ

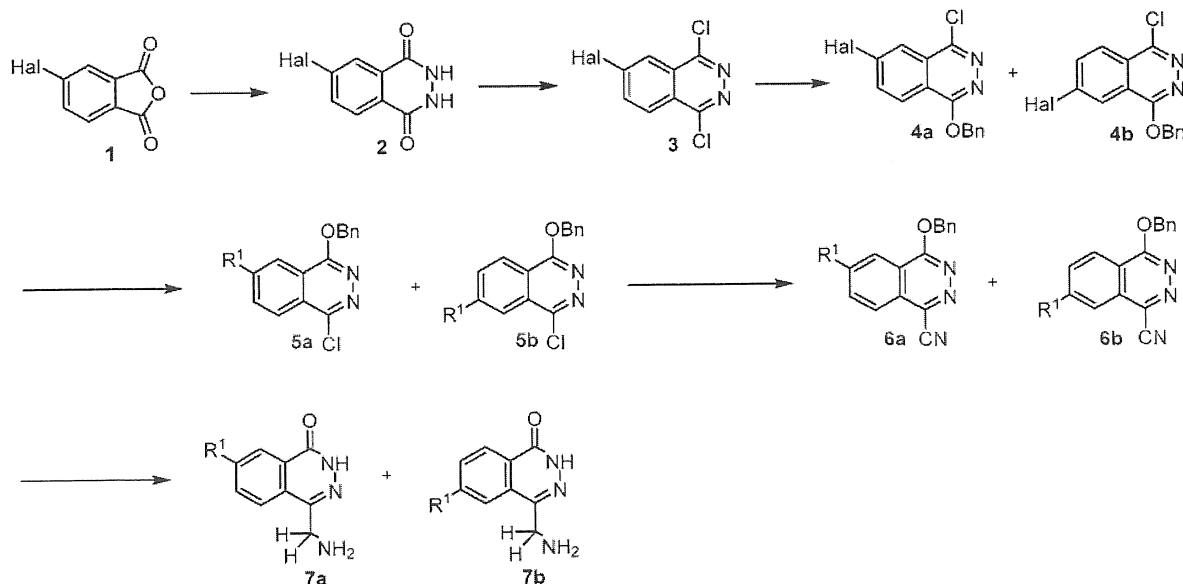
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế sử dụng các chất phản ứng và chất trung gian có bán trên thị trường trong phương pháp tổng hợp và sơ đồ phản ứng được mô tả trong bản mô tả này, có thể được điều chế sử dụng các chất phản ứng và phương pháp thông thường khác đã biết với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực

kỹ thuật.

Ví dụ, chất trung gian để điều chế hợp chất và hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B) hoặc công thức (I-C) của sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung I - XVI:

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG I

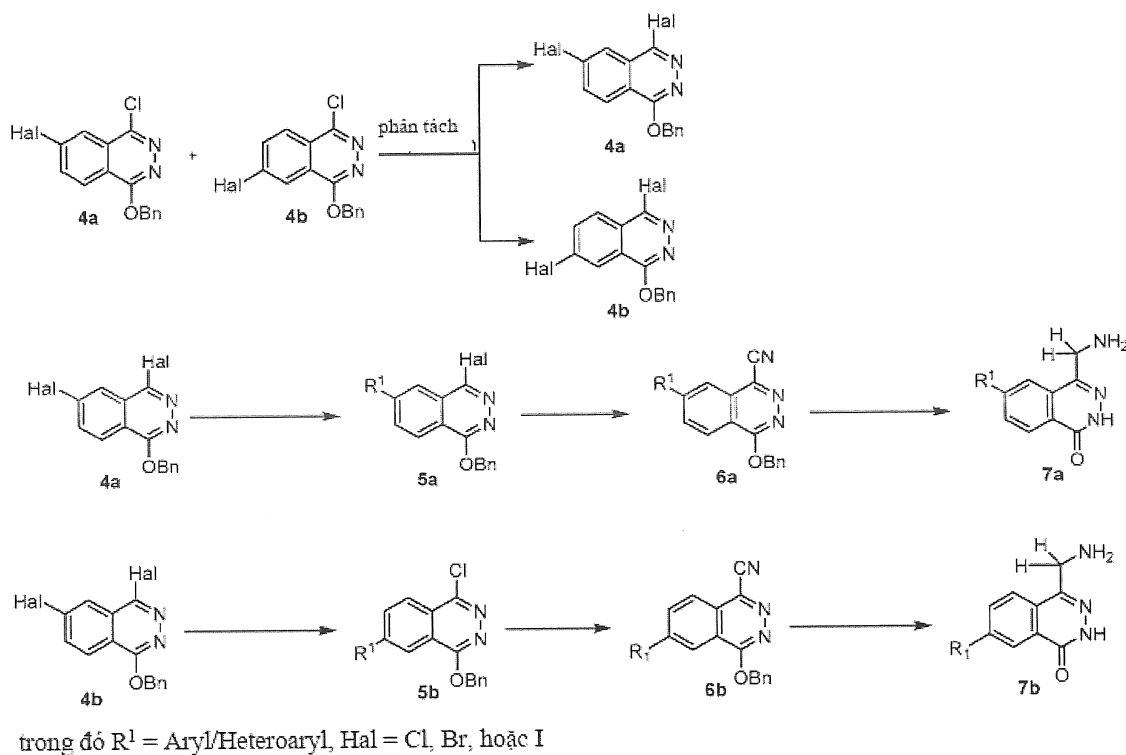


trong đó R¹ = Aryl/heteroaryl, Hal = Cl, Br, hoặc I

Hợp chất có công thức (I) trong đó R¹ là aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng chung I. Các hợp chất **7a** và **7b** đều là ví dụ về hợp chất (I) trong đó R¹ là aryl hoặc heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. Anhydrit vòng haloaryl **1** được xử lý với bis(nucleophile) chẳng hạn như hydrazin hydrat trong axit axetic tại nhiệt độ cao, để tạo ra phthalhydrazit **2** mà được xử lý với chất halogen hóa, ví dụ POCl₃ để thu được trihalophthalazin **3**. Việc xử lý trihalophthalazin **3** với rượu, ví dụ rượu benzyl và NaH trong THF tại 0°C, thu được dihaloalkoxyphthalazin **4a** và **4b** dưới dạng hỗn hợp các đồng phân vị trí. Hỗn hợp của **4a** và **4b** được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo (cross coupling conditions) được xúc tác bằng paladi, chẳng hạn như ghép cặp Stille (Stille coupling) hoặc ghép cặp Suzuki (Suzuki coupling) với chất phản ứng kim loại aryl/heteroaryl, ví dụ với aryl/heteroaryl-tributyltin hoặc axit/este aryl/heteroaryl boronic tương ứng để tạo ra haloalkoxyphthalazin được thể **5a** và **5b** dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân vị trí. Hỗn hợp haloalkoxyphthalazin được thể **5a** và **5b** được đưa vào điều kiện xyanua hóa qua trung gian kim loại với ví dụ, Pd₂(dba)₃, dppf, Zn và ZnCN₂ trong DMF tại nhiệt độ cao và hỗn hợp xyanoalkoxyphthalazin **6a** và **6b** thu được được đưa vào điều kiện hydro hóa, ví dụ

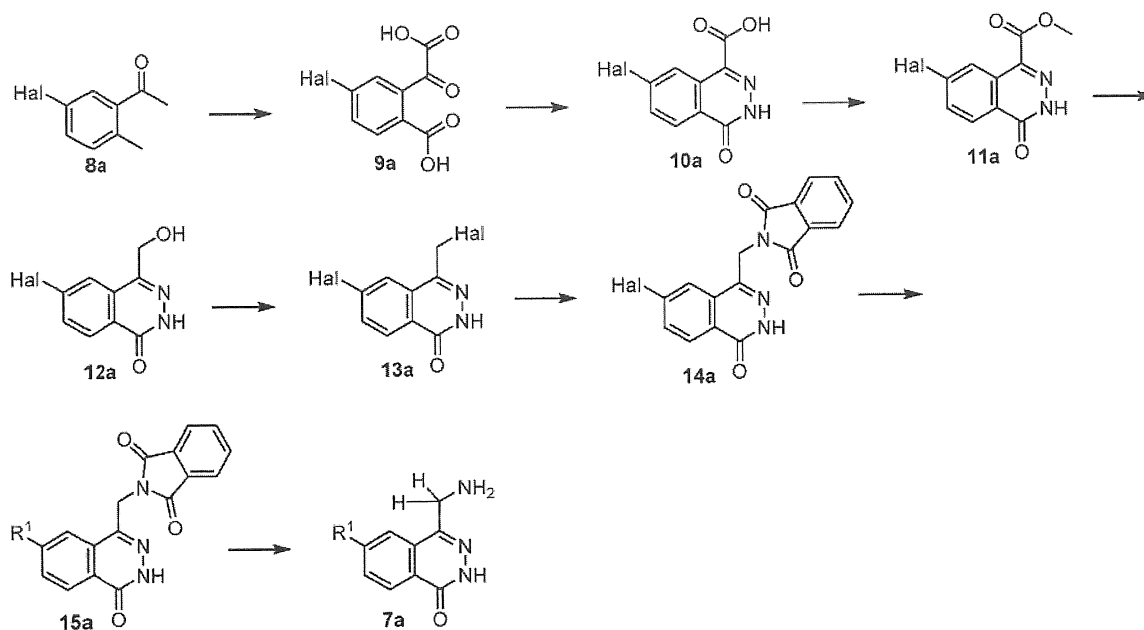
với Pd/C, HCl và H₂ trong metanol để tạo ra hỗn hợp phthalazinon metylamin **7a** và **7b**. Hỗn hợp các đồng phân vị trí của **7a** và **7b** được phân tách bằng, chẳng hạn như sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) để thu được hợp chất mong muốn **7a** và **7b** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG II



Hợp chất có công thức (I) trong đó R¹ là aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung II. Hợp chất **7a** và **7b** đều là ví dụ về công thức (I) trong đó R¹ là aryl hoặc heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. Hỗn hợp của các đồng phân vị trí **4a** và **4b** được phân tách bằng sắc ký, chẳng hạn như sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) tạo ra dihaloalkoxyphthalazin **4a** và **4b** tinh khiết về mặt đồng phân. **4a** hoặc **4b** sau đó được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian kim loại, ví dụ điều kiện Suzuki, với axit/este aryl/heteroaryl boronic để tạo ra haloalkoxyphthalazin được thế **5a** hoặc **5b**. Haloalkoxyphthalazin được thế **5a** hoặc **5b** được đưa vào điều kiện xyanua hóa qua trung gian kim loại với, ví dụ, Pd₂(dba)₃, dppf, Zn và ZnCN₂ trong DMF tại nhiệt độ cao để thu được xyanoalkoxyphthalazin **6a** hoặc **6b**. Xyanoalkoxyphthalazin **6a** hoặc **6b** được đưa vào điều kiện hydro hóa, ví dụ với Pd/C, HCl và H₂ trong metanol để tạo ra phthalazinon **7a** hoặc **7b** để thu được hợp chất mong muốn có công thức (I).

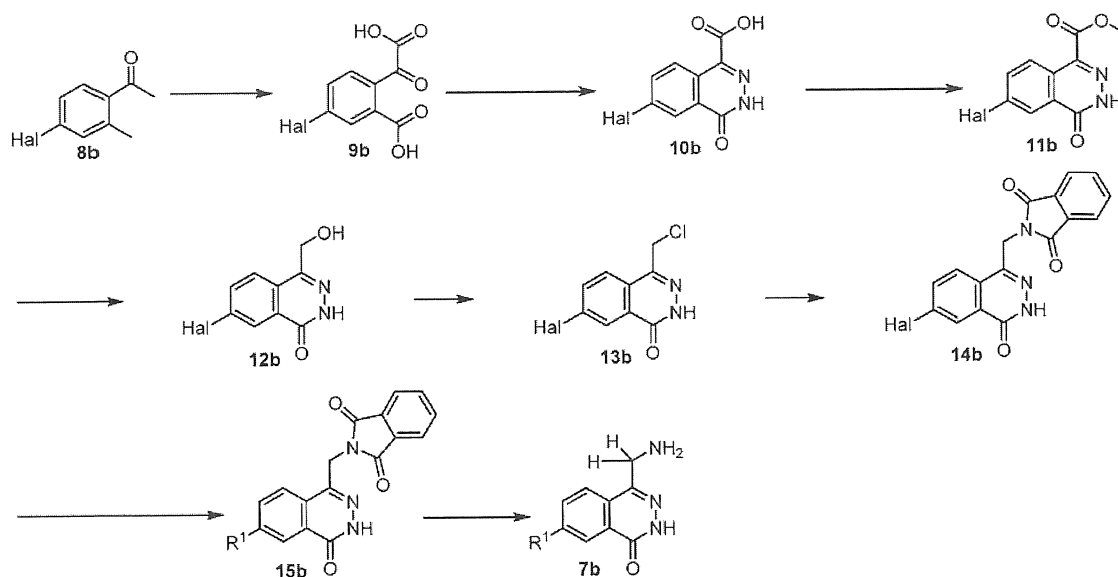
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG III-A



trong đó R^1 = Aryl, heteroaryl, alkyl và Hal = Cl, Br, hoặc I

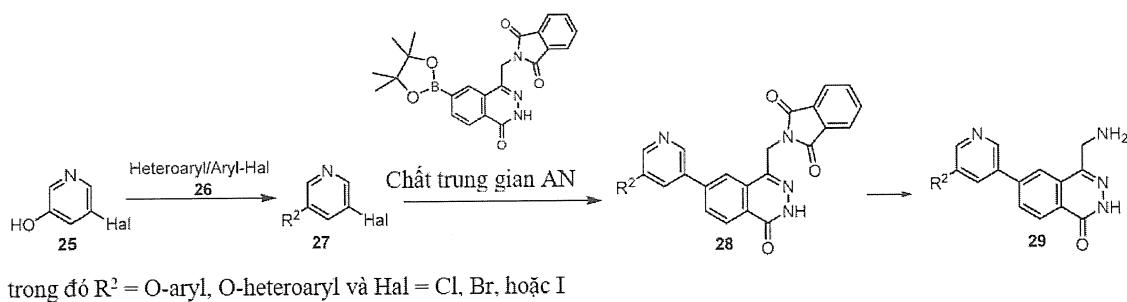
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là aryl, heteroaryl, heterocyclyl hoặc alkyl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung III-A. Hợp chất **7a** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là aryl, heteroaryl, heterocyclyl hoặc alkyl và R^{3a} và R^{3b} là H. 1-(5-halo-2-methylphenyl)etenon **8a** được xử lý với chất oxi hóa, ví dụ KMnO_4 trong nước tại 50°C để thu được axit 2-(cacboxycacbonyl)-4-halobenzoic **9a**. Trùng ngưng **9a**, ví dụ với hydrazin hydrat trong etanol tại nhiệt độ cao, thu được axit 7-halo-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-cacboxylic **10a** mà sau đó được este hóa bằng axit và rượu, ví dụ axit sulfuric và metanol. Metyl 7-halo-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-cacboxylat **11a** được khử bằng phản ứng khử hydrua, ví dụ với natri borohydrua và CaCl_2 trong metanol, để thu được 6-halo-4-(hydroxymetyl)phtalazin-1(2H)-on **12a**, sau đó được xử lý với chất halogen hóa, ví dụ thionyl clorua trong 12 giờ để tạo ra 6-halo-4-(halometyl)phtalazin-1(2H)-on **13a**. Phản ứng thế $\text{S}_{\text{N}}2$ ái nhân **13a** bằng nitơ nucleophile ví dụ, kali phthalimit trong DMF tại nhiệt độ cao thu được **14a** cái mà được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian kim loại, ví dụ điều kiện Suzuki, với axit/este aryl/heteroaryl/heterocyclyl/alkyl boronic để tạo ra phtalazinon sản phẩm ghép cặp **15a**. Nhóm bảo vệ phthalimit trong **15a** được loại bỏ dưới điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat trong etanol để thu được hợp chất mong muốn **7a** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG III-B



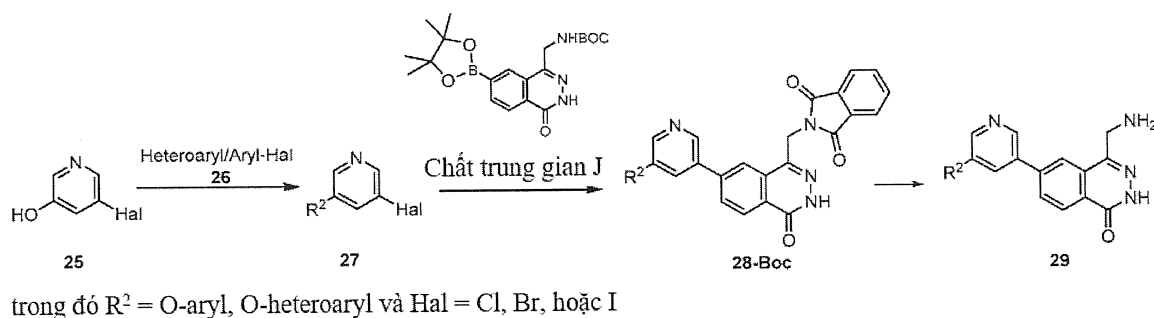
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là aryl, heteroaryl, heterocyclyl hoặc alkyl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung III-B. Hợp chất **7b** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là aryl, heteroaryl, heterocyclyl hoặc alkyl và R^{3a} và R^{3b} là H. 1-(5-halo-2-methylphenyl)etenon **8b** được xử lý với chất oxi hóa, ví dụ $KMnO_4$ trong nước tại $50^\circ C$ để thu được axit 2-(cacboxycacbonyl)-4-halobenzoic **9b**. Trùng ngưng **9b**, ví dụ với hydrazin hydrat trong etanol tại nhiệt độ cao, thu được axit 7-halo-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-cacboxylic **10b** mà sau đó được este hóa bằng axit và rượu, ví dụ axit sulfuric và metanol. Metyl 7-halo-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-cacboxylat **11b** được khử bằng phản ứng khử hydrua, ví dụ với natri borohydrua và $CaCl_2$ trong metanol, để thu được 6-halo-4-(hydroxymetyl)phthalazin-1(2H)-on **12b**, mà sau đó được xử lý với chất halogen hóa, ví dụ thionyl clorua trong 12 giờ để tạo ra 6-halo-4-(halometyl)phthalazin-1(2H)-on **13b**. Phản ứng thế S_N2 ái nhân của **13b** với nitơ nucleophile ví dụ, kali phthalimit trong DMF tại nhiệt độ cao thu được **14b** mà được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian kim loại, ví dụ điều kiện Suzuki, với axi/estearyl/heteroaryl/heterocyclyl/alkyl boronic để tạo ra sản phẩm ghép cặp phthalazinon **15b**. Nhóm bảo vệ phthalimit trong **15b** được loại bỏ dưới điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat trong etanol để thu được hợp chất mong muốn **7b** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-A



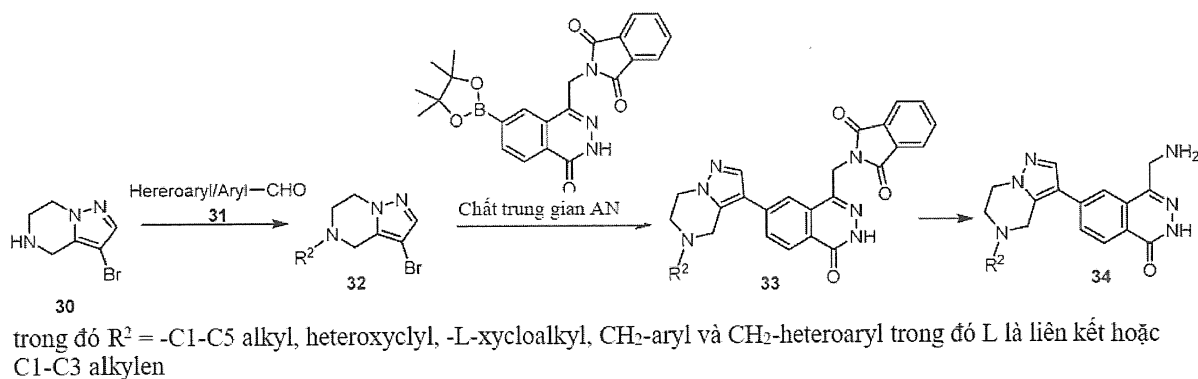
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl và R^2 là -O-aryl hoặc -O-heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-A. Hợp chất **29** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl, R^2 là -O-aryl hoặc -O-heteroaryl, và R^{3a} và R^{3b} là H. 5-brompyridin-3-ol **25** được đun nóng với aryl/heteroaryl halogenua được thế thích hợp **26**, ví dụ trong hỗn hợp của DMF và NaH, để thu được 3-halo-5- R^2 -oxypyridin **27**. 3-halo-5- R^2 -pyridin **27** được ghép cặp với axit boronic, Chất trung gian AN dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ ghép cặp Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp R^2 -pyridyl **28**. Sản phẩm ghép cặp R^2 -pyridyl **28** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat trong ethanol, để thu được amin tự do **29** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-B



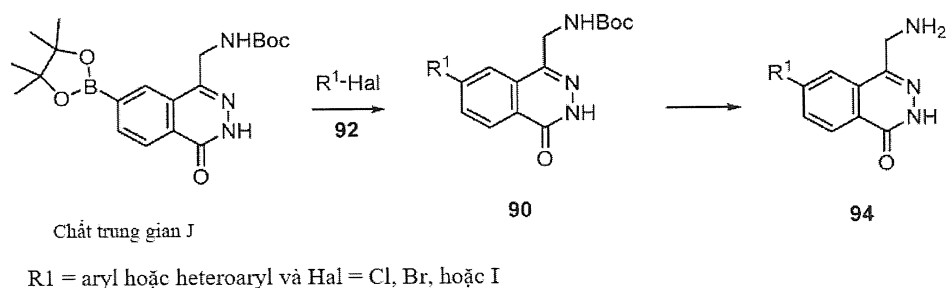
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl và R^2 là -O-aryl hoặc -O-heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-B. Hợp chất **29** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl, R^2 là -O-aryl hoặc -O-heteroaryl, và R^{3a} và R^{3b} là H. 5-brompyridin-3-ol **25** được đun nóng với aryl/heteroaryl halogenua **26**, ví dụ trong hỗn hợp của DMF và NaH, để thu được 3-brom-5- R^2 -pyridin **27**. 3-brom-5- R^2 -pyridin **27** được ghép cặp với axit boronic Chất trung gian J dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp **28-Boc**. Sản phẩm ghép cặp **28-Boc** được đưa vào điều kiện axit hóa, ví dụ với TFA, để thu được hợp chất mong muốn **29** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-C



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 5- R^2 -6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl và R^2 là -C1 - C5 alkyl, heterocyclyl, -L-xycloalkyl, - CH_2 -aryl và - CH_2 -heteroaryl trong đó L là liên kết hoặc C1 - C3 alkylen, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-C. Hợp chất **34** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là 5- R^2 -6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl, R^2 là -C1 - C5 alkyl, heterocyclyl, -L-xycloalkyl, - CH_2 -aryl và - CH_2 -heteroaryl trong đó L là liên kết hoặc C1 - C3 alkylen và R^{3a} và R^{3b} là H. 3-Brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin **30** được cho phản ứng với andehyt hoặc xeton **31** dưới điều kiện amin hóa khử, ví dụ với natri borohydrua trong metanol, để tạo ra sản phẩm được thế bằng R^2 **32**. Sản phẩm amin hóa **32** được ghép cặp với este boronic Chất trung gian AN dưới ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, thu được sản phẩm ghép cặp **33**. Sản phẩm ghép cặp **33** sau đó được cho tiếp xúc với điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat, để tạo thành amin tự do **34** có công thức (I).

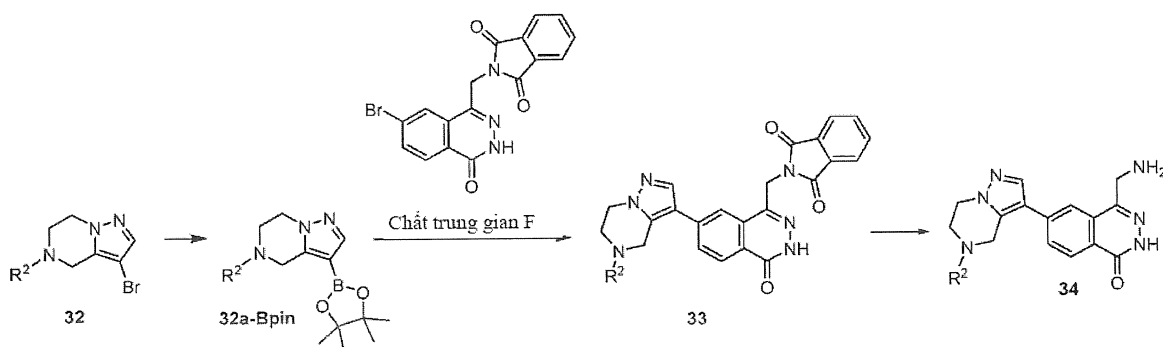
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-D



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-D. Hợp chất **94** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là aryl hoặc heteroaryl được thế một cách thích hợp và R^{3a} và R^{3b} là H. N-Boc este boronic Chất trung gian J được ghép cặp với halogenua được thế bằng aryl/heteroaryl **92**

dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện ghép cặp Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp được thế bằng N-Boc-R¹ **90**. Sản phẩm ghép cặp được thế bằng N-Boc-R¹ **90** được đưa vào điều kiện axit hóa để loại bỏ nhóm Boc, ví dụ TFA, để thu được amin được thế bằng R¹ **94** có công thức (I).

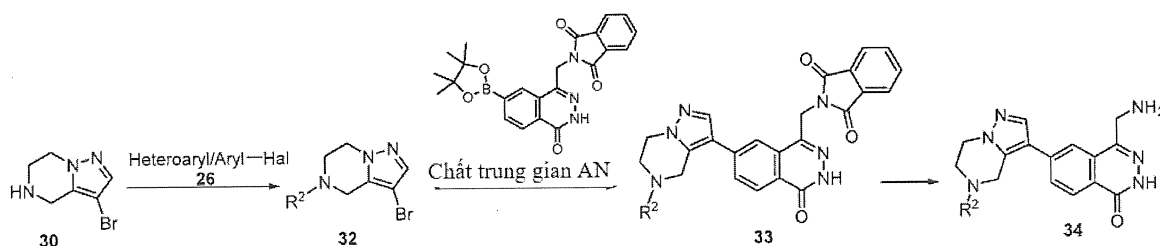
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-E



trong đó R² = -C1-C5 alkyl, heterocyclyl, -L-xycloalkyl, CH₂-aryl và CH₂-heteroaryl trong đó L là liên kết hoặc C1-C3 alkylen

Hợp chất có công thức (I) trong đó R¹ là 5-R²-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl và R² là -C1 - C5 alkyl, heterocyclyl, -L-xycloalkyl, -CH₂-aryl và -CH₂-heteroaryl trong đó L là liên kết hoặc C1 - C3 alkylen, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-E. Hợp chất **34** là ví dụ về công thức (I) trong đó R¹ là 5-R²-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl, R² là -C1 - C5 alkyl, heterocyclyl, -L-xycloalkyl, -CH₂-aryl và -CH₂-heteroaryl trong đó L là liên kết hoặc C1 - C3 alkylen và R^{3a} và R^{3b} là H. 3-Brom-5-R²-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin **32** được boryl hóa, ví dụ với điều kiện Miyaura, để tạo ra este boronat **32a-Bpin**. Sản phẩm boryl hóa **32a-Bpin** được ghép cặp với Chất trung gian F dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, tạo ra sản phẩm ghép cặp **33a**. Sản phẩm ghép cặp **33a** được khử bảo vệ dưới điều kiện axit hóa, ví dụ TFA, để tạo ra amin **34a** có công thức (I).

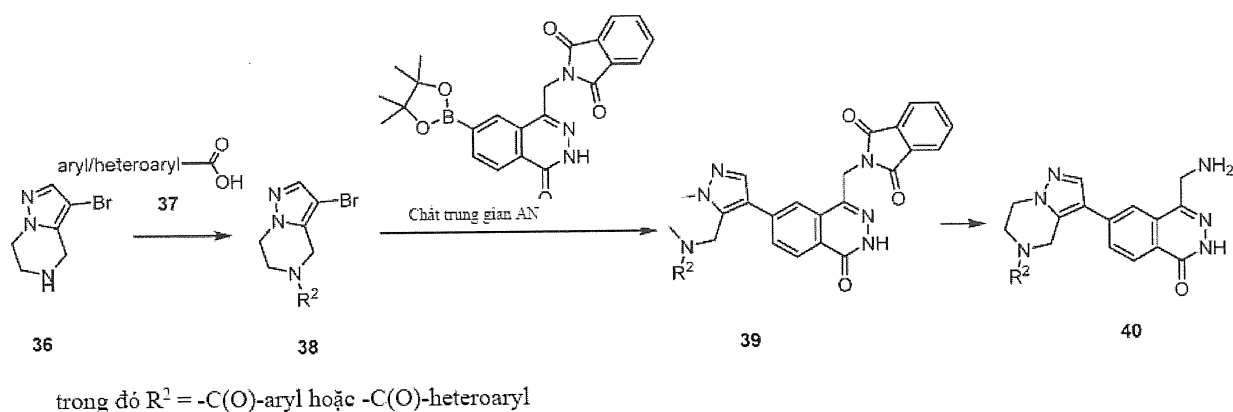
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-F



trong đó R² = aryl hoặc heteroaryl, và Hal = Cl, Br hoặc I

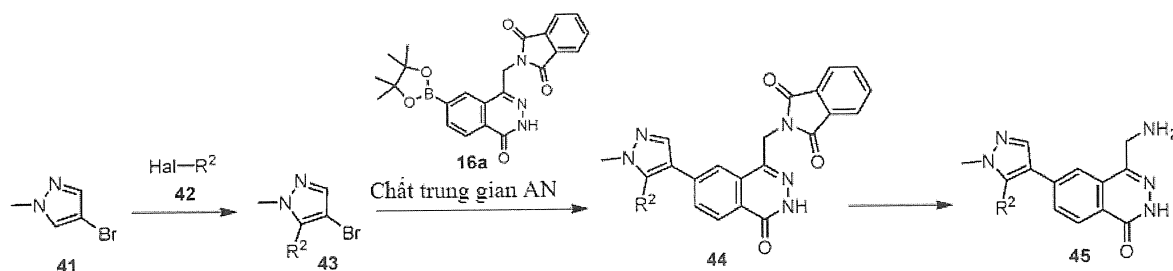
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 5- R^2 -6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl và R^2 là aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-F. Hợp chất **34** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là 5- R^2 -6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl, R^2 là aryl hoặc heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. 3-Brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin **30** được phản ứng với aryl/heteroaryl halogenua **26**, dưới điều kiện liên kết Ullman qua trung gian chất xúc tác đồng, ví dụ với Cu(I)I, Cs₂CO₃, L-prolin trong DMF, tại nhiệt độ cao, để tạo ra sản phẩm amin hóa **32**. Sản phẩm amin hóa được thế bằng R^2 **32** được ghép cặp với Chất trung gian AN dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, tạo ra sản phẩm ghép cặp **33**. Sản phẩm ghép cặp **33** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ hydrazin hydrat, để tạo ra amin **34** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-G



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 5- R^2 -6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl và R^2 là -C(O)- aryl hoặc -C(O)- heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-G. Hợp chất **40** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là 5- R^2 -6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-3-yl, R^2 là -C(O)- aryl hoặc -C(O)- heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. 3-Brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin **30** được ghép cặp với axit cacboxylic **37** bằng chất phản ứng liên kết, ví dụ 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat (HATU) với bazơ chẳng hạn như trietylamin trong DMF để tạo ra amit **38**. Amit **38** được ghép cặp với este boronic Chất trung gian AN, dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ ghép cặp Suzuki, để thu được sản phẩm ghép cặp **39**. R^2 -sản phẩm ghép cặp **39** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin monohydrat, để loại bỏ gốc phthalimit và tạo ra hợp chất amin **40** có công thức (I).

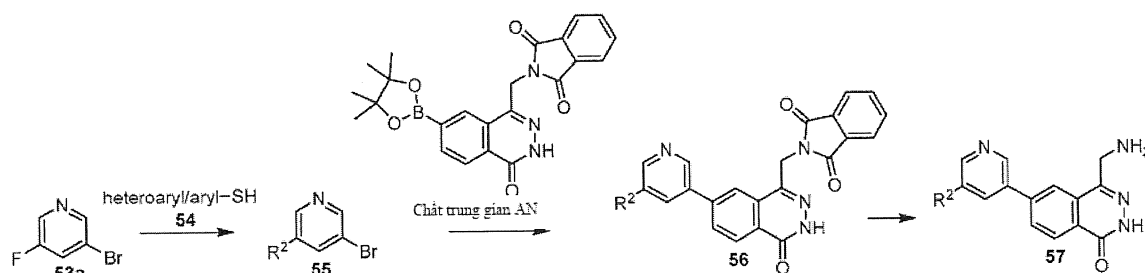
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-H



trong đó R^2 = alkyl, aryl, heteroaryl và Hal = Cl, Br hoặc I

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 1-metyl-5- R^2 -1*H*-pyrazol-4-yl và R^2 là alkyl, aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-H. Hợp chất **45** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là 1-metyl-5- R^2 -1*H*-pyrazol-4-yl, R^2 là alkyl, aryl hoặc heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. 4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol **41** được ghép cặp với halogenua được thế bằng alkyl/aryl/heteroaryl **42**, ví dụ với paladi axetat, DavePhos, tetrabutylamonixetat, axit pivalic trong NMP tại nhiệt độ cao để thu được brompyrazol được thế bằng R^2 **43**. Brompyrazol được thế bằng R^2 **43** được ghép cặp với Chất trung gian AN dưới điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp được thế bằng R^2 **44**. Sản phẩm ghép cặp **44** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat để thu được amin **45** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-I

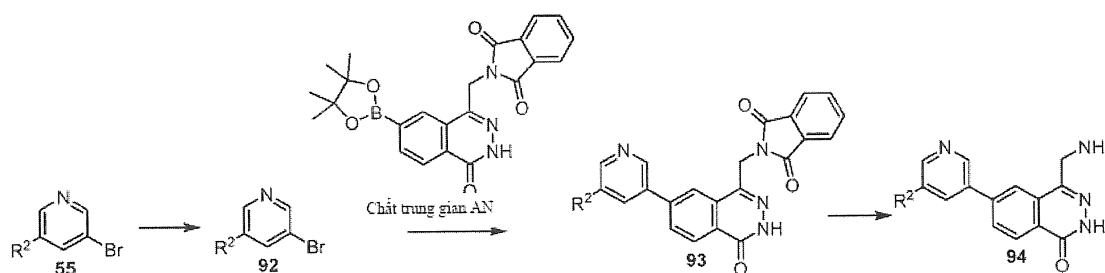


R^2 = -S-aryl hoặc -S-heteroaryl

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl, R^2 là -S-aryl hoặc -S-heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-I. Hợp chất **57** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl, R^2 là -S-aryl hoặc -S-heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. 3-brom-5-flopyridin **53a** được đưa vào điều kiện thế S_NAr , ví dụ natri aryl/heteroaryl thiolat **54**, NaH trong DMF tại nhiệt độ cao, để tạo ra 3-brom-5-(aryl/heteroarylthio)pyridin **55**. 3-

brom-5-(aryl/heteroarylthio)pyridin **55** được ghép cặp với este boronic Chất trung gian AN dưới điều kiện phản ứng chéo paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để thu được sản phẩm ghép cặp chéo R^2 -pyridyl **56**. Sản phẩm ghép cặp chéo R^2 -pyridyl-**56** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, với ví dụ hydrazin hydrat, để tạo ra amin **57** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-J

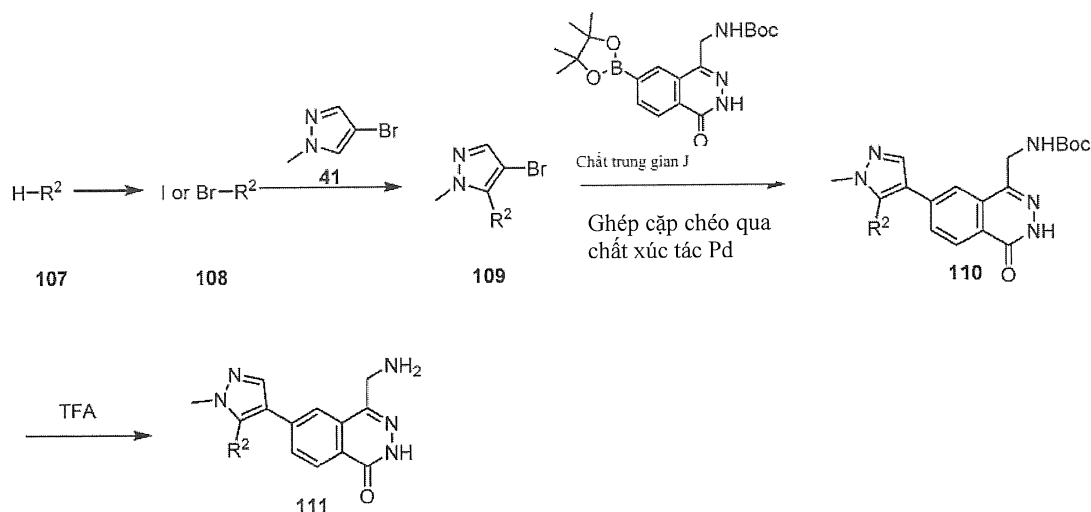


55 trong đó $R^2 = -S\text{-aryl}$ hoặc $-S\text{-heteroaryl}$

92 trong đó $R^2 = -S(O)\text{-aryl}$ hoặc $-S(O)\text{-heteroaryl}$

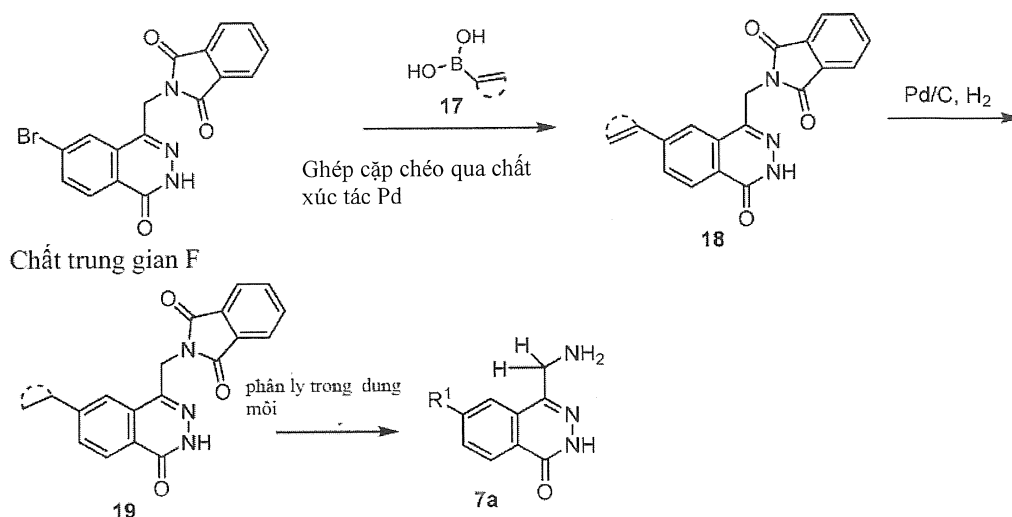
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl, R^2 là $-S(O)\text{-aryl}$ hoặc $-S(O)\text{-heteroaryl}$, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-J. Hợp chất **94** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl, R^2 là $-S(O)\text{-aryl}$ hoặc $-S(O)\text{-heteroaryl}$ và R^{3a} và R^{3b} là H. 3-brom-5-(R^2 -thio)pyridin **55** được đưa vào điều kiện oxi hóa, ví dụ mCPBA trong diclometan tại nhiệt độ môi trường, để thu được 3-brom-5-(R^2 -sulfinyl)pyridin **92**. 3-brom-5-(R^2 -sulfinyl)pyridin **92** được ghép cặp với este boronic chất trung gian AN dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để tạo ra sản phẩm sulfinylpyridyl được thế bằng R^2 **93**. Sản phẩm sulfinylpyridyl được thế bằng R^2 **93** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat, để tạo ra amin sulfinylpyridyl được thế bằng R^2 **94** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IV-K



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 1-metyl-5- R^2 -1*H*-pyrazol-4-yl và R^2 là alkyl, aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IV-K. Hợp chất **111** là ví dụ về hợp chất (I) trong đó R^1 là 1-metyl-5- R^2 -1*H*-pyrazol-4-yl, R^2 là alkyl, aryl hoặc heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. H-R^2 **107** được halogen hóa, ví dụ với chất halogen hóa chẳng hạn như N-bromsucinimit hoặc N-closucinimit dưới các điều kiện được xúc tác paladi chẳng hạn như paladi axetat khi có mặt axit chẳng hạn như axit p-toluensulfonic trong dung môi chẳng hạn như dicloetan dưới nhiệt độ cao ví dụ 70°C để tạo ra halogenua **108**. 4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol **41** được ghép cặp với halogenua được thế bằng alkyl/aryl/heteroaryl **108**, ví dụ với paladi axetat, DavePhos, tetrabutylamonixetat, axit pivalic trong NMP tại nhiệt độ cao để thu được brompyrazol được thế bằng R^2 **109**. Brompyrazol được thế bằng R^2 **109** được ghép cặp với Chất trung gian J dưới điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp được thế bằng N-Boc- R^2 **110**. Sản phẩm ghép cặp **110** được đưa vào điều kiện axit hóa để loại bỏ nhóm Boc, ví dụ TFA, để thu được amin được thế bằng R^2 **111** có công thức (I).

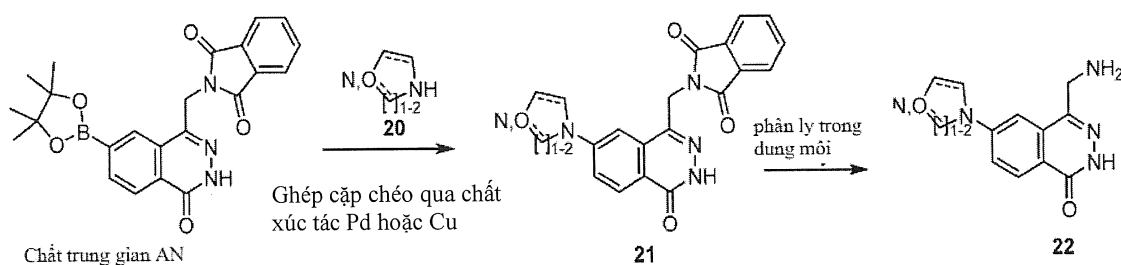
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG V



R^1 = xycloalkyl hoặc heteroxycyl

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là xycloalkyl hoặc heteroxycyl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung V. Hợp chất **7a** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là xycloalkyl hoặc heteroxycyl và R^{3a} và R^{3b} là H. 2-((7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion Chất trung gian F được ghép cặp với vòng olefin axit boronic 4-6 cạnh **17** dưới điều kiện liên kết qua xúc tác paladi, ví dụ điều kiện ghép cặp Suzuki để tạo ra sản phẩm ghép cặp olefinic thích hợp **18**. Sản phẩm ghép cặp olefin **18** sau đó được đưa vào điều kiện hydro hóa, ví dụ Pd/C và H_2 , để thu được sản phẩm hydro hóa thích hợp **19**. Sản phẩm hydro hóa sau đó được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi hydrazin, ví dụ với hydrazin hydrat để tạo ra hợp chất amin bậc một **7a** có công thức (I).

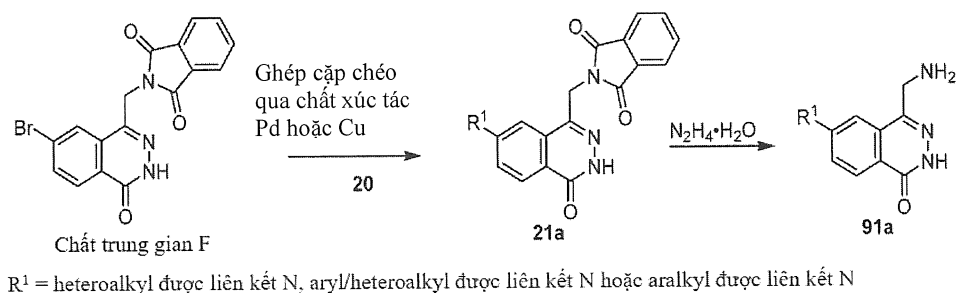
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG VI-A



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được liên kết N hoặc heteroxycyl được liên kết N, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung VI-A. Hợp chất **22** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được liên kết N hoặc heteroxycyl được liên kết N và R^{3a} và R^{3b} là H. Este boronic chất trung gian AN, được

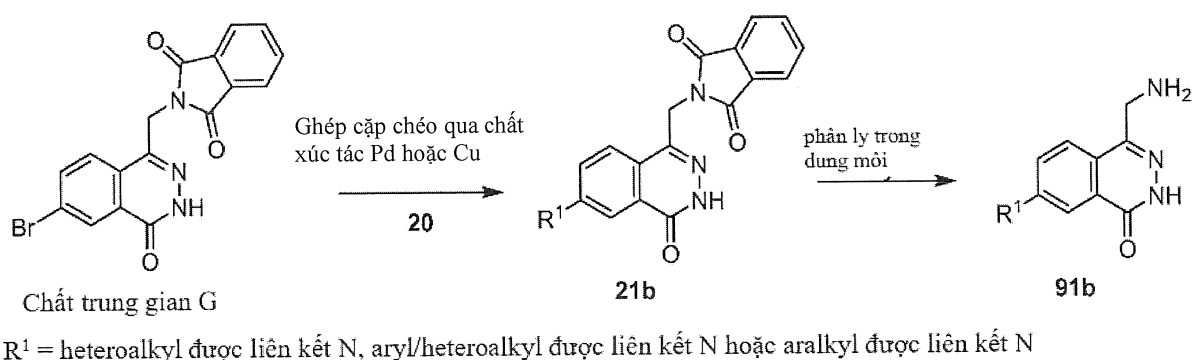
đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian kim loại, ví dụ điều kiện Ullman, Buchwald-Hartwig hoặc Chan-Lam với heterocyclyl chứa nitơ hoặc heteroaryl chứa nitơ **20** để tạo ra N-sản phẩm ghép cặp thích hợp **21**. N-sản phẩm ghép cặp **21** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat để loại bỏ phthalimit để thu được amin bậc một mong muốn **22** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG VI-B



Hợp chất có công thức (I) trong đó R¹ là heteroaryl được liên kết N hoặc heterocyclyl được liên kết N, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung VI-B. Hợp chất **23** là ví dụ về công thức (I) trong đó R¹ là heteroaryl được liên kết N hoặc heterocyclyl được liên kết N và R^{3a} và R^{3b} là H. 2-((7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)methyl)isoindolin-1,3-dion Chất trung gian F, được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian kim loại, ví dụ điều kiện Ullman, Buchwald-Hartwig hoặc Chan-Lam với heterocyclyl chứa nitơ hoặc heteroaryl chứa nitơ **20** để tạo ra N-sản phẩm ghép cặp thích hợp **21a**. N-sản phẩm ghép cặp **21a** này sau đó được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat để thu được amin bậc một mong muốn **91a** có công thức (I).

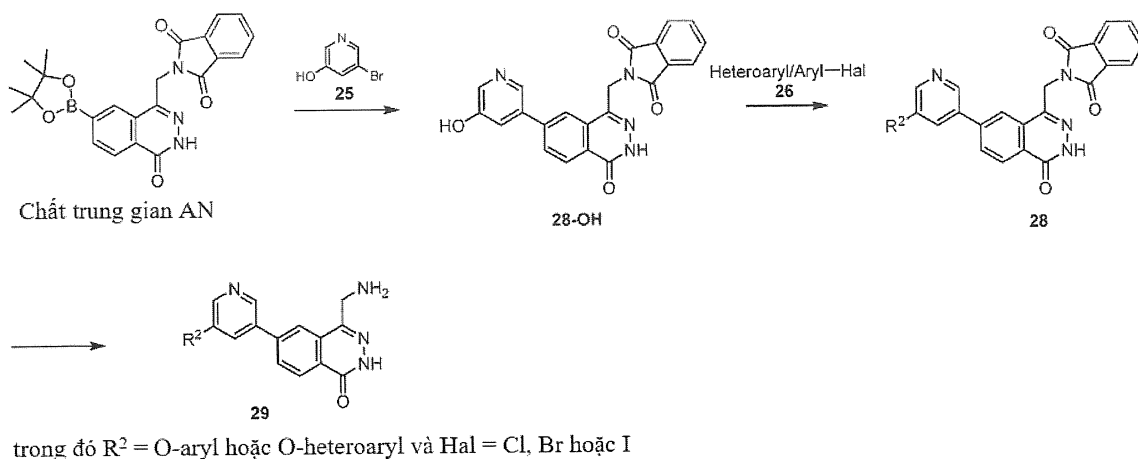
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG VI-C



Hợp chất có công thức (I) trong đó R¹ là heteroalkyl được liên kết N,

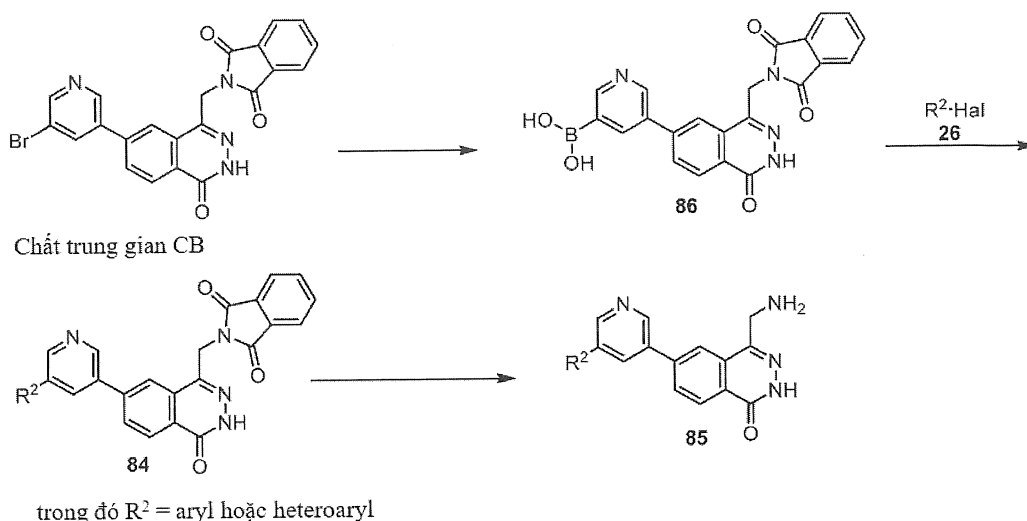
arylheteroalkyl hoặc aralkyl được liên kết N, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung VI-C. Hợp chất **24** là ví dụ về công thức I trong đó R¹ là heteroalkyl được liên kết N, arylheteroalkyl được liên kết N hoặc aralkyl được liên kết N và R^{3a} và R^{3b} là H. 2-((6-brom-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion chất trung gian F, được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian kim loại, ví dụ điều kiện Ullman, Buchwald-Hartwig hoặc Chan-Lam với heteroalkyl/arylheteroalkyl/aralkyl amin **20** để tạo ra N-sản phẩm ghép cặp thích hợp **21b**. N-sản phẩm ghép cặp **21b** này sau đó được đem đi phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat để thu được sản phẩm được thế bằng R¹ mong muốn **91b** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG VII



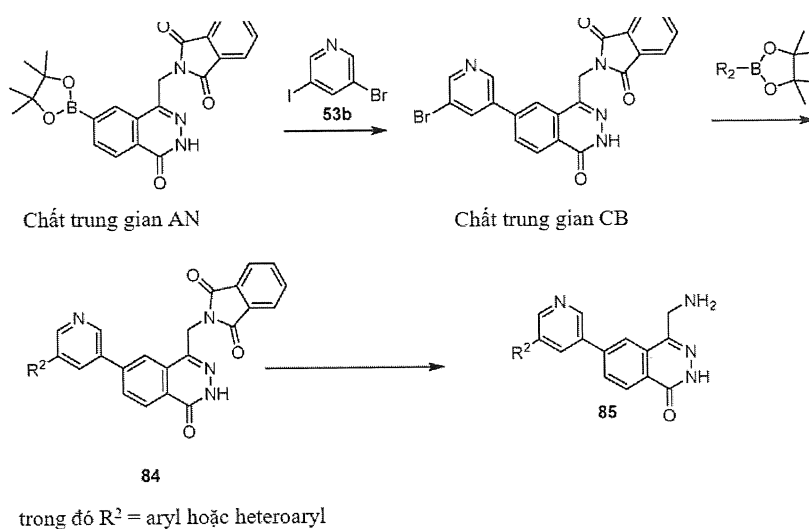
Hợp chất có công thức (I) trong đó R¹ là pyridyl và R² là O-aryl hoặc O-heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung VII. Hợp chất **29** là ví dụ về công thức (I) trong đó R¹ là pyridyl, R² là O-aryl hoặc O-heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. 3-brom-5-hydroxypyridin **25** được ghép cặp với este boronic Chất trung gian AN dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện ghép cặp Suzuki Pd(dppf)Cl₂, NaHCO₃, dioxan/nước tại 80°C, để tạo ra sản phẩm ghép cặp **28-OH**. Sản phẩm ghép cặp **28-OH** được đưa vào điều kiện phản ứng S_NAr ví dụ K₂CO₃ trong DMF tại 110°C với aryl/heteroaryl halogenua được thế bằng R² **26**, để thu được aryl/heteroaryl pyridyl ete được thế bằng R² **28**. Aryl/heteroaryl pyridyl ete được thế bằng R² **28** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ hydrazin hydrat để thu được amin tự do **29** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG VIII-A



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl và R^2 là aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung VIII-A. Hợp chất **85** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl, R^2 là aryl hoặc heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. Chất trung gian CB được boryl hóa dưới điều kiện Miyaura, ví dụ với bis(pinacolato)diboron, Pd(dppf)Cl_2 , KOAc trong dioxan tại nhiệt độ cao để tạo ra axit boronic **86**. Axit boronic **86** được ghép cặp với R^2 halogenua **26** dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để thu được sản phẩm ghép cặp R^2 -pyridyl **84**. Sản phẩm ghép cặp R^2 -pyridyl **84** được đưa vào điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat, để tạo ra amin bậc một **85** có công thức (I).

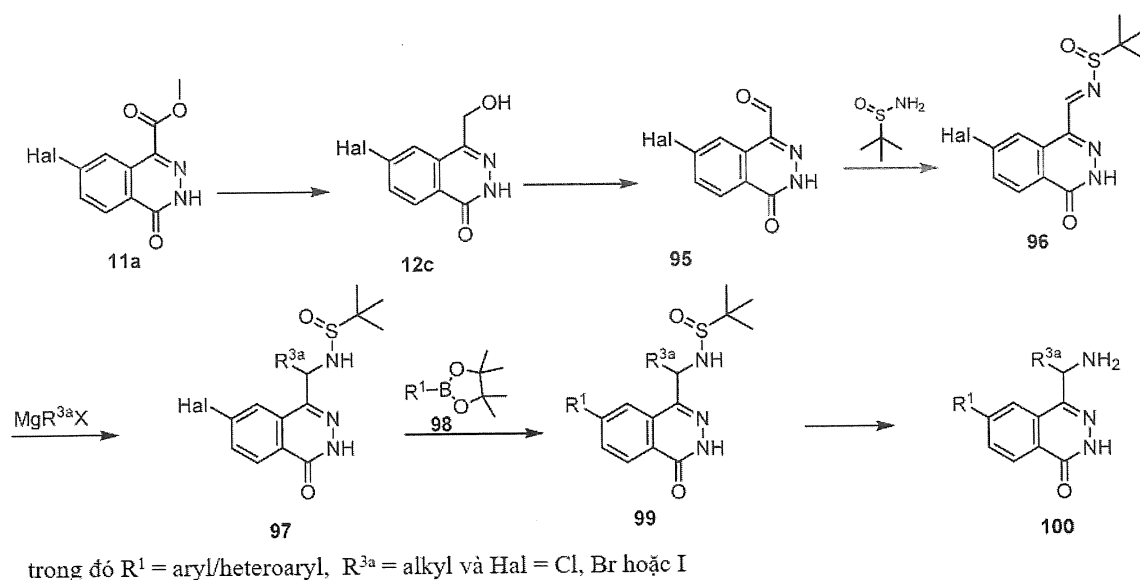
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG VIII-B



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl và R^2 là aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung VIII-B. Hợp chất **85** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là pyridyl, R^2 là aryl hoặc heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. Chất trung gian

AN được ghép cặp với 3-brom-5-iotpyridin **53b** dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp 3-brom-pyridyl. Chất trung gian CB sau đó được ghép cặp với este boronic được thế bằng aryl/heteroaryl dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện ghép cặp Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp pyridyl được thế bằng R^2 **84**. Sản phẩm ghép cặp **84** trải qua phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat, để tạo ra amin bậc một **85** có công thức (I).

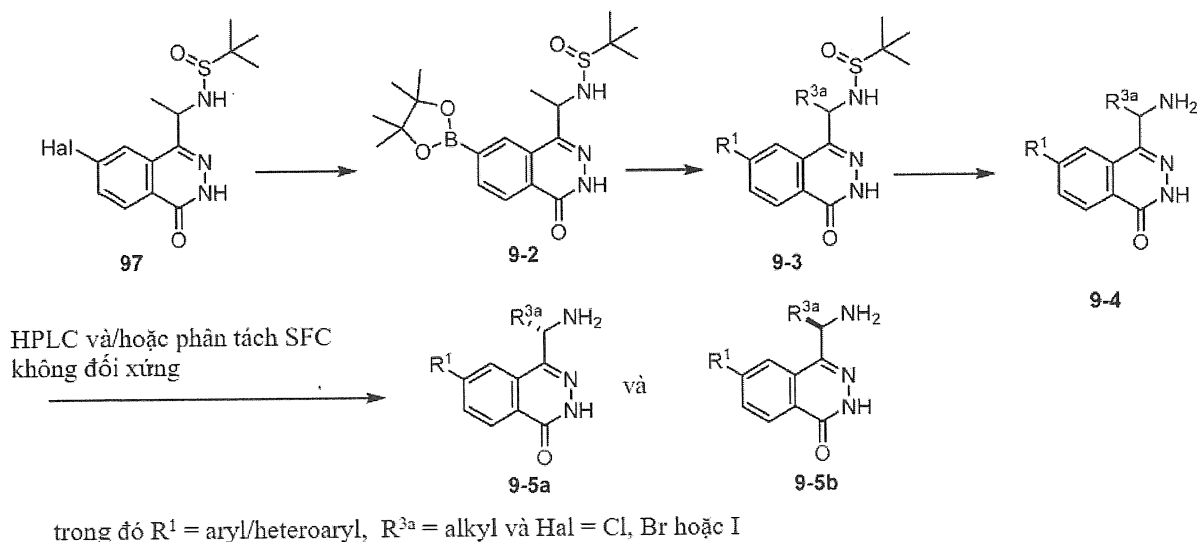
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IX-A



Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là aryl hoặc heteroaryl, R^{3a} là alkyl và R^{3b} là H, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IX-A. Hợp chất **100** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là aryl hoặc heteroaryl, R^{3a} là alkyl và R^{3b} là H. Metyl 7-halo-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-carboxylat **11a** được khử sử dụng điều kiện khử hydrua, ví dụ natri borohydrua, CaCl_2 trong metanol tại 0°C , để thu được rượu bậc một 6-halo-4-(hydroxymetyl)phthalazin-1(2H)-on **12a**. 6-halo-4-(hydroxymetyl)phthalazin-1(2H)-on **12a** được cho phản ứng với chất oxi hóa, ví dụ MnO_2 trong dicloetan để thu được 7-halo-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-cacbandehyt **95**. 7-halo-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-cacbandehyt **95** được chuyển hóa thành hợp chất sulfinamit **96** bằng cách ví dụ, thêm t-butansulfinamit, titan tetra-iso-propoxit trong THF và đun nóng đến 60°C trong 12 giờ. t-Butyl sulfinamit **96** sau đó được cho phản ứng với alkylmagie halogenua trong THF tại -78°C để tạo ra metyl sulfinamit **97**. Metyl sulfinamit **97** được ghép cặp với este boronic được thế bằng R^1 thích hợp dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp được thế bằng R^1 **99**. Sản

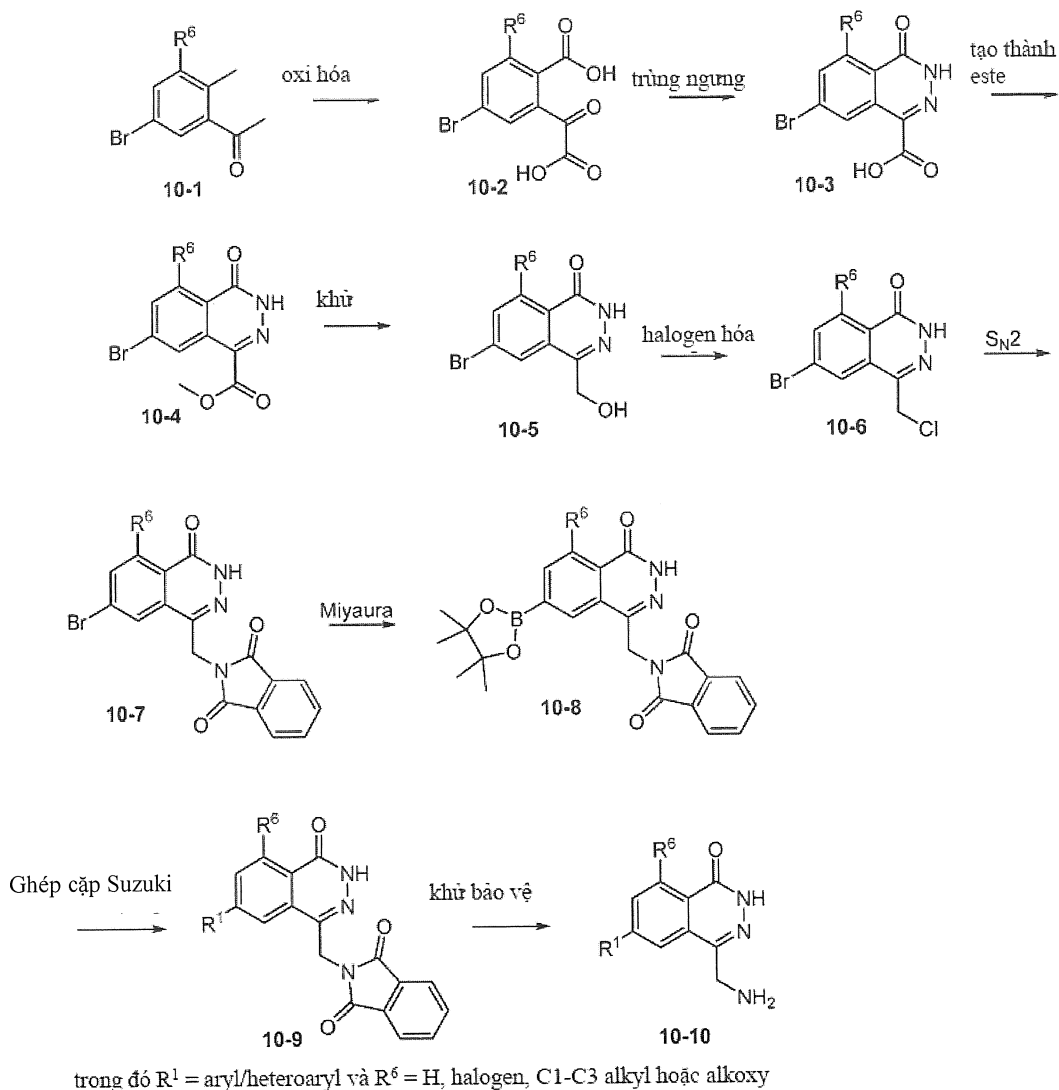
phẩm ghép cặp được thế bằng R^1 **99** được khử sulfinyl hóa dưới điều kiện axit hóa, ví dụ HCl/dioxan để thu được amin bậc một được thế bằng R^1 **100** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG IX-B



Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là aryl hoặc heteroaryl, R^{3a} là alkyl và R^{3b} là H, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung IX-B. Hợp chất **9-5a** và **9-5b** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là aryl hoặc heteroaryl, R^{3a} là alkyl và R^{3b} là H. Chất trung gian t-Butyl sulfinamit **97** được boryl hóa dưới điều kiện Miyaura, ví dụ với bis(pinacolato)diboron, Pd(dppf)Cl₂, KOAc trong dioxan tại nhiệt độ cao để tạo ra este boronic **9-2** mà sau đó được phản ứng liên kết với halogenua được thế bằng R^1 dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để tạo thành sản phẩm ghép cặp được thế bằng R^1 **9-3**. Sản phẩm ghép cặp được thế bằng R^1 **9-3** được khử sulfinyl hóa dưới điều kiện axit hóa, ví dụ HCl/dioxan để thu được amin bậc một được thế bằng R^1 **9-4** có công thức (I). Hỗn hợp racemic của **9-4** sau đó được phân tách thành các đồng phân đối quang tinh khiết tương ứng thông qua HPLC điều chế không đối xứng và hoặc SFC không đối xứng để tạo ra amin không đối xứng ví dụ **9-5a** và **9-5b** của hợp chất có công thức (I).

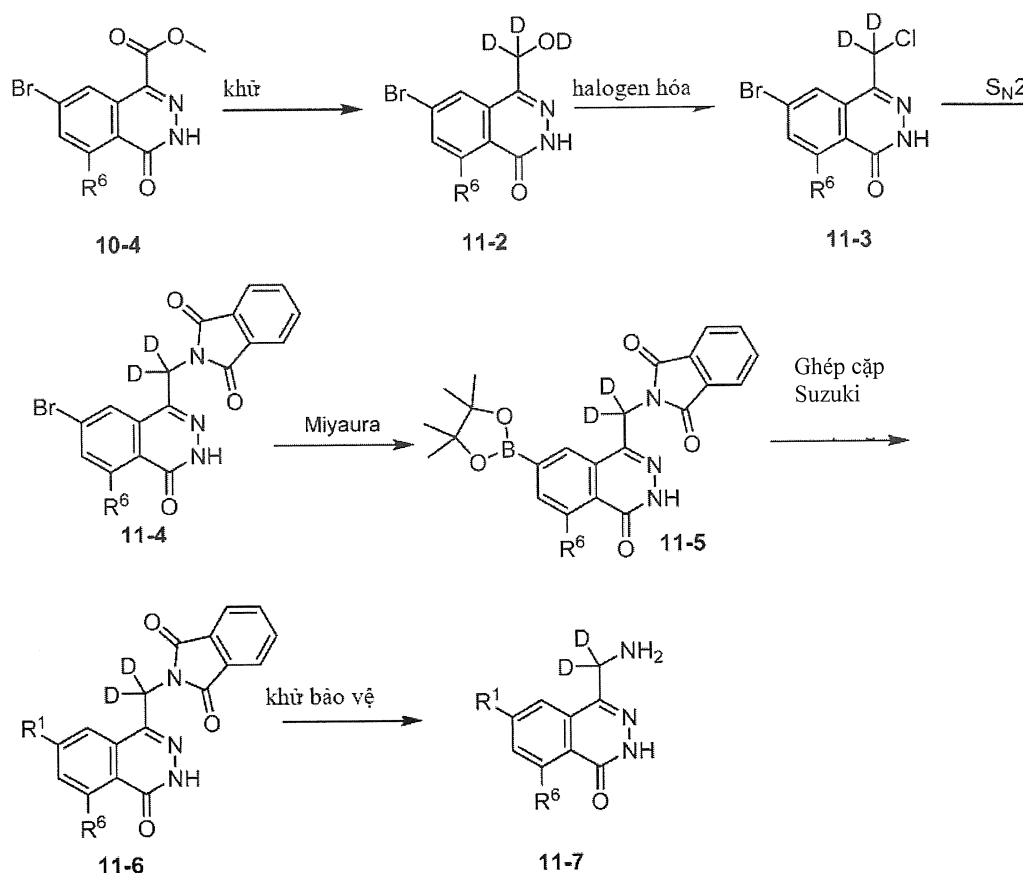
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG X



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là aryl, heteroaryl, heterocyclyl hoặc alkyl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung X. Hợp chất **10-10** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là aryl, heteroaryl, heterocyclyl hoặc alkyl, R^{3a} và R^{3b} là H và R^6 là hydro, halogen, C1-C3 alkyl hoặc alkoxy. 1-(5-brom-2-metyl-3-nhóm thế phenyl)etanon **10-1** được xử lý với chất oxi hóa, ví dụ KMnO_4 trong nước tại 50°C để thu được axit benzoic được thế bằng 4-brom-2-(cacboxycacbonyl)-6 **10-2**. Trùng ngưng **10-2**, ví dụ với hydrazin hydrat trong etanol tại nhiệt độ cao, thu được axit 1-cacboxylic được thế bằng 7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-5 **10-3** mà sau đó được este hóa bằng axit và rượu, ví dụ axit sulfuric và metanol để tạo ra este **10-4**. Metyl 7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-5-được thế-1-cacboxylat **10-4** được khử bằng phản ứng khử hydrua, ví dụ với natri borohydrua và CaCl_2 trong metanol, để thu được phtalazin-1(2H)-on được thế bằng 6-brom-4-(hydroxymetyl)-8 **10-5**, mà sau đó được xử lý với chất halogen hóa, ví dụ thionyl clorua trong 12 giờ để tạo ra 6-halo-4-(clometyl)-8-được thế-phtalazin-

1(2H)-on **10-6**. Việc thay thế S_N2 ái nhân của **10-6** với nitơ nucleophile ví dụ, kali phthalimit trong DMF tại nhiệt độ cao thu được **10-7** mà được boryl hóa, ví dụ với điều kiện Miyaura, để tạo ra este boronat **10-8**. Điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, với este boronic **10-8** và aryl/heteroaryl/heteroxyclyl/alkyl halogenua tạo ra sản phẩm ghép cặp phtalazinon **10-9**. Nhóm bảo vệ phthalimit trong **10-9** được loại bỏ dưới điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat trong etanol để thu được hợp chất mong muốn **10-10** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG XI

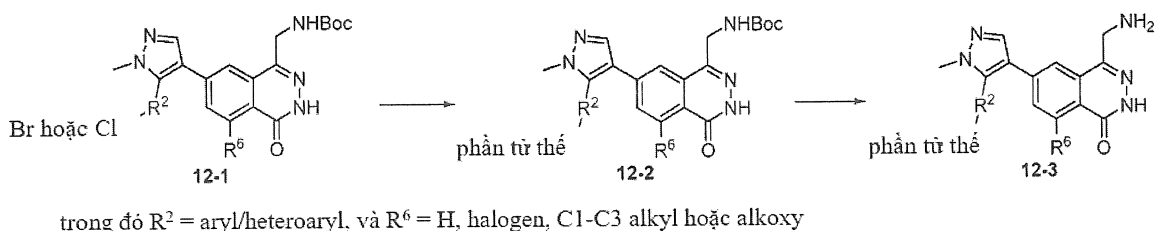


trong đó R^1 = aryl/heteroaryl, R^{3a} , R^{3b} là D và R^6 = H, halogen, C1-C3 alkyl hoặc alkoxy

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc alkyl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung XI. Hợp chất **11-7** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là aryl, heteroaryl, heteroxyclyl hoặc alkyl, R^{3a} và R^{3b} là D và R^6 là hydro, halogen, C1-C3 alkyl hoặc alkoxy. Metyl 7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-5-nhóm thế-1-cacboxylat **10-4** được khử thông qua phản ứng khử đoterua, ví dụ với natri boro đoterua và $CaCl_2$ trong metanol-d₄, để thu được 6-brom-4-((hydroxy-d)metyl-d₂)-8-nhóm thế-phthalazin-1(2H)-on **11-2**, mà sau đó được xử lý với chất halogen hóa, ví dụ

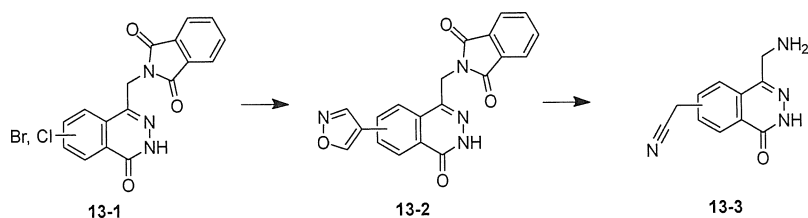
thionyl clorua trong 12 giờ để tạo ra 6-brom-4-(clometyl-d2)-8-nhóm thế-phthalazin-1(2H)-on **11-3**. Việc thay thế S_N2 ái nhân **11-3** với nitor nucleophile ví dụ, kali phthalimit trong DMF tại nhiệt độ cao thu được **11-4** mà được borylat hóa, ví dụ với điều kiện Miyaura, để tạo ra este boronat **11-5**. Điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, với este boronic **11-5** và aryl/heteroaryl/heteroxyclyl/alkyl halogenua tạo ra sản phẩm ghép cặp phthalazinon **11-6**. Nhóm bảo vệ phthalimit trong **11-6** được loại bỏ dưới điều kiện phân ly trong dung môi, ví dụ với hydrazin hydrat trong etanol để thu được hợp chất mong muốn **11-7** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG XII



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung XII. Hợp chất **12-3** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl, R^{3a} và R^{3b} là H, R^6 là hydro, halogen, C1-C3 alkyl hoặc alkoxy và phần tử thế là alkyl, aryl hoặc heteroaryl. Hợp chất brom hoặc clo **12-1** được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, với axit/este alkyl/aryl/heteroaryl boronic để tạo ra sản phẩm ghép cặp phần tử thế **12-2**. Nhóm BOC sau đó được loại bỏ với điều kiện axit hóa, ví dụ TFA, để thu được amin được thế bằng R^2 **12-3** có công thức (I).

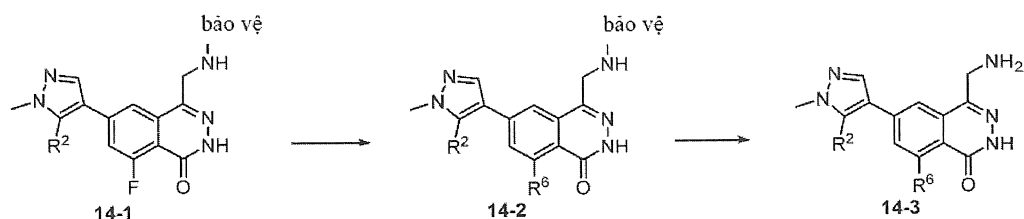
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG XIII



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là alkyl-xyano, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung XIII. Hợp chất **13-3** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là -CH₂CN. Hợp chất brom hoặc clo **13-1** được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, với axit/este isoxazol boronic để tạo ra sản phẩm

ghép cặp phân tử thể **13-2**. Isoxazol sau đó được đem đi hydrazin hydrat trong dung môi rượu chẳng hạn như etanol tại nhiệt độ cao sau đó là kích thích axit, ví dụ với HCl tại pH 1 để tạo ra sản phẩm nitril **13-3** có công thức (I).

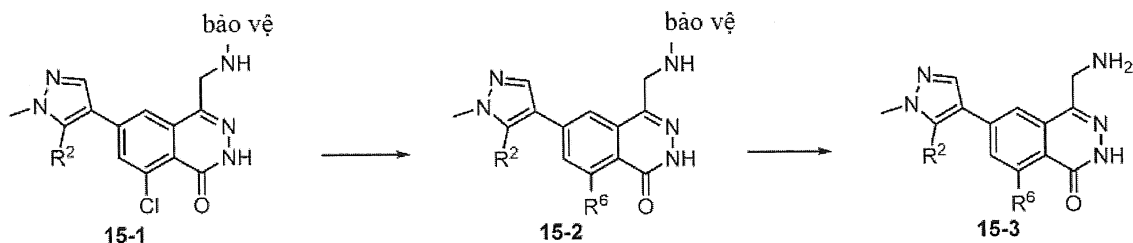
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG XIV



trong đó R^2 = aryl/heteroaryl, và R^6 = alkoxy

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl và R^6 là alkoxy có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung XIV. Hợp chất **14-3** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl, và R^6 là alkoxy. Hợp chất flo **14-1** với amin được bảo vệ thích hợp bằng ví dụ, nhóm BOC hoặc nhóm phthalimit được đưa vào điều kiện S_N2 thơm với -F là nhóm rời đi và anion oxy tương ứng làm chất ái nhân. Ví dụ, với natri alkyl oxit trong dung môi phân cực cùng với đun nóng để tạo ra sản phẩm được thể bằng phân tử thể **14-2**. Nhóm bảo vệ sau đó được loại bỏ dưới điều kiện thích hợp. Ví dụ, BOC được loại bỏ dưới điều kiện axit hóa chẳng hạn như HCl hoặc TFA trong dioxan hoặc nhóm phthalimit được loại bỏ dưới điều kiện bazơ ái nhân, chẳng hạn như hydrazin hydrat trong etanol cùng với đun nóng để thu được amin được thể bằng R^6 **14-3** có công thức (I).

SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG XV

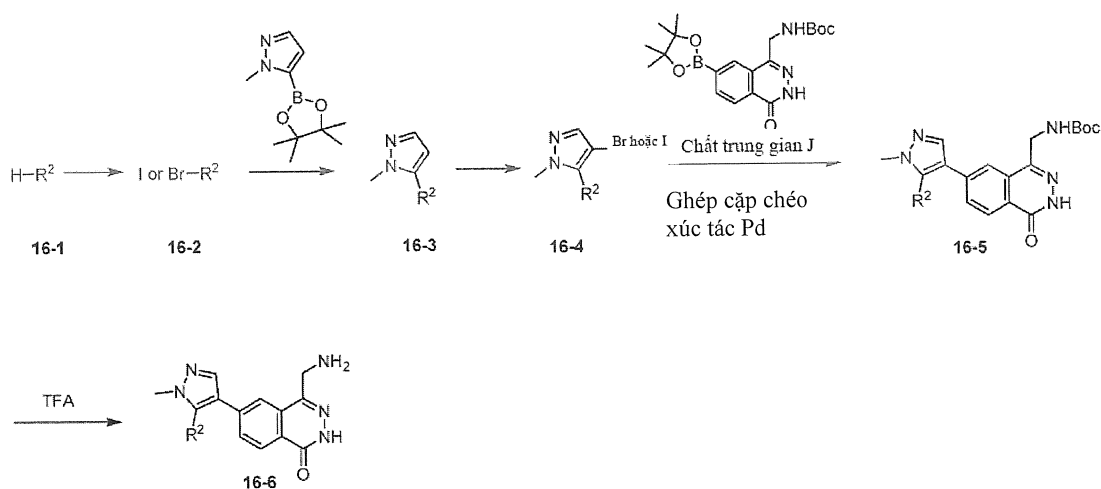


trong đó R^2 = aryl/heteroaryl, và R^6 = C1-C3 alkyl

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl và R^6 là C1-C3 alkyl có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung XV. Hợp chất **15-3** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^2 là aryl hoặc heteroaryl, và R^6 là C1-C3 alkyl. Hợp chất clo **15-1** với amin được bảo vệ thích hợp bằng ví dụ, nhóm BOC hoặc nhóm phthalimit, được ghép

cặp với C1-C3 trialkylboran thích hợp dưới điều kiện ghép cặp chéo được xúc tác bằng paladi, ví dụ điều kiện ghép cặp Suzuki-Miyaura, để tạo thành sản phẩm ghép cặp được thế bằng R^6 tương ứng **15-2**. Nhóm bảo vệ sau đó được loại bỏ dưới điều kiện thích hợp. Ví dụ, BOC được loại bỏ dưới điều kiện axit hóa chẳng hạn như HCl trong dioxan hoặc TFA trong dioxan và nhóm phthalimit được loại bỏ dưới điều kiện bazơ ái nhân chẳng hạn như hydrazin hydrat trong etanol cùng với đun nóng để thu được amin được thế bằng R^6 **15-3** có công thức (I).

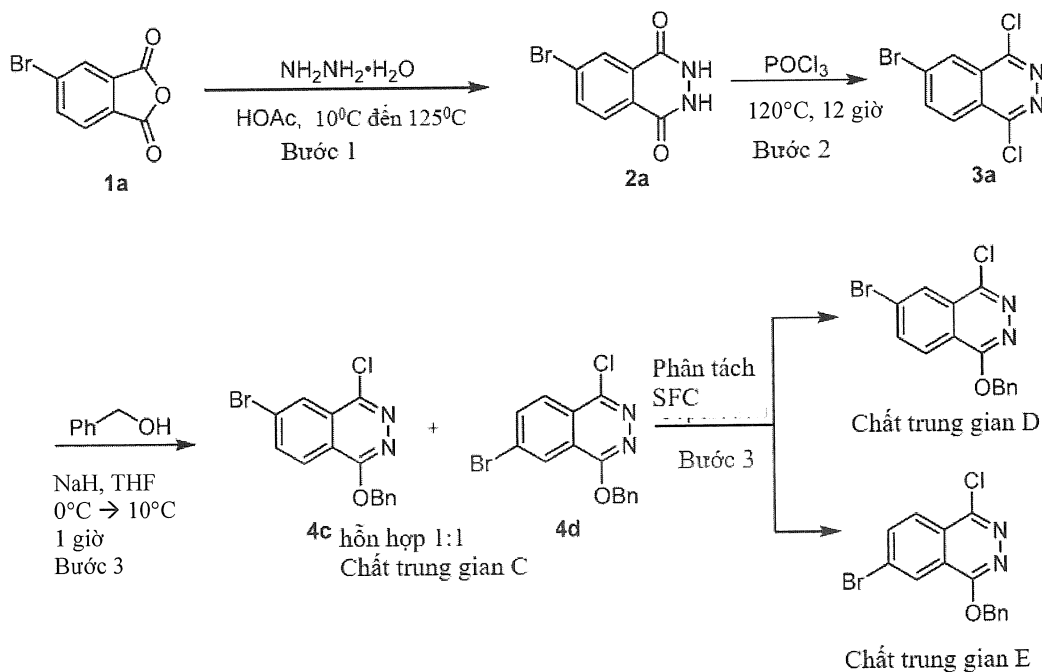
SƠ ĐỒ PHẢN ỨNG CHUNG XVI



Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 1-metyl-5- R^2 -1H-pyrazol-4-yl và R^2 là alkyl, aryl hoặc heteroaryl, có thể được điều chế theo Sơ đồ phản ứng chung XVI. Hợp chất **16-6** là ví dụ về công thức (I) trong đó R^1 là 1-metyl-5- R^2 -1H-pyrazol-4-yl, R^2 là alkyl, aryl hoặc heteroaryl và R^{3a} và R^{3b} là H. $H-R^2$ **16-1** được halogen hóa, ví dụ bằng chất halogen hóa như N-bromosuccinimit hoặc N-iodosuccinimit dưới điều kiện được xúc tác bằng paladi chẳng hạn như paladi axetat khi có mặt axit chẳng hạn như axit p-toluensulfonic trong dung môi chẳng hạn như dicloetan dưới nhiệt độ cao ví dụ 70 °C để tạo ra halogenua **16-2**. Hợp chất brom hoặc iot **16-2** được đưa vào điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, với 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol để tạo ra sản phẩm ghép cặp **16-3**. 1-metyl-5- R^2 -1H-pyrazol **16-3** được halogen hóa ví dụ với chất halogen hóa chẳng hạn như N-bromosuccinimit hoặc N-iodosuccinimit trong dung môi phân cực chẳng hạn như axetonitril để tạo ra hợp chất 4-halo-1-metyl-5- R^2 -1H-pyrazol **16-4**. 4-brom-1-metyl-5- R^2 -1H-pyrazol **16-4** được ghép cặp với Chất trung gian J dưới điều kiện ghép cặp chéo qua trung gian paladi, ví dụ điều kiện Suzuki, để tạo ra sản phẩm ghép cặp được thế bằng N-Boc-

R² **16-5**. Sản phẩm ghép cặp **16-5** được đưa vào điều kiện axit hóa để loại bỏ nhóm Boc, ví dụ TFA, để thu được amin được thế bằng R² **16-6** có công thức (I).

CHẤT TRUNG GIAN C, D và E



Bước 1: Hỗn hợp của 5-bromisobenzofuran-1,3-dion **1a** (55,0 g, 242 mmol, 1,00 đương lượng) và axit axetic (165 mL) được khuấy tại 125°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được làm lạnh xuống 10°C và hydrazin hydrat (12,7 g, 254 mmol, 12,4 mL, 1,05 đương lượng) được thêm vào từng giọt, dẫn đến tạo ra kết tủa trắng dày. Axit axetic (55 mL) khác nữa được thêm vào và hỗn hợp được khuấy tại 125°C trong 30 phút nữa. Sau thời gian này hỗn hợp được làm lạnh, được pha loãng với axit axetic (150 mL) và được lọc. Bánh lọc được rửa với axit axetic ($50\text{ mL} \times 3$), được làm khô và sau đó được hòa tan trong dung dịch natri hydroxit (800 mL) 5% (khối lượng/khối lượng). Dung dịch được axit hóa bằng axit axetic (200 mL) để tạo ra kết tủa dày màu trắng, mà được lọc ra. Bánh lọc được rửa với nước ($50\text{ mL} \times 3$) sau đó là metanol sau đó được làm khô trong chân không để tạo ra 6-brom-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion **2a** (45,6 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn này sau đó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H).

Bước 2: Dung dịch của 6-brom-2,3-dihydrophthalazin-1,4-dion **2a** (20,0 g, thô) trong phospho oxyclorua (330 g, 2,15 mol, 200 mL) được khuấy tại 120°C trong 12 giờ.

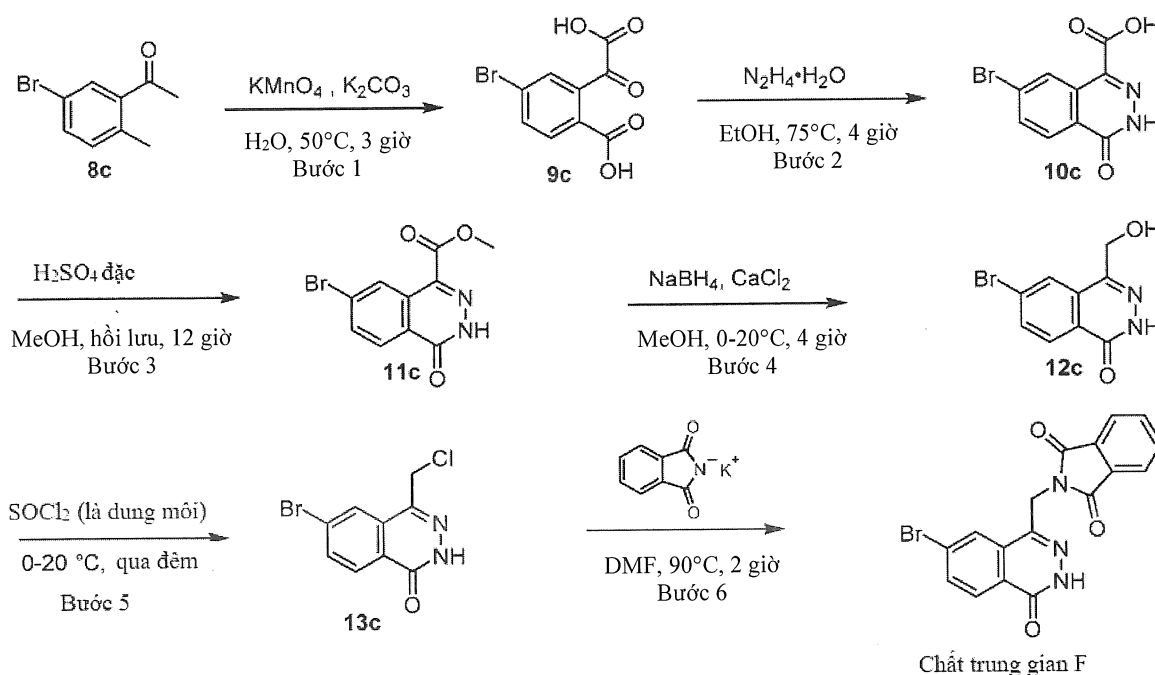
Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được hòa tan trong diclometan (150 mL) và được thêm từng giọt vào nước đá. Hỗn hợp sau đó được cô đặc với diclometan (300 mL $\times$ 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch natri bicacbonat (200 mL $\times$ 5) chứa nước, nước muối (200 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 6-brom-1,4-diclo-phtalazin **3a** (14,5 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này sau đó được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H).

Bước 3: Dung dịch của rượu benzyl (4,59 g, 42,4 mmol, 4,41 mL) và natri hydrua (3,77 g, 94,3 mmol, phân tán 60% trong dầu khoáng) trong THF (30 mL) được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp sau đó được thêm từng giọt vào dung dịch của 6-brom-1,4-diclo-phtalazin **3a** (13,1 g, thô) trong THF (80 mL) tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 10°C và khuấy tại 10°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat (150 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-25%) để tạo ra Chất trung gian C, hỗn hợp 1:1 của 4-benzyloxy-7-brom-1-clo-phtalazin **4c** và 4-benzyloxy-6-brom-1-clo-phtalazin **4d** (9,79 g, 28,0 mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,39 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 1H), 8,08 - 8,05 (m, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (dt, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 4H), 7,47 - 7,36 (m, 6H), 5,70 (s, 4H).

Bước 4: Các đồng phân vị trí của Chất trung gian C, hỗn hợp 1:1 của **4c** và **4d** (9,79 g, 28,0 mmol) được phân tách bằng SFC (cột: DAICEL CHIRALPAK AD (250 $\times$ 30 mm, 10 μm); pha động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; B%: 0%-60%; 40 phút) để tạo ra Chất trung gian D, 4-benzyloxy-7-brom-1-clo-phtalazin (2,40 g, 6,86 mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng và Chất trung gian E, 4-benzyloxy-6-brom-1-clo-phtalazin (2,54 g, 7,27) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất trung gian D: 4-benzyloxy-7-brom-1-clo-phtalazin: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 3H), 5,70 (s, 2H). LCMS $[\text{M}+1]^+$ 351,0. Chất trung gian E: 4-benzyloxy-6-brom-1-clo-phtalazin: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 - 8,01 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 2H),

7,48 - 7,35 (m, 3H), 5,70 (s, 2H). LCMS $[M+1]^+ 351,0$.

CHẤT TRUNG GIAN F – Con đường 1



Bước 1: Dung dịch của 1-(5-brom-2-metyl-phenyl)etenon **8c** (100 g, 445 mmol, 1,00 đương lượng) trong nước (1,00 L) được bổ sung thêm kali cacbonat (92,4 g, 668 mmol, 1,50 đương lượng) và kali pemanganat (493 g, 3,12 mol, 7,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 50°C trong 3 giờ trước khi ethanol (1,00 L) được thêm vào và hỗn hợp thu được khuấy tại 50°C trong 30 phút nữa. Sau thời gian này chất rắn được lọc và pH dịch lọc được điều chỉnh thành pH 2 bằng axit clohydric đặc (500 mL). Hỗn hợp sau đó được cô đặc với etyl axetat (1,00 L), lớp hữu cơ phân tách sau đó cô đặc trong chân không để tạo ra axit 4-brom-2-oxalo-benzoic **9c** (278 g, 997 mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 271,1$.

Bước 2: Dung dịch của axit 4-brom-2-oxalo-benzoic **9c** (382 g, 1,27 mol) trong rượu etyl (3,00 L) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (71,2 g, 1,39 mol, 69,1 mL). Hỗn hợp được khuấy tại 75°C trong 4 giờ và kết tủa tạo thành được lọc, được rửa với rượu etyl (500 mL) và được làm khô để tạo ra axit 7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-cacboxylic **10c** (280 g, 1,03 mol, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,72-8,81$ (m, 1H), $8,11-8,21$ (m, 1H), $7,95-8,09$ (m, 1H).

Bước 3: Dung dịch của axit 7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-carboxylic **10c** (200 g, 675 mmol) trong rượu metyl (2,00 L) được bổ sung thêm axit sulfuric (131 g, 1,31 mol, 71,0 mL) và hỗn hợp phản ứng khuấy tại 65°C trong 24 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng lạnh được lọc và bánh lọc được làm khô dưới áp suất rút gọn để tạo ra metyl 7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-carboxylat **11b** (216 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 283,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,31$ (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,16-8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,03-8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

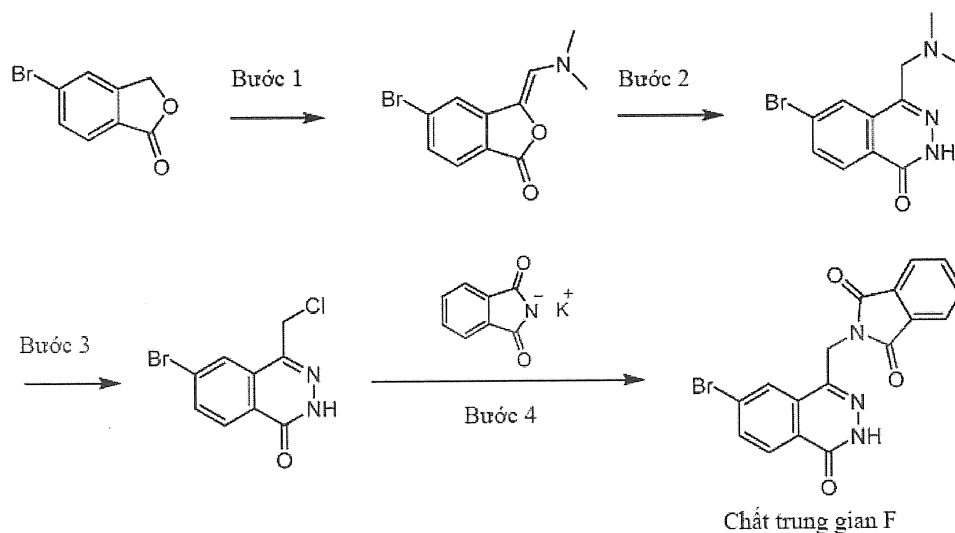
Bước 4: Dung dịch đã khuấy của metyl 7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-carboxylat **11c** (159 g, 494 mmol) trong rượu etyl (1,50 L) được xử lý từng phần với natri borohydrua (48,6 g, 1,29 mol, 2,60 đương lượng) tại 0°C. Bổ sung thêm dung dịch của canxi clorua (65,8 g, 593 mmol, 1,20 đương lượng) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong 2 giờ tại 0°C và 1 giờ nữa tại 20°C. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn, và phần bã được tạo huyền phù trong nước (800 mL), pH được điều chỉnh thành pH 5 bằng axit clohydric 1N (300 mL) và kết tủa được lọc, rửa với nước (300 mL $\times$ 3) và làm khô để tạo ra 6-brom-4-(hydroxymetyl)-2H-phtalazin-1-on **12c** (162 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 255,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,66$ (s, 1H), 8,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 5,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Bước 5: 6-brom-4-(hydroxymetyl)-2H-phtalazin-1-on **12c** (162 g, thô) được hòa tan trong thionyl clorua (1,00 L) và hỗn hợp được khuấy tại 70°C trong 2 giờ sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn (35°C). Phần bã đặc được hòa tan trong diclometan (1,00 L) và cô đặc đến khô để tạo ra 6-brom-4-(clometyl)-2H-phtalazin-1-on **13c** (154 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 274,8$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,92$ (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18-8,20 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,06-8,08 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H).

Bước 6: Dung dịch của 6-brom-4-(clometyl)-2H-phtalazin-1-on **13c** (148 g, thô) trong DMF (1,5 L) được bổ sung thêm (1,3-dioxoisindolin-2-yl)kali (121 g, 653 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 90°C trong 2 giờ và sau đó để nguội xuống 25°C. Kết tủa tạo ra được lọc và được rửa với DMF (200 mL $\times$ 2) và bánh lọc được tán nhỏ bằng nước (1,00 L), được lọc và được làm khô để tạo ra Chất trung gian F, 2-[(7-brom-4-oxo-

3*H*-phthalazin-1-yl)methyl]isoindolin-1,3-dion (162 g, 413 mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,59 (s, 1H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 5,19 (s, 2H). LCMS $[M+1]$: 383,9.

CHẤT TRUNG GIAN F – Con đường 2



Bước 1: Hỗn hợp của 5-bromisobenzofuran-1(3H)-on (50,0 g, 235 mmol, 1,00 đương lượng), DMF-DMA (180 g, 1,51 mol, 201 mL, 6,44 đương lượng) và *t*-BuOK (2,63 g, 23,5 mmol, 0,10 đương lượng) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 3 lần và sau đó được khuấy tại 110°C trong 20 giờ dưới không khí chứa nhiều N_2 . Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng cô đặc dưới áp suất rút gọn để loại bỏ DMF-DMA và phân bã tạo thành được khuấy trong ete dầu mỏ (100 mL) tại 25°C trong 30 phút. Chất rắn tạo thành được lọc và bánh lọc được khuấy trong etyl axetat (200 mL) tại 80°C trong 12 giờ, được lọc và bánh lọc được làm khô dưới áp suất rút gọn để tạo ra (Z)-5-brom-3-((dimethylamino)metylen)isobenzofuran-1(3H)-on (39,0 g, 120 mmol, hiệu suất 51%, độ tinh sạch 82%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS $[M+1]^+ = 270,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,61-7,59 (d, J = 8,0, 1H), 7,30-7,27 (dd, J = 8,0 & 1,2 Hz, 1H), 3,10 (s, 6H).

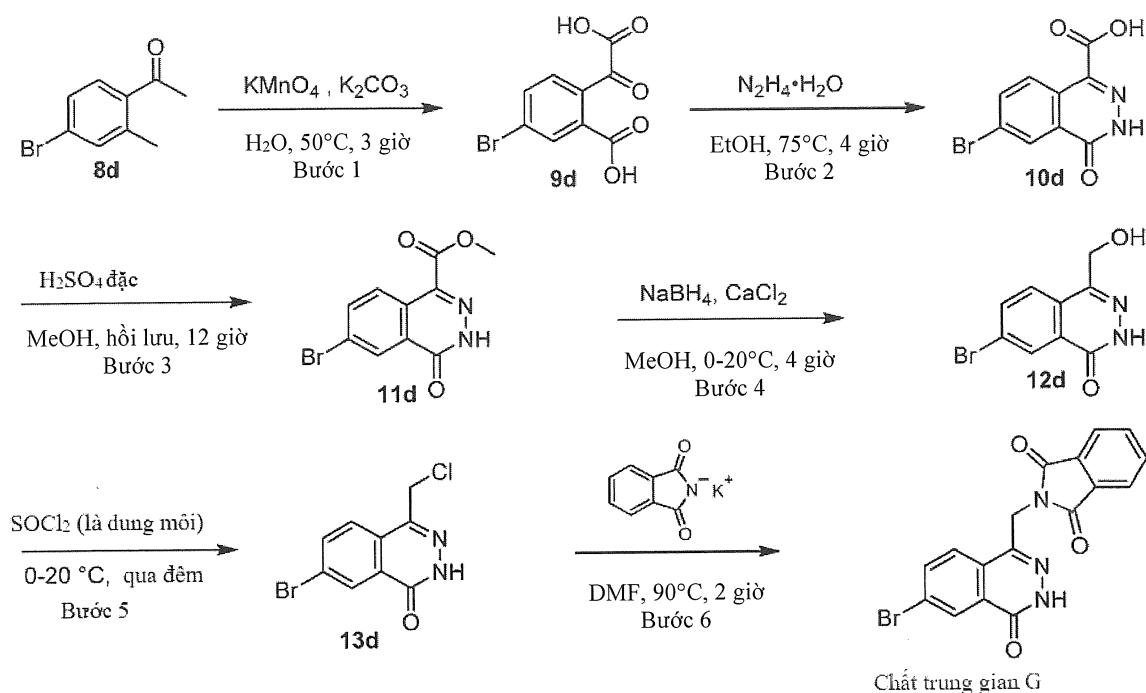
Bước 2: Hỗn hợp của (Z)-5-brom-3-((dimethylamino)metylen)isobenzofuran-1(3H)-on (39,0 g, 119 mmol, độ tinh sạch 82,0%, 1,00 đương lượng) trong EtOH (650 mL) được bổ sung thêm $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12,5 g, 245 mmol, 12,1 mL, 2,05 đương lượng) tại 25°C. Hỗn hợp được khử khí với N_2 sau đó được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ và sau đó khuấy tại 70°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc và chất

rắn được làm khô để tạo ra 6-brom-4-((dimethylamino)methyl)phtalazin-1(2H)-on (30,0 g, 105 mmol, hiệu suất 88%, độ tinh sạch 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 282,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,6 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,18 (s, 1H).

Bước 3: Hỗn hợp của 6-brom-4-((dimethylamino)methyl)phtalazin-1(2H)-on (15,0 g, 53,2 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (187 mL) và được khử khí với N_2 3 lần trước khi làm lạnh xuống 0°C . Isobutyl cacbonocloridat (8,71 g, 63,80 mmol, 8,38 mL, 1,20 đương lượng) sau đó được thêm vào từng giọt và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 6 giờ dưới khí N_2 . Sau thời gian này hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C trước khi HCl (0,5 M, 250 mL) được thêm vào duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng 0°C đến 10°C . Sau khi thêm vào xong, chất rắn được lọc, được rửa với THF (30 mL x 3) và được làm khô để thu được 6-brom-4-(clometyl)phtalazin-1(2H)-on (11,0 g, 37,56 mmol, hiệu suất 71%, độ tinh sạch 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 256,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,9 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,19 - 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,06 - 8,04 (dd, $J = 8,0$ Hz & 1,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H).

Bước 4: Hỗn hợp của 6-brom-4-(clometyl)phtalazin-1(2H)-on (8,06 g, 27,5 mmol, độ tinh sạch 93%, 1,00 đương lượng) trong DMF (160 mL) được bổ sung thêm (1,3-dioxoisindolin-2-yl)kali (5,61 g, 30,3 mmol, 1,10 đương lượng) và khuấy tại 25°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được rửa với HCl (0,5 M, 100 mL), được lọc và chất rắn được rửa với NaHCO_3 bão hòa. (30 mL x 2), nước tinh khiết (30 mL x 2) và sau đó được tán nhỏ bằng EtOH (15 mL) tại 70°C trong 1 giờ. Chất rắn sau đó được lọc và được làm khô để tạo ra Chất trung gian F (8,30 g, 17,9 mmol, hiệu suất 65,0%, độ tinh sạch 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 384,1/386,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,6 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 - 8,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 4H), 5,18 (s, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN G



Bước 1: Dung dịch của 1-(4-brom-2-metyl-phenyl)etenon **8d** (10,0 g, 46,9 mmol, 1,00 đương lượng) trong nước (50 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (9,73 g, 70,40 mmol, 1,50 đương lượng) và kali pemanganat (51,9 g, 329 mmol, 7,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 50°C trong 3 giờ trước khi ethanol (50 mL) được thêm vào và hỗn hợp thu được khuấy tại 50°C trong 30 phút nữa. Sau thời gian này chất rắn được lọc và pH dịch lọc được điều chỉnh thành pH 2 bằng axit clohydric đặc (5 mL). Hỗn hợp sau đó được cô đặc với etyl axetat (50 mL), lớp hữu cơ được phân tách và cô đặc trong chân không để tạo ra axit 5-brom-2-oxalo-benzoic **9d** (10,0 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 273,0$.

Bước 2: Dung dịch của axit 5-brom-2-oxalo-benzoic **9d** (10,0 g, thô) trong rượu etyl (120 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (1,87 g, 36,6 mmol, 1,82 mL) và hỗn hợp được khuấy tại 75°C trong 4 giờ. Sau thời gian này kết tủa tạo thành được lọc và được rửa với rượu etyl (5 mL) và được làm khô để tạo ra axit 6-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-cacboxylic **10d** (7,50 g, 27,9 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 269,0$.

Bước 3: Dung dịch của axit 6-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-cacboxylic **10d** (7,50 g, 27,9 mmol, 1,00 đương lượng) trong rượu metyl (40 mL) được bổ sung thêm axit sulfuric (16,7 g, 167 mmol, 9,10 mL, 6,00 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng khuấy tại

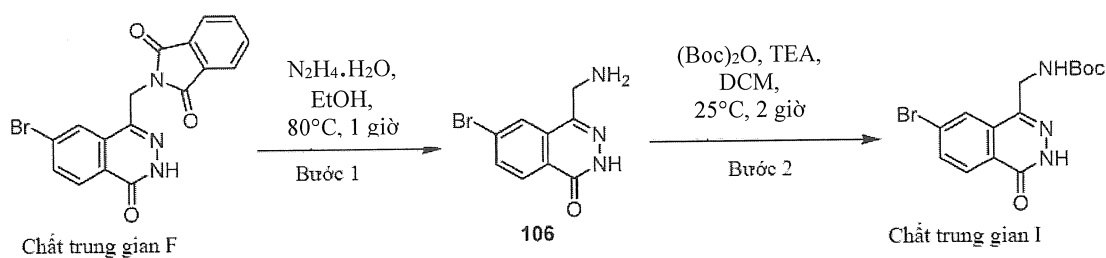
65°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cho làm nguội và kết tủa tạo thành được lọc và được làm khô để tạo ra metyl 6-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-carboxylat **11d** (7,00 g, 24,7 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 282,9$.

Bước 4: Dung dịch đã khuấy của natri borohydrua (2,43 g, 64,29 mmol, 2,60 đương lượng) trong rượu etyl (250 mL) được xử lý từng phần với metyl 6-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-carboxylat **11d** (7,00 g, 24,7 mmol, 1,00 đương lượng) tại 0°C. Thêm vào hỗn hợp này dung dịch của canxi clorua (3,29 g, 29,7 mmol, 1,20 đương lượng) trong rượu etyl (250 mL) theo kiểu từng giọt. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong 3 giờ tại 0°C và một giờ nữa tại 20°C. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã đặc được tạo huyền phù trong nước (30 mL) và pH được điều chỉnh thành pH 5 bằng axit clohydric 1N (5 mL). Kết tủa tạo ra được lọc, được rửa với nước (5 mL $\times$ 3) và được tán nhỏ bằng rượu etyl (50 mL), được lọc và được làm khô để tạo ra 7-brom-4-(hydroxymetyl)-2H-phtalazin-1-on **12d** (6,00 g, 23,5 mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 255,0$.

Bước 5: 7-brom-4-(hydroxymetyl)-2H-phtalazin-1-on **12d** (6,00 g, 23,5 mmol) được hòa tan trong thionyl clorua (50 mL) tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 20°C trong 12 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn (35°C). Phần bã đặc được hòa tan trong diclometan (20 mL) và cô đặc để tạo ra 7-brom-4-(clometyl)-2H-phtalazin-1-on **13d** (5,50 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 275,0$.

Bước 6: Dung dịch của 7-brom-4-(clometyl)-2H-phtalazin-1-on **13d** (5,50 g, thô) trong DMF (60,0 mL) được bổ sung thêm (1,3-dioxoisindolin-2-yl)kali (5,59 g, 30,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 90°C trong 2 giờ, sau đó để nguội xuống 25°C và kết tủa tạo thành được lọc và được tán nhỏ bằng rượu etyl (150 mL) để tạo ra Chất trung gian G, 2-[(6-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)metyl]isindolin-1,3-dion (5,00 g, 13,0 mmol, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,66$ (s, 1H), 8,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,91 - 7,87 (m, 2H), 5,18 (s, 2H). LCMS $[M+1]^+$: 386,1.

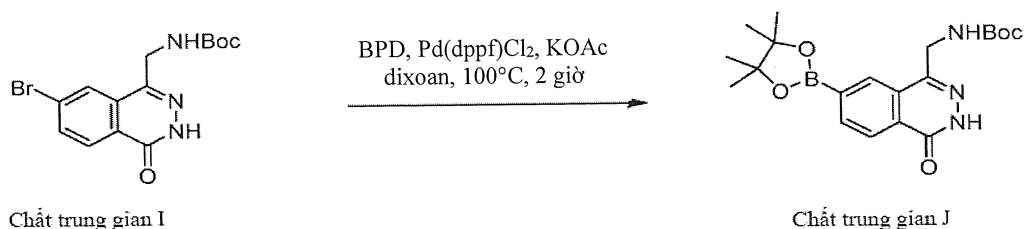
CHẤT TRUNG GIAN I



Bước 1: Dung dịch của Chất trung gian F (3,00 g, 7,81 mmol, 1,00 đương lượng) và hydrazin hydrat (1,60 g, 31,2 mmol, 1,55 mL, 4,00 đương lượng) được khuấy tại 80°C trong 2 giờ, để nguội và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã đặc sau đó được rửa với nước và được tán nhỏ bằng rượu etyl tại 25°C để tạo ra 4-(aminometyl)-6-brom-2H-phtalazin-1-on **106** (1,95 g, 7,67 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 256,1$.

Bước 2 Dung dịch của 4-(aminometyl)-6-brom-2H-phtalazin-1-on **106** (1,90 g, 7,48 mmol, 1,00 đương lượng) và triethylamin (2,27 g, 22,4 mmol, 3,12 mL, 3,00 đương lượng) trong diclometan (40,0 mL) được bổ sung thêm di-tert-butyl dicacbonat (3,26 g, 15,0 mmol, 3,44 mL, 2,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 2 giờ, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã đặc được tán nhỏ bằng diclometan (40 mL) sau đó được lọc và được làm khô để tạo ra t-butyl-N-[(7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)metyl]cacbamat, Chất trung gian I (1,97 g, 5,56 mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 356,1$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,71$ (s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,16 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,02 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (br s, 1H), 4,41 (br d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 1,40 (br s, 9H).

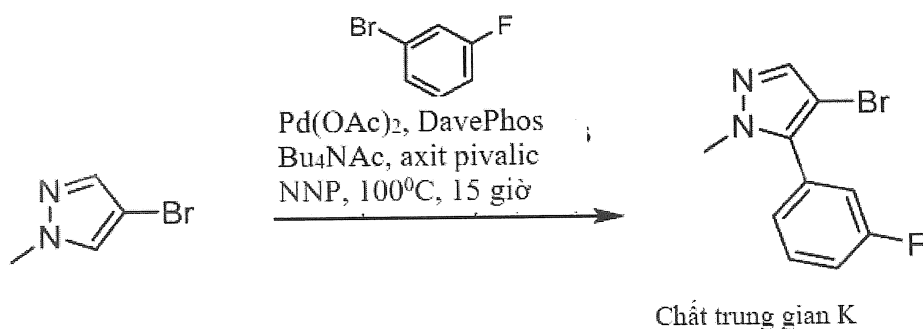
CHẤT TRUNG GIAN J



Hỗn hợp của Chất trung gian I (130,0, 275 mmol, 1,00 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (BPD) (104,9 g, 412,9 mmol, 1,50 đương lượng), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20,1 g, 27,5 mmol, 0,10 đương lượng), KOAc (81,0 g, 825 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (2,60 L) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 . Hỗn hợp sau đó được

khuấy tại 100°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc, cô đặc và phần bã được tán nhỏ bằng ete dầu mỏ/ethyl axetat 10/1 (400 mL) tại 25°C trong 1 giờ. Chất rắn sau đó được lọc và được làm khô để tạo ra Chất trung gian J dưới dạng chất rắn màu nâu (68,0 g, 162 mmol, hiệu suất 59%). LCMS $[M+1]^+ = 402,3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 12,62$ (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,01-8,13 (m, 1H), 7,21-7,45 (m, 1H), 4,34-4,63 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,32 (s, 12H).

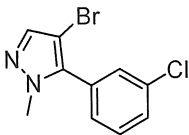
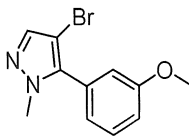
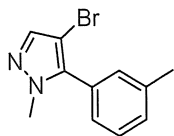
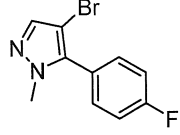
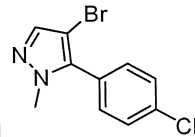
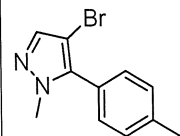
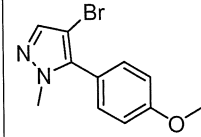
CHẤT TRUNG GIAN K

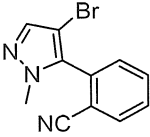
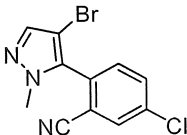
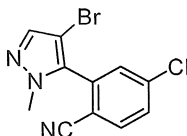
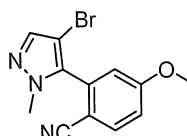
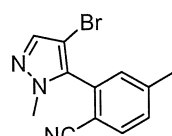
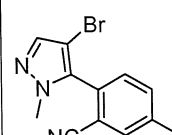
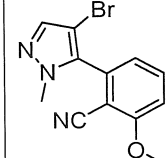


Dung dịch của 4-brom-1-metyl-pyrazol (500 mg, 3,11 mmol, 1,00 đương lượng) và 1-brom-3-flo-benzen (543 mg, 3,11 mmol, 346 μL , 1,00 đương lượng) trong N-metylpyrrolidon (10 mL) được khử khí với nitơ. Sau đó, paladi axetat (7,0 mg, 31,1 μmol , 0,10 đương lượng) và 2-(2-dixyclohexylphosphanylphenyl)-N,N-dimetyl-anilin (DavePhos) (24,0 mg, 62,1 μmol , 0,02 đương lượng) được thêm vào. Thêm vào dung dịch màu nâu đậm thu được, tetrabutylamoni axetat (1,87 g, 6,21 mmol, 2 mL, 2,00 đương lượng) và axit pivalic (317 mg, 3,11 mmol, 357 μL , 1,00 đương lượng) và dung dịch thu được khuấy tại 100°C trong 15 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được làm lạnh. Ethyl axetat (100 mL) được thêm vào và hỗn hợp thu được được rửa với nước muối (3×100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc trong chân không để tạo ra dầu thô. Dầu thô được tinh sạch bằng sắc ký silic dioxit (ete dầu mỏ/ethyl axetat 0-10%) để tạo ra 4-brom-5-(3-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol, Chất trung gian K (600 mg, 2,35 mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng dầu không màu. LCMS $[M+1]^+ = 255,0$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,56$ (s, 1H), 7,50 (dt, $J = 6,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).

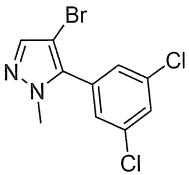
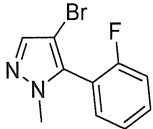
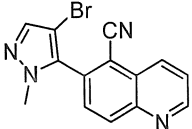
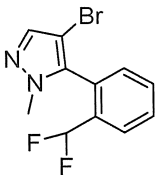
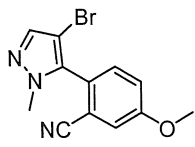
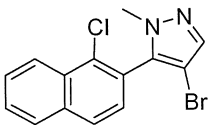
Chất trung gian A-1 đến A-32 được trình bày trong Bảng I-I được điều chế theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế Chất trung gian

K.

Bảng I-I		
Chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu quang phổ
A-1		4-brom-5-(3-chlorophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 353,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,54$ (s, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,42 - 7,40 (m, 1H), 7,30 (dt, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H)
A-2		4-brom-5-(3-metoxyphephenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 267,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,93$ (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (t, $J=8,4$, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,82 (s, 3H)
A-3		4-brom-5-(3-metylphenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 251,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,50$ (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)
A-4		4-brom-5-(4-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,65$ (s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 3,35 (s, 3H)
A-5		4-brom-5-(4-clophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 272,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3,82$ (s, 3 H) 7,34 - 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H) 7,48 - 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H) 7,55 (s, 1 H)
A-6		4-brom-5-(4-metylphenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 251,0$
A-7		4-brom-5-(4-metoxyphephenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 269,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) $\delta = 7,53$ (s, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H)
A-8		5-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-metylpyridin LCMS $[M+1]^+ = 252,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,56$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (dd, J

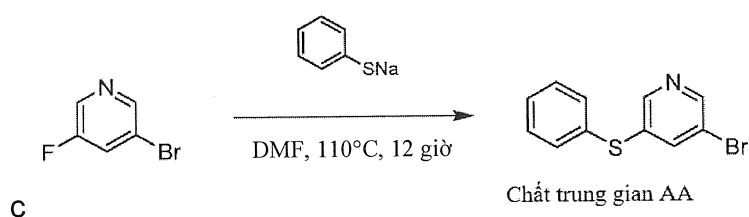
		= 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,65 (s, 3H)
A-9		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-benzonitril ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,86$ (dd, $J = 0,8, 7,6$ Hz, 1H), $7,76$ (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), $7,63$ (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), $7,60$ (s, 1H), $7,49$ (dd, $J = 0,8, 7,6$ Hz, 1H), $3,81$ (s, 3H)
A-10		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-clobenzonitril LCMS $[\text{M}+1]^+ = 297,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,84$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) $7,73$ (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1 H) $7,60$ (s, 1 H) $7,43$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H) $3,81$ (s, 3 H)
A-11		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clobenzonitril ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,13$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,93 - 7,90$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $7,87$ (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), $7,76$ (s, 1H), $3,75$ (s, 3H)
A-12		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metoxybenzonitril LCMS $[\text{M}+1]^+ = 294,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,77$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), $7,59$ (s, 1H), $7,09$ (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), $6,95$ (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), $3,92$ (s, 3H), $3,82$ (s, 3H)
A-13		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metylbzonitril LCMS $[\text{M}+1]^+ = 276,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,73$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $7,59$ (s, 1H), $7,42$ (dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H), $7,28$ (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), $3,80$ (s, 3H), $2,51$ (s, 3H)
A-14		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metylbzonitril LCMS $[\text{M}+1]^+ = 276,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,58$ (s, 1H), $7,50$ (s, 1H), $7,48$ (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $7,28$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $3,72$ (s, 3H), $2,42$ (s, 3H)
A-15		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metoxybenzonitril LCMS $[\text{M}+1]^+ = 292,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,87 - 7,80$ (m, 1H), $7,74$ (s, 1H), $7,44$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), $7,19$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), $3,99$ (s, 3H), $3,71$ (s, 3H)

A-16		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metoxibenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 294,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,50$ (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).
A-17		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 278,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,80$ (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)
A-18		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-clobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 298,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,98$ (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H)
A-19		4-brom-5-(4-etylphenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 265,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,54$ (s, 1H), 7,33 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 2,81 - 2,71 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
A-20		4-brom-5-(4-xyklopropoxyphenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 295,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,58$ (s, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,21-7,18 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 0,87 - 0,84 (m, 2H), 0,83 (m, 2H)
A-21		4-brom-1-metyl-5-(naphtalen-2-yl)-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 289,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,98$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 3H), 7,63 - 7,55 (m, 3H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H)
A-22		4-brom-5-(3,4-diclophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 306,8$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,60$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H)

A-23		4-brom-5-(3,5-diclophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 306,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,55$ (s, 1H), 7,48 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=2,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H)
A-24		4-brom-5-(2-flophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 255,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,57$ (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,30 (br t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 3,79 (s, 3H)
A-25		6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)quinolin-5-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 313,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,15$ (dd, $J = 1,6, 4,0$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 0,8, 8,4$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 4,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,88 (s, 3H)
A-26		4-brom-5-(2-(diflometyl)phenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 287,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,86 - 7,80$ (m, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,59 - 6,27 (m, 1H), 3,65 (s, 3H)
A-27		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metoxibenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 294,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,50$ (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).
A-28		4-brom-5-(1-clonaphtalen-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 323,2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,41$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 - 7,87 (m, 2H), 7,77 - 7,62 (m, 3H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H)

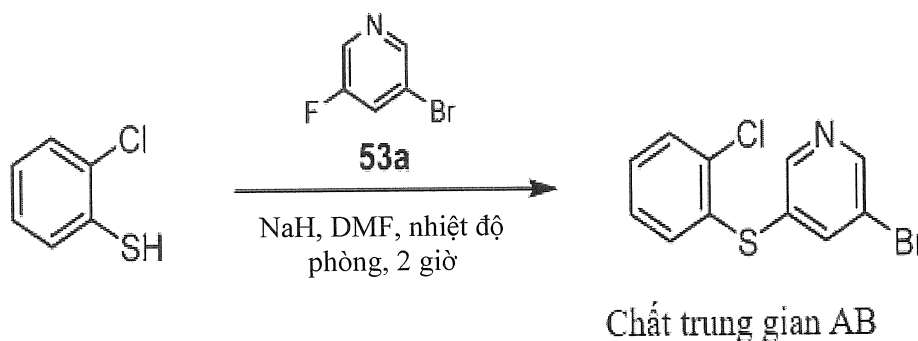
A-29		7-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)quinolin-8-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 313,2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,19$ (dd, $J = 1,6, 4,0$ Hz, 1H), $8,34$ (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), $8,20$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,72 - 7,60$ (m, 3H), $3,89$ (s, 3H)
A-30		2-(4-brom-1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)etyl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril LCMS $[M-83]^+ = 292,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,84$ (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), $7,76 - 7,70$ (m, 1H), $7,65$ (s, 1H), $7,63 - 7,58$ (m, 1H), $7,58 - 7,51$ (m, 1H), $4,49 - 4,40$ (m, 1H), $4,31 - 4,03$ (m, 3H), $4,01 - 3,81$ (m, 1H), $3,76 - 3,62$ (m, 1H), $3,48 - 3,36$ (m, 1H), $1,60 - 1,38$ (m, 6H)
A-31		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xyclopropylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 397,3$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,23$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $8,14$ (s, 1H), $7,81 - 7,75$ (m, 1H), $7,70$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,57$ (s, 1H), $7,50 - 7,45$ (m, 1H), $7,30$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $3,85$ (s, 2H), $3,80$ (s, 3H), $2,36 - 2,19$ (m, 1H), $1,24 - 1,17$ (m, 2H), $0,98 - 0,86$ (m, 2H)
A-32		2-(4-brom-3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril LCMS $[M + 1]^+ = 330,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,33$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $8,21$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $8,01$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), $7,80$ (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), $7,76 - 7,70$ (m, 1H), $7,50$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $3,72$ (s, 3H)

CHẤT TRUNG GIAN AA



Dung dịch của 3-brom-5-fluor-pyridin (2,20 g, 12,5 mmol, 1,00 đương lượng) trong dimethylformamit (50 mL) được bổ sung thêm phenylsulfanylnatri (1,98 g, 15,0 mmol, 1,20 đương lượng) sau đó khuấy tại 110°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (700 mL) và được chiết với etyl axetat (150 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (300 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 0-10%) để tạo ra 3-brom-5-phenylsulfanyl-pyridin, Chất trung gian AA (1,31 g, 4,48 mmol, hiệu suất 35%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 268,0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,44$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN AB

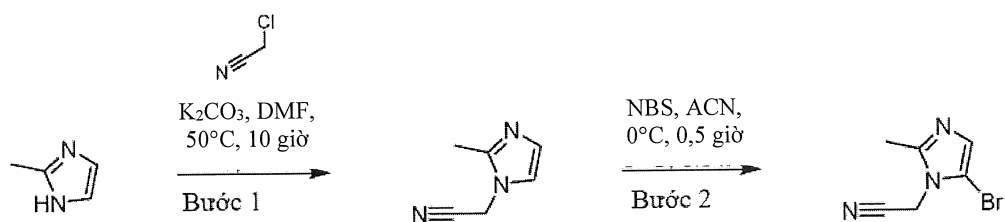


Dung dịch của 2-clobenzenthion (296 mg, 2,05 mmol, 233 μL , 1,20 đương lượng) trong DMF (2 mL) được bổ sung thêm natri hydrua (82 mg, 2,05 mmol, độ tinh sạch 60%, 1,20 đương lượng) và 3-brom-5-fluor-pyridin (300 mg, 1,70 mmol, 1,00 đương lượng) và khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng cách thêm nước (10 mL) và sau đó được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ: etyl axetat 20%) để tạo ra 3-brom-5-(2-clophenyl)sulfanyl-pyridin, Chất trung gian AB (280 mg, 931 μmol , hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 302,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) $\delta = 8,56$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,73 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H).

Chất trung gian AC đến AG trình bày trong Bảng I-IIa được điều chế theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế Chất trung gian AB.

Bảng I-IIa		
Chất trung gian	Cấu trúc	Đặc tính
AC		3-brom-5-((4-chlorophenyl)thio)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 302,0$
AD		3-brom-5-((3-chlorophenyl)thio)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 302,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,55$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $8,46$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $7,74$ (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), $7,40 - 7,38$ (m, 1H), $7,34 - 7,30$ (m, 2H), $7,29 - 7,27$ (m, 1H)
AE		3-brom-5-(o-tolylthio)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 280,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,45$ (br s, 1H), $8,29$ (br s, 1H), $7,48$ (s, 1H), $7,44$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), $7,37 - 7,31$ (m, 2H), $7,26 - 7,21$ (m, 1H), $2,40$ (s, 3H)
AF		3-brom-5-(p-tolylthio)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 281,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,53$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $8,41$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $7,82$ (q, $J = 2,4$ Hz, 1H), $7,49 - 7,41$ (m, 1H), $7,31 - 7,23$ (m, 2H), $7,11 - 7,06$ (m, 1H)
AG		3-brom-5-(m-tolylthio)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 279,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,48$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $8,40$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $7,67 - 7,61$ (m, 1H), $7,34 - 7,28$ (m, 3H), $7,21 - 7,19$ (m, 1H), $2,38$ (s, 3H)

CHẤT TRUNG GIAN AH



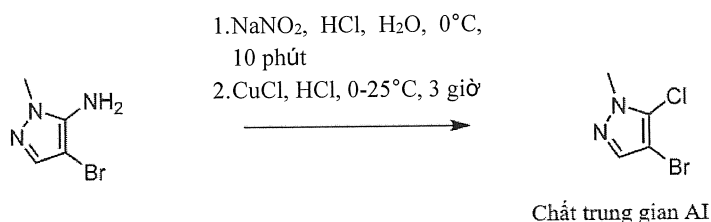
Chất trung gian AH

Bước 1: Dung dịch của 2-metyl-1H-imidazol (1,00 g, 12,2 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (10 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (1,68 g, 12,2 mmol, 1,00 đương lượng) và 2-cloaxetonitril (920 mg, 12,2 mmol, 773 μL , 1,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 50°C trong 5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (20 mL), được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3) và pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-100%) để tạo ra 2-(2-metylimidazol-1-yl)axetonitril (460 mg, 3,80 mmol, hiệu suất 31%) dưới dạng

dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

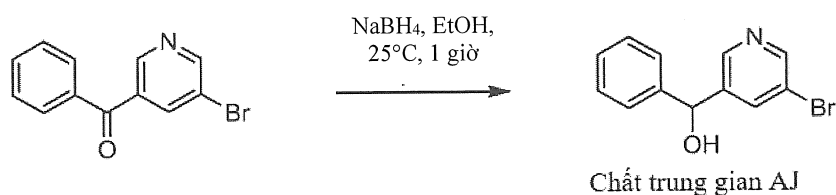
Bước 2: Dung dịch của 2-(2-methylimidazol-1-yl)axetonitril (410 mg, 3,38 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung thêm từng giọt dung dịch *N*-bromsuccinimit (542 mg, 3,05 mmol, 0,90 đương lượng) trong axetonitril (10 mL) tại 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 0°C trong 30 phút và sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (2 mL) và được chiết với etyl axetat (2 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc thành phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-100%) sau đó là cột thứ hai (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat: metanol 1: 1: 0,4) để tạo ra 2-(5-brom-2-metyl-imidazol-1-yl)axetonitril, Chất trung gian AH (460 mg, 2,30 mmol, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,97 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN AI



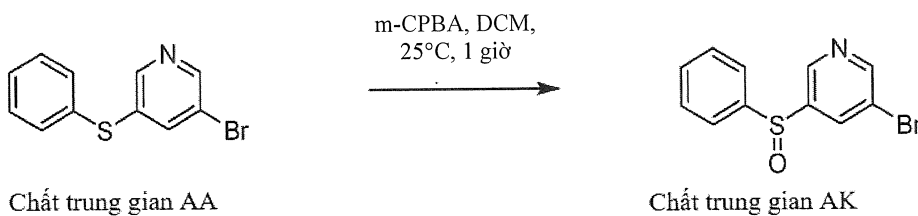
Dung dịch của 4-brom-2-metyl-pyrazol-3-amin (0,20 g, 1,14 mmol, 1,00 đương lượng) trong axit clohydric (12 M, 2 mL, 21,1 đương lượng) được bổ sung thêm từ từ dung dịch của natri nitrit (86 mg, 1,25 mmol, 1,10 đương lượng) trong nước (1,8 mL) tại 0°C . Sau khi khuấy trong 10 phút, hỗn hợp được thêm thành nhiều phần vào dung dịch của đồng clorua (112 mg, 1,14 mmol, 27,2 μL , 1,00 đương lượng) trong axit clohydric (12 M, 1,00 mL, 10,6 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (5 mL) và được chiết với etyl axetat (5 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với natri bicacbonat chứa nước (5 mL), nước muối (5 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 4-brom-5-clo-1-metyl-pyrazol, Chất trung gian AI (92 mg, 363 μmol , hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 197,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ = 7,48 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN AJ



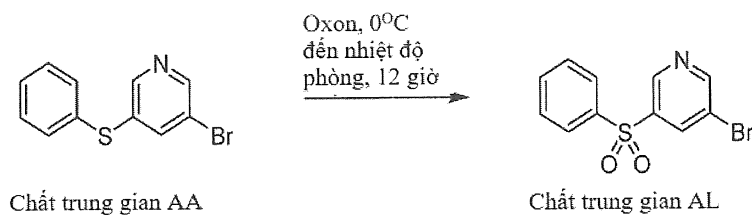
Natri borohydrua (22 mg, 572 μmol , 1,50 *đương lượng*) được thêm từ từ vào dung dịch của (5-brom-3-pyridyl)-phenyl-metanon (100 mg, 381 μmol , 1,00 *đương lượng*) trong rượu etyl (5 mL). Sau khi khuấy tại 25°C trong 2 giờ phản ứng được dập tắt bằng nước (2 mL) và cô đặc dưới chân không. Phần bã được pha loãng với etyl axetat (10 mL), được rửa với nước muối (10 $\times$ 3 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để tạo ra (5-brompyridin-3-yl)(phenyl)metanol, Chất trung gian AJ (97 mg, 367 μmol , hiệu suất 96%) dưới dạng dầu không màu. LCMS $[M+1]^+ = 263,9$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,53$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 5,85 (s, 1H), 2,85 (s, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN AK



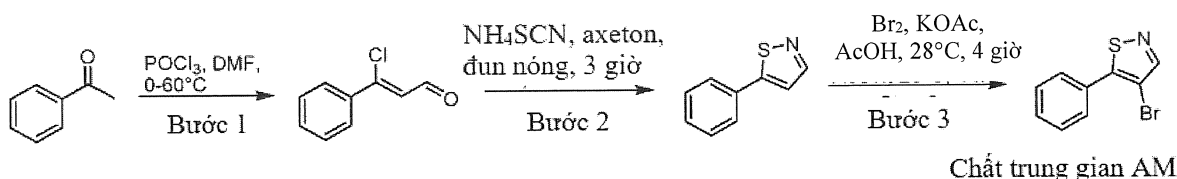
Dung dịch của 3-brom-5-(phenylthio)pyridin, Chất trung gian AA (200 mg, 751 μmol , 1,00 *đương lượng*) trong diclometan (4 mL) được bổ sung thêm axit 3-cloperoxybenzoic (153 mg, 751 μmol , độ tinh sạch 85,0%, 1,00 *đương lượng*). Hỗn hợp thu được được khuấy tại 25°C dưới khí nitơ trong 1 giờ. Sau thời gian này dung dịch chứa nước natri hydroxit (4 N, 40 mL) được thêm vào và hỗn hợp được chiết với diclometan (20 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (5 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 5-20%) để tạo ra 3-brom-5-(phenylsulfinyl)pyridin, Chất trung gian AK (150 mg, 532 μmol , hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,72$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,16 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,55-7,27 (m, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN AL



Dung dịch của oxon (2,10 g, 3,42 mmol, 2,00 đương lượng) trong nước (10 mL) được thêm vào dung dịch của 3-brom-5-phenylsulfanyl-pyridin chất trung gian AA (500 mg, 1,71 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (10 mL) và rượu metyl (10 mL) tại 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy tại 35°C trong 12 giờ và sau thời gian này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã tạo thành được tinh sạch bằng HPLC pha đảo (điều kiện FA 0,1%) để tạo ra 3-(benzensulfonyl)-5-brom-pyridin, Chất trung gian AL (300 mg, 1,01 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,66 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN AM



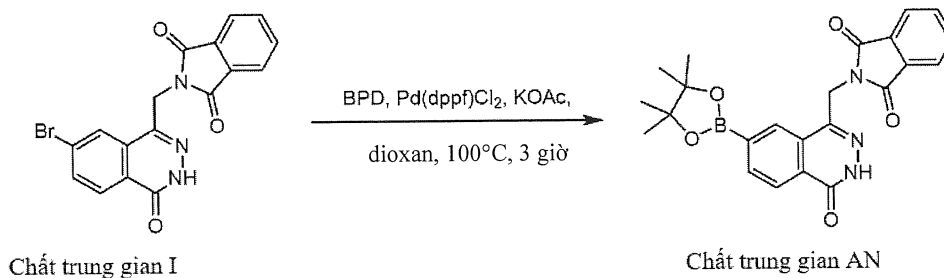
Bước 1: Phospho oxychlorua (4,71 g, 30,7 mmol, 2,9 mL, 1,23 đương lượng) được bổ sung thêm từng giọt vào DMF (6 mL) tại 0°C, và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 10 phút. Sau thời gian này dung dịch của 1-phenyletanon (3,00 g, 25,0 mmol, 2,91 mL, 1,00 đương lượng) trong DMF (25 mL) được thêm từng giọt với khuấy. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đun nóng 3 giờ tại 60°C. Sau thời gian này dung dịch được đông lạnh xuống nhiệt độ phòng và được đổ từ từ vào dung dịch natri axetat (10%, 100 mL). pH được điều chỉnh thành 4 bằng cách thêm dung dịch natri axetat (10 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để tạo ra (Z)-3-clo-3-phenyl-prop-2-enal (2,50 g, 14,1 mmol, hiệu suất 56%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 167,1$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 10,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 5H), 6,69 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

Bước 2: Hydro Xyanua (HCN) được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ trong phản

ứng này. Cần áp dụng các thủ tục và biện pháp phòng ngừa an toàn thích hợp. Hỗn hợp của (Z)-3-clo-3-phenyl-prop-2-enal (1,76 g, 10,6 mmol, 1,00 đương lượng), amoni thioxyanat (1,61 g, 21,1 mmol, 1,61 mL, 2,00 đương lượng) trong axeton (25 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ và khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp lạnh được đổ vào dung dịch natri bicacbonat chứa nước (200 mL) và được chiết với etyl axetat (100 mL × 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã tạo thành được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/ etyl axetat 0-50%) để tạo ra 5-phenylisothiazol (1,00 g, 6,20 mmol, hiệu suất 58%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 162,2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 3H), 7,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Bước 3: Brôm (952 mg, 5,95 mmol, 307 μL, 3,20 đương lượng) được thêm từng giọt trong thời gian 30 phút vào hỗn hợp đã khuấy của 5-phenylisothiazol (300 mg, 1,86 mmol, 1,00 đương lượng), kali axetat (365 mg, 3,72 mmol, 2,00 đương lượng) và axit axetic (12 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C 5 giờ và sau thời gian này được xử lý với natri bisulfua chứa nước (33%, 10 mL). Dung dịch được bazơ hóa bằng natri hydroxit chứa nước (20%, 10 mL), được chiết với diclometan (3 × 80 mL). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulfat khan), được lọc và cô đặc để tạo ra 4-brom-5-phenyl-isothiazol, Chất trung gian AM (300 mg, 1,25 mmol, hiệu suất 67%) dưới dạng dầu không màu. LCMS [M+1]⁺ = 240,9. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,39 (s, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 3H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 161,0, 159,5, 129,9, 129,3, 129,0, 128,5, 106,0.

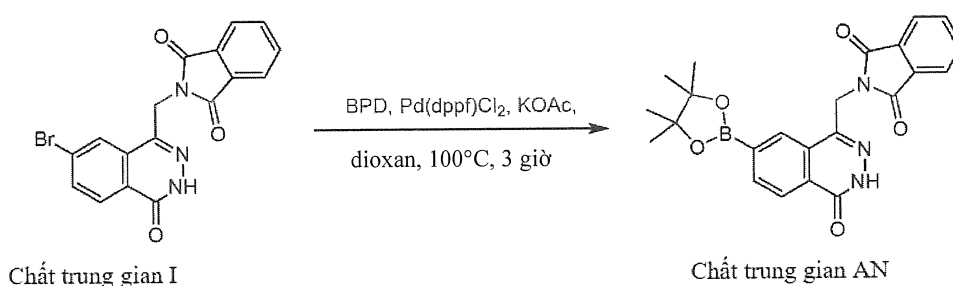
CHẤT TRUNG GIAN AN



Hỗn hợp của chất trung gian I (160 g, 416 mmol, 1,00 đương lượng), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (BPD) (158 g, 624 mmol, 1,50 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (30,4 g, 41,6 mmol, 0,10 đương lượng)

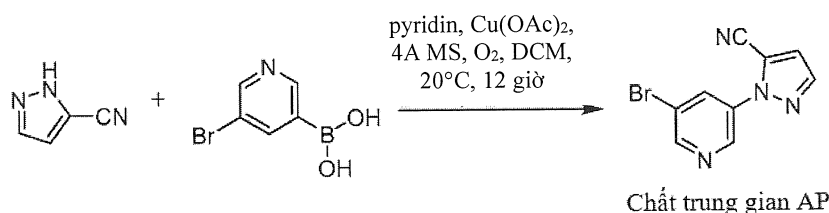
lượng), kali axetat (122 g, 1,25 mol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (2,0 L) được làm sạch bằng nitơ và khuấy tại 100°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tán nhỏ với MeOH (1,0 L) tại 25°C trong 2 giờ, được lọc và được làm khô để tạo ra 2-((4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)methyl)isoindolin-1,3-dion, Chất trung gian AN (93,0 g, 209 mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS $[M+1]^+ = 432,4$. ^1H NMR: (400 MHz DMSO- d_6) δ : 12,54 (s, 1H), 8,24-8,37 (m, 2H), 8,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,93-7,99 (m, 2H), 7,87-7,93 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

CHẤT TRUNG GIAN AO



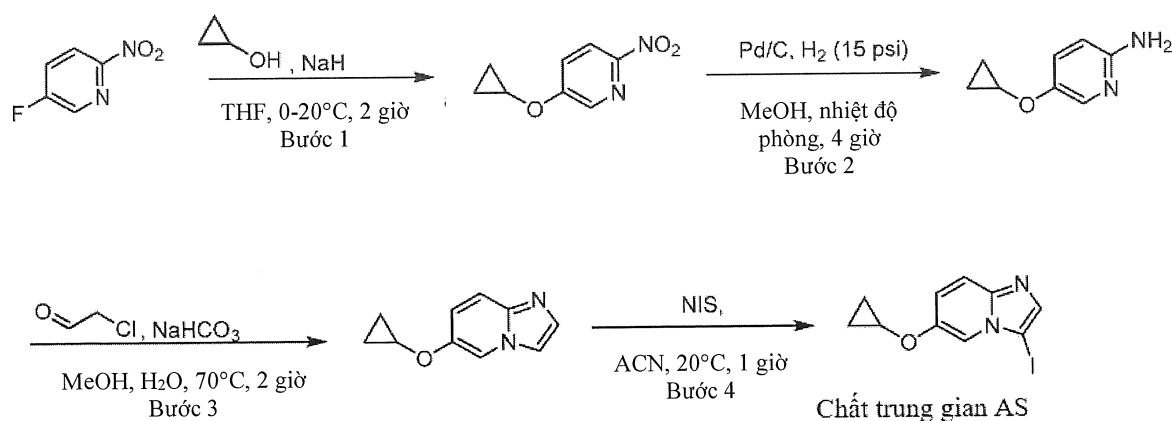
Dung dịch của 3,5-dibrompyridin (1,00 g, 4,22 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (10 mL) được bổ sung thêm natri hydrua (270 mg, 6,75 mmol, độ tinh sạch 60%, 1,60 đương lượng) tại 0°C trong 10 phút sau đó là *N*-metylanilin (452 mg, 4,22 mmol, 458 μL , 1,00 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy tại 100°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit nhanh (400 g SiO_2 , nước/axetonitril, 0-100% 70 mL/phút) để tạo ra 5-brom-*N*-metyl-*N*-phenyl-pyridin-3-amin, Chất trung gian AO (50,0 mg, 190 μmol , hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 262,9$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 - d) δ = 8,12 (br d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,17 (m, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN AP



Hỗn hợp của axit (5-brom-3-pyridyl)boronic (325 mg, 1,61 mmol, 1,50 đương lượng), 1H-pyrazol-5-cacbonitril (100 mg, 1,07 mmol, 1,00 đương lượng), pyridin (255 mg, 3,22 mmol, 260 μ L, 3,00 đương lượng), sàng phân tử 4Å (20,0 mg, 1,07 mmol) và đồng axetat (585 mg, 3,22 mmol, 3,00 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 20°C trong 12 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ (15 psi (103,42 Kpa)). Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 5-20%) để tạo ra 2-(5-brom-3-pyridyl)pyrazol-3-cacbonitril, Chất trung gian AP (150 mg, 602 μ mol, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+$ 249,0. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN AS



Bước 1: Dung dịch của xyclopropanol (450 mg, 7,74 mmol, 1,10 đương lượng) trong THF (10 mL) được bổ sung thêm natri hydrua (310 mg, 7,74 mmol, độ tinh sạch 60,0%, 1,10 đương lượng) tại 0 °C, sau đó là 5-flo-2-nitro-pyridin (1,00 g, 7,04 mmol, 1,00 đương lượng) và hỗn hợp được làm ấm đến 20°C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp được lọc và cô đặc trong chân không và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 20-80%) để tạo ra 5-(xyclopropoxy)-2-nitro-pyridin (1,10 g, 6,11 mmol, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+$ = 181,1.

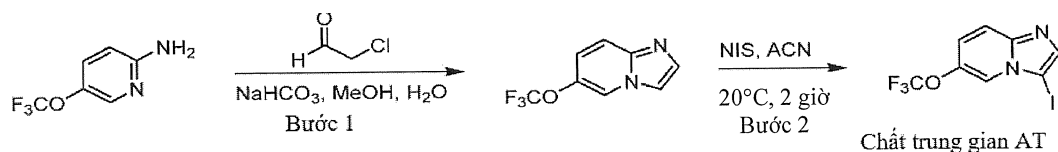
Bước 2: Dung dịch của 5-(xyclopropoxy)-2-nitro-pyridin (200 mg, 1,11 mmol, 1,00 đương lượng) trong rượu metyl (4 mL) được bổ sung thêm paladi trên cacbon hoạt tính (100 mg, 1,11 mmol, độ tinh sạch 10%, 1,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy

tại 30°C trong 4 giờ dưới không khí chứa nhiều hydro (15 psi (103,42 Kpa)). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa với metanol (5 mL $\times$ 2) và cô đặc để tạo ra 5-(xyclopropoxy)pyridin-2-amin (120 mg, 799 μ mol, hiệu suất 72%) dưới dạng dầu màu đen được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 151,1$.

Bước 3: Dung dịch của 5-(xyclopropoxy)pyridin-2-amin (120 mg, 799 μ mol, 1,00 đương lượng) trong rượu metyl (2 mL) và nước (1,0 mL) được bổ sung thêm 2-cloaxetandehyt (313 mg, 1,60 mmol, 257 μ L, 2,00 đương lượng) và natri bicacbonat (70,5 mg, 839 μ mol, 1,05 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 70°C trong 2 giờ. Sau thời gian này dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn, được pha loãng với etyl axetat (3 mL) và nước (2 mL), và được chiết với etyl axetat (5 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL $\times$ 3), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 6-(xyclopropoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin (220 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 175,2$.

Bước 4: Dung dịch của 6-(xyclopropoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin (220 mg, thô) trong axetonitril (2 mL) được bổ sung thêm *N*-iotsuxinimit (313 mg, 1,39 mmol). Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 1 giờ. Khi hoàn thành hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 20-80%) để tạo ra 6-(xyclopropoxy)-3-iot-imidazo[1,2-*a*]pyridin, Chất trung gian AS (220 mg, 733 μ mol, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 300,9$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,03$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 2,4, 9,6$ Hz, 1H), 4,08 - 4,05 (m, 1H), 0,88 - 0,82 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN AT

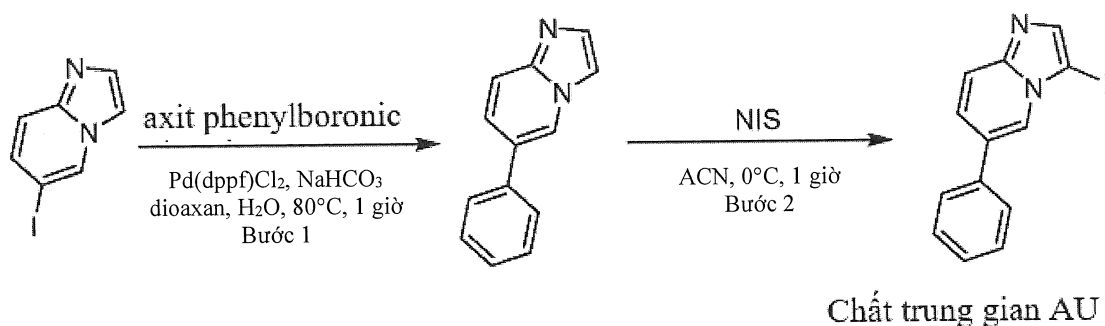


Bước 1: Dung dịch của 5-(triflometoxy)pyridin-2-amin (250 mg, 1,40 mmol, 1,00 đương lượng) trong metanol (5 mL) và nước (2,5 mL) được bổ sung thêm 2-cloaxetandehyt (289 mg, 1,47 mmol, 237 μ L, 1,05 đương lượng) và natri bicacbonat (118

mg, 1,41 mmol, 54,8 μL , 1,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 2). Lóp hữu cơ kết hợp được cô đặc để tạo ra 6-(triflometoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin (250 mg, thô) dưới dạng dầu không màu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: Dung dịch của 6-(triflometoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin (238 mg, thô) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung thêm *N*-iotsuxinimit (291 mg, 1,30 mmol) trong axetonitril (5 mL) tại 0°C, và huyền phù màu vàng thu được được cho phép làm ấm đến 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (10 mL), được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô, được lọc và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký silic dioxit (ete dầu mỏ: etyl axetat 10-15%) để tạo ra 3-iot-6-(triflometoxy)imidazo[1,2-*a*]pyridin, Chất trung gian tại (180 mg, 548 μmol , hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 329,0$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,23 - 8,19$ (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H).

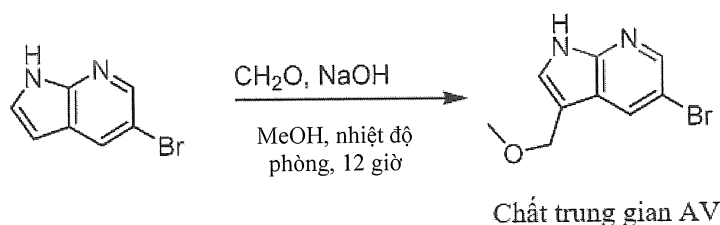
CHẤT TRUNG GIAN AU



Bước 1: Hỗn hợp của 6-iotimidazo[1,2-*a*]pyridin (500 mg, 2,05 mmol, 1,00 đương lượng), axit phenylboronic (275 mg, 2,25 mmol, 1,10 đương lượng), Pd(dppf)Cl_2 (150 mg, 205 μmol , 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (344 mg, 4,10 mmol, 159 μL , 2,00 đương lượng) trong dioxan (5 mL) và nước (1,00 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được pha loãng với rượu etyl (5 mL) và dung dịch sau đó được cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (diclometan: rượu metyl, 10%) để tạo ra 6-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin (250 mg, 1,29 mmol, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 195,1$.

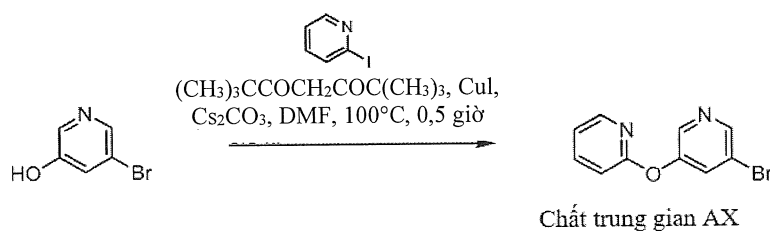
Bước 2: Dung dịch của 6-phenylimidazo [1,2-*a*]pyridin (100 mg, 515 μmol , 1,00 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) được bổ sung thêm *N*-iotsuxinimit (127 mg, 566 μmol , 1,10 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được pha loãng với rượu ethyl (2 mL) và dịch nổi được loại bỏ và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ: ethyl axetat 10%) để tạo ra 3-iot-6-phenyl-imidazo[1,2-*a*]pyridin, Chất trung gian AU (120 mg, 375 μmol , hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 321,0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,40$ (br s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (m, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN AV



Dung dịch của 5-brom-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin (2,00 g, 10,2 mmol, 1,00 đương lượng) trong rượu methyl (10 mL) được bổ sung thêm fomandehyt (610 mg, 20,3 mmol, 559 μL , 2,00 đương lượng) và natri hydroxit (812 mg, 20,3 mmol, 2,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và cô đặc dưới chân không. Phần bã được tinh sạch bằng silica gel sắc ký cột (ete dầu mỏ: ethyl axetat 5-20%) sau đó bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ: ethyl axetat 20%) để tạo ra 5-brom-3-(metoxymetyl)-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin, Chất trung gian AV (120 mg, 498 μmol , hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 243,0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 11,83$ (br s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,25 (s, 3H).

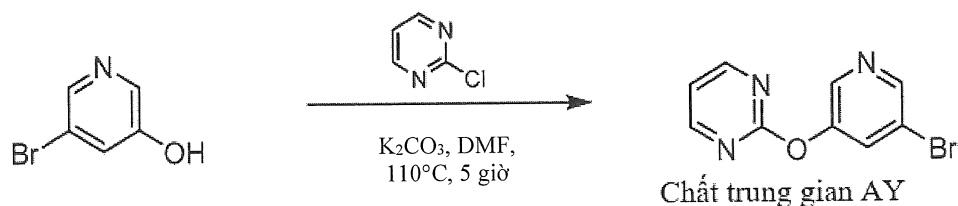
CHẤT TRUNG GIAN AX



Dung dịch của 5-brompyridin-3-ol (500 mg, 2,87 mmol, 1,00 đương lượng) trong

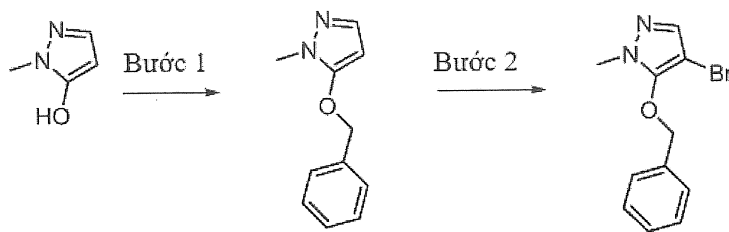
DMF (10 mL) được bổ sung thêm xesi cacbonat (1,87 g, 5,75 mmol, 2,00 đương lượng), 2-iotpyridin (707 mg, 3,45 mmol, 366 μ L, 1,20 đương lượng), 2,2,6,6-tetrametylheptan-3,5-dion (212 mg, 1,15 mmol, 237 μ L, 0,40 đương lượng) và đồng iodua (109 mg, 575 μ mol, 0,20 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat (70,0 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 0-20%) để tạo ra 3-brom-5-(2-pyridyloxy)pyridin Chất trung gian AX (600 mg, 1,45 mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 250,8$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,57$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,16 (ddd, $J = 0,8, 2,0, 4,8$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (ddd, $J = 2,0, 7,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN AY



Dung dịch của 2-clopyrimidin (300 mg, 2,62 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (2 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (724 mg, 5,24 mmol, 2,00 đương lượng) và 5-brompyridin-3-ol (479 mg, 2,75 mmol, 1,05 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (200 mL) và được chiết với etyl axetat (80 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (150 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 2-[(5-brom-3-pyridyl)oxy]pyrimidin, Chất trung gian AY (523 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu đỏ và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 252,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,70$ (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,17 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN AY-1



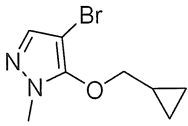
Chất trung gian AY-1

Bước 1: Dung dịch của 2-metylpyrazol-3-ol (500 mg, 5,10 mmol, 1,00 *đương lượng*), (brommetyl)benzen (1,05 g, 6,12 mmol, 726 μL , 1,20 *đương lượng*) trong DMF (6,00 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (1,06 g, 7,65 mmol, 1,50 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy tại 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 50/1 đến 6/1) để tạo ra 5-benzyloxy-1-metyl-pyrazol (450 mg, 2,39 mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng dầu không màu. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 189,2$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,43 - 7,41$ (m, 3H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 - 7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

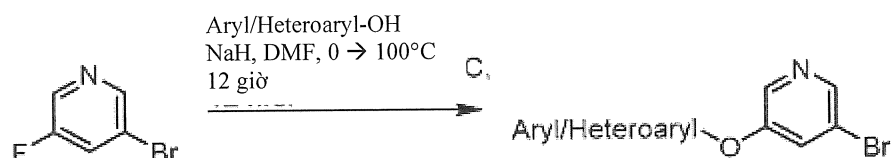
Bước 2: Dung dịch của 5-benzyloxy-1-metyl-pyrazol (400 mg, 2,13 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong axetonitril (6 mL) được bổ sung thêm NBS (416 mg, 2,34 mmol, 1,10 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat = 100/1 đến 20/1) để tạo ra 5-benzyloxy-4-brom-1-metyl-pyrazol (320 mg, 1,20 mmol, hiệu suất 56%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 266,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,39$ (s, 5H), 7,32 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

Chất trung gian AY-2 được trình bày trong bảng I-IIb được điều chế theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế Chất trung gian AY-1.

Bảng I-IIb		
Chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu quang phổ

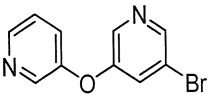
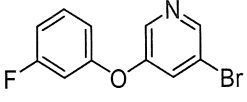
AY-2		4-brom-5-(cyclopropylmethoxy)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 233,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,32 - 7,28$ (s, 1H), 4,11 - 4,07 (m, 2H), 3,74 - 3,68 (s, 3H), 1,25 - 1,16 (m, 1H), 0,67 - 0,57 (m, 2H), 0,37 - 0,28 (m, 2H)
------	---	---

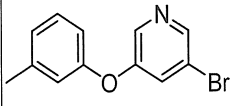
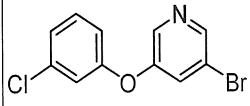
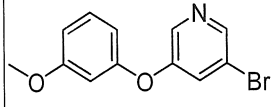
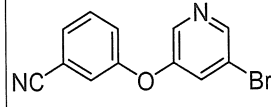
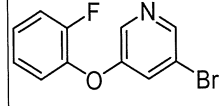
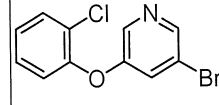
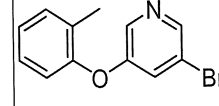
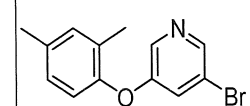
QUY TRÌNH CHUNG ĐỐI VỚI CHẤT TRUNG GIAN B-1 ĐẾN B-15



Aryl/heteroaryl phenol tương ứng (3,89 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (10 mL) được bổ sung thêm natri hydrua (4,28 mmol, độ tinh sạch 60%, 1,10 đương lượng) tại 0°C dưới khí nitơ. Sau khi thêm vào, hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ, sau đó là thêm 3-brom-5-flo-pyridin (3,89 mmol, 1,00 đương lượng) và khuấy tại 100°C trong 12 giờ nữa. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (10 mL) và sau đó được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phân bã được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

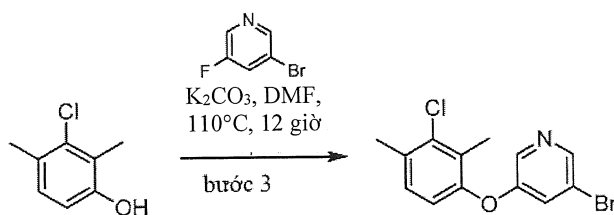
Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và quy trình chung đối với Chất trung gian B-1 đến B-15, các chất trung gian trong Bảng I-III được điều chế.

Chất trung gian	Cấu trúc	Đặc tính
B-1		3-Brom-5-(pyridin-3-yloxy)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 250,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,51 - 8,48$ (m, 2H), 8,48 - 8,45 (m, 1H), 8,36 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H)
B-2		3-Brom-5-(3-flophenoxy)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 268,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,53$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,08

		- 7,03 (m, 2H), 6,97 - 6,92 (m, 1H)
B-3		3-Brom-5-(m-tolyloxy)pyridin LCMS [M+1] ⁺ = 265,9; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 2,37 (s, 3H)
B-4		3-Brom-5-(3-chlophenoxy)pyridin LCMS [M+1] ⁺ = 286,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (q, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,11 - 7,06 (m, 1H)
B-5		3-Brom-5-(3-metoxypheoxy)pyridin LCMS [M+1] ⁺ = 279,9; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 6,64 - 6,59 (m, 2H), 3,81 (s, 3H)
B-6		3-((5-Brompyridin-3-yl)oxy)benzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 277,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 2H), 7,62 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 1,2, 2,4, 8,0 Hz, 1H)
B-7		3-Brom-5-(2-flophenoxy)pyridin LCMS [M+1] ⁺ = 269,9; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 3H)
B-8		3-Brom-5-(2-chlophenoxy)pyridin LCMS [M+1] ⁺ = 286,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,43 (td, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H)
B-9		3-Brom-5-(o-tolyloxy)pyridin LCMS [M+1] ⁺ = 266,0; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 - 7,22 (td, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H)
B-10		3-Brom-5-(2,4-dimetylphenoxy)pyridin LCMS [M+1] ⁺ = 278,0; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,24 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,35 (s,

		3H), 2,17 (s, 3H)
B-11		3-Brom-5-(3-clo-4-metylphenoxy)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 299,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,43$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $8,32$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $7,44 - 7,41$ (t, $J = 2,4$, 1H), $7,26$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), $7,08$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $6,87$ (dd, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 1H), $2,38$ (s, 3H).
B-12		3-Brom-5-(3-clo-2-metylphenoxy)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 299,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,41$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $8,28$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $7,32 - 7,31$ (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), $7,17$ (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), $6,88$ (dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H), $6,69$ (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), $2,31$ (s, 3H)
B-13		3-Brom-5-(4-metoxypheoxy)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 280,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,36$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $8,29$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $7,35 - 7,33$ (m, 1H), $7,04 - 6,99$ (m, 2H), $6,96 - 6,91$ (m, 2H), $3,84$ (s, 3H)
B-14		3-Brom-5-(2-metoxypheoxy)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 280,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,35$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $8,27$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $7,29$ (dd, $J = 2,0, 2,4$ Hz, 1H), $7,08 - 7,01$ (m, 2H), $6,95 - 6,86$ (m, 2H), $3,82$ (s, 3H)
B-15		3-brom-5-(2,4-dimetoxypheoxy)pyridin LCMS $[M+1]^+ = 312,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,32$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $8,25$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $7,24$ (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), $7,02$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), $6,60$ (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), $6,49$ (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), $3,84$ (s, 3H), $3,78$ (s, 3H)

CHẤT TRUNG GIAN BN

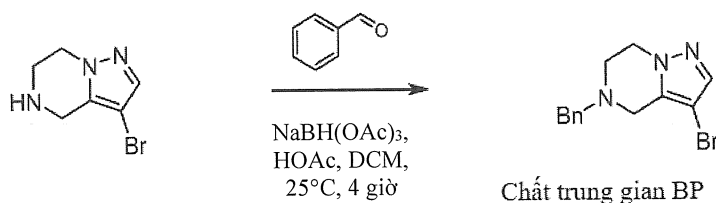


Chất trung gian BN

Dung dịch của 3-brom-5-flo-pyridin (210 mg, 1,19 mmol, 0,95 đương lượng) trong DMF (10 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (347 mg, 2,51 mmol, 2,00 đương

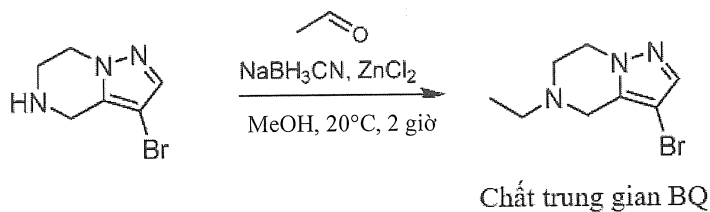
lượng) và 3-clo-2, 4-dimetyl-phenol (197 mg, 1,26 mmol, 1,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (80 mL) và được chiết với etyl axetat (50 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp sau đó được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, Ete dầu mỏ:etyl axetat 0-20%) để tạo ra 3-brom-5-(3-clo-2, 4-dimetyl-phenoxy) pyridin, Chất trung gian BN (178 mg, 569 μmol, hiệu suất 45%) dưới dạng dầu không màu. LCMS [M+1]⁺ = 314,0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN BP

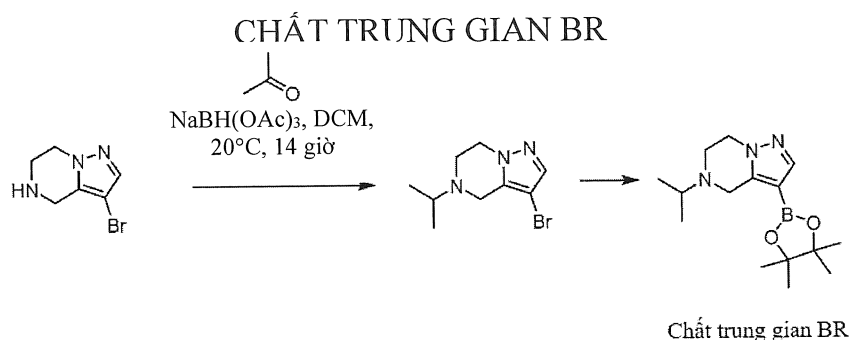


Dung dịch của 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin (300 mg, 949 μmol, 1,00 đương lượng, TFA) và benzandehyt (131 mg, 1,23 mmol, 125 μL, 1,30 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được bổ sung thêm natri triaxetoxymorhydrua (402 mg, 1,90 mmol, 2,00 đương lượng) và axit axetic (114 mg, 1,90 mmol, 109 μL, 2,00 đương lượng). Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 25°C trong 4 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với etyl axetat (15 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL × 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 5-benzyl-3-brom-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin, Chất trung gian BP (170 mg, 582 μmol, hiệu suất 61%) dưới dạng dầu không màu. LCMS [M+1]⁺ = 294,0. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,45 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 5H), 4,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN BQ



Hỗn hợp của 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin (400 mg, 1,27 mmol, 1,00 đương lượng), axetandehyt (5,0 M, 508 uL, 2,01 đương lượng), natri xyanoborohydrua (160 mg, 2,54 mmol, 2,01 đương lượng), kẽm clorua (1,0 M, 2,53 mL, 2,00 đương lượng) trong metanol (8 mL) được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Sau thời gian này dung môi được cho bay hơi và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, diclometan: metanol 0-10%). Sản phẩm được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế (Waters Xbridge C18 150 × 50 mm × 10 μm; pha động: [nước (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 16%-46%, 11,5 phút) để tạo ra 3-brom-5-etyl-6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin, chất trung gian BQ (100 mg, 434 μmol, hiệu suất 34%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,47 (s, 1H), 4,21 - 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,03 - 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,69 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,20 (t, J=7,2 Hz, 3H).

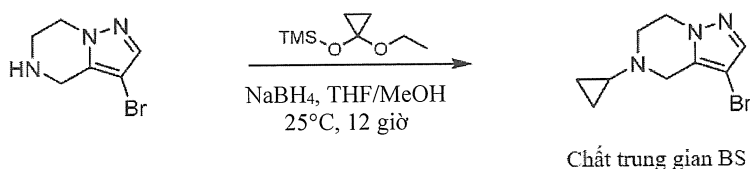


Bước 1: Hỗn hợp của 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin (200 mg, 990 μmol, 1,00 đương lượng) và axeton (862 mg, 14,9 mmol, 1,09 mL, 15,0 đương lượng) trong diclometan (1,00 mL), được bổ sung thêm natri triaxetoxymorohydrua (420 mg, 1,98 mmol, 2,00 đương lượng). Sau khi khuấy tại 25°C trong 14 giờ hỗn hợp được chiết với diclometan (5 mL × 3), được rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: rượu metyl 10%) để tạo ra 3-brom-5-isopropyl-6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin (150 mg, 531 μmol, hiệu suất 54%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 244,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,35 (s, 1H), 4,12 - 4,06 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,89 - 2,86 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,09 (s,

3H), 1,07 (s, 3H).

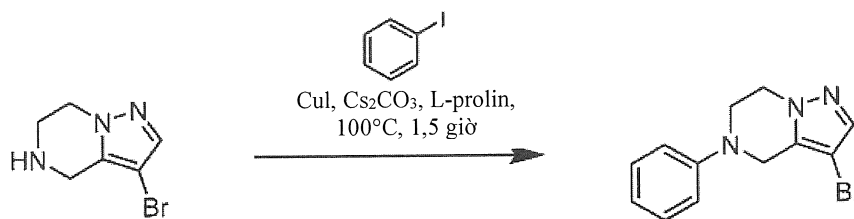
Bước 2: Hỗn hợp của 3-brom-5-isopropyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin (80,0 mg, 328 μ mol, 1,00 *đương lượng*), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (166 mg, 655 μ mol, 2,00 *đương lượng*), kali axetat (113 mg, 1,15 mmol, 3,50 *đương lượng*) và $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{Cy})_3]_2$ (24,2 mg, 32,8 μ mol, 0,10 *đương lượng*) trong dimethylaminopyridin (1 mL) được làm sạch bằng nitơ sau đó được khuấy tại 90°C trong 20 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 5-isopropyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin, Chất trung gian BR (700 mg, 303 μ mol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu đen. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 292,2$.

CHẤT TRUNG GIAN BS



Ổng chịu áp được nạp 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin (260 mg, 1,29 mmol, 1,00 *đương lượng*), (1-ethoxycyclopropoxy)trimethylsilan (673 mg, 3,86 mmol, 776 μ L, 3,00 *đương lượng*), natri xyanoborohydrua (243 mg, 3,86 mmol, 3,00 *đương lượng*) và axit axetic (773 mg, 12,9 mmol, 736 μ L, 10,0 *đương lượng*) trong THF (5 mL) và rượu etyl (5 mL). Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ tại 60°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra phân bã. Phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ:etyl axetat 20%) để tạo ra 3-brom-5-xyclopropyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-a]pyrazin, Chất trung gian BS (150 mg, 620 μ mol, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta = 7,45$ (s, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 0,65 - 0,57 (m, 2H), 0,56 - 0,44 (m, 2H).

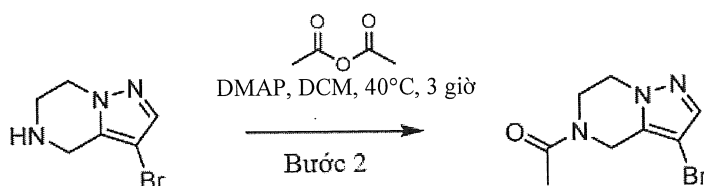
CHẤT TRUNG GIAN BT



Chất trung gian BT

Hỗn hợp của 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin (500 mg, 1,58 mmol, 1,00 đương lượng), iodbenzen (1,29 g, 6,33 mmol, 705 μ L, 4,00 đương lượng), đồng iodua (60,3 mg, 316 μ mol, 0,20 đương lượng), axit (2*S*)-pyrrolidin-2-cacboxylic (72,9 mg, 633 μ mol, 0,40 đương lượng) và xesi cacbonat (1,03 g, 3,16 mmol, 2,00 đương lượng) trong DMF (10 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitor sau đó được khuấy tại 100°C trong 1,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được làm lạnh, được chiết với etyl axetat (5 mL $\times$ 3), được rửa với nước muối, làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã tạo thành được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 5-10%) để tạo ra 3-brom-5-phenyl-6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin, Chất trung gian BT (55 mg, 197 μ mol, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 278,2$.

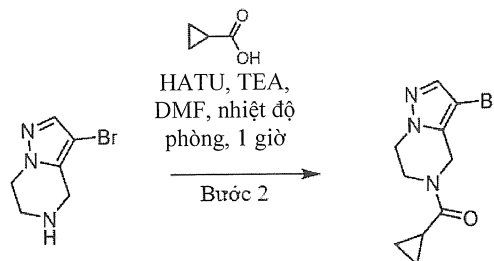
CHẤT TRUNG GIAN BU



Chất trung gian BU

Hỗn hợp của 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin (200 mg, 633 μ mol, 1,00 đương lượng), axetyl axetat (96,9 mg, 949 μ mol, 88,9 μ L, 1,50 đương lượng) và DMAP (7,73 mg, 63,3 μ mol, 0,10 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitor sau đó được khuấy tại 40°C trong 3 giờ. Khi hoàn thành hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 1-(3-brom-6,7-dihydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-5-yl)etenon, Chất trung gian BU (100 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 244,2$.

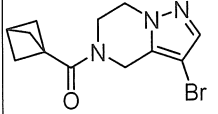
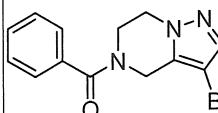
CHẤT TRUNG GIAN BV



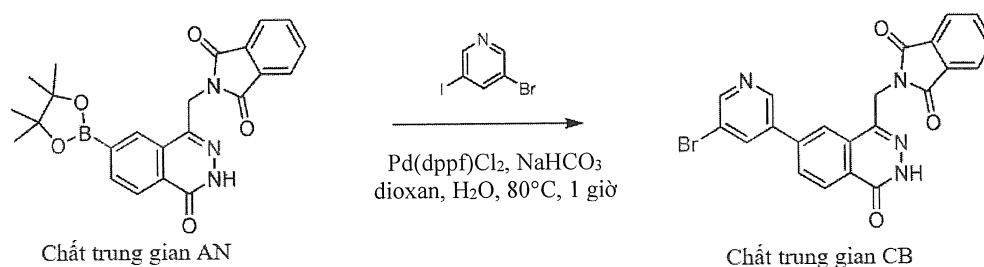
Dung dịch của 3-brom-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazin (250 mg, 791 μmol , 1,00 đương lượng) trong dimetylformamit (2 mL) được bổ sung thêm trietylamin (240 mg, 2,37 mmol, 330 μL , 3,00 đương lượng), HATU (601 mg, 1,58 mmol, 2,00 đương lượng), và axit xyclopropan cacboxylic (102 mg, 1,19 mmol, 93,7 μL , 1,50 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 35°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat (30,0 mL $\times$ 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã tạo thành được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ:etyl axetat 0-50%) để tạo ra (3-brom-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-5-yl)-xyclopropyl-metanon, Chất trung gian BV (139 mg, 515 μmol , hiệu suất 65%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,48 (s, 1H), 4,89 - 4,68 (m, 2H), 4,33 - 4,05 (m, 4H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,09 - 1,04 (m, 2H), 0,93 - 0,84 (m, 2H).

Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, và quy trình đối với Chất trung gian BV, Chất trung gian C-1 đến C-5 được điều chế như được trình bày trong bảng I-IV:

Bảng I-IV		
Chất trung gian	Cấu trúc	Đặc tính
C-1		(3-Brom-6,7-dihydropyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-5(4H)-yl)(xyclobutyl)metanon LCMS $[\text{M}+1]^+ = 286,1$ ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,59 (s, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 4H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H)
C-2		(3-Brom-6,7-dihydropyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-5(4H)-yl)(xyclopentyl)metanon LCMS $[\text{M}+1]^+ = 297,9$
C-3		(3-Brom-6,7-dihydropyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-5(4H)-yl)(xyclohexyl)metanon ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,59 (s, 1H), 4,78 -

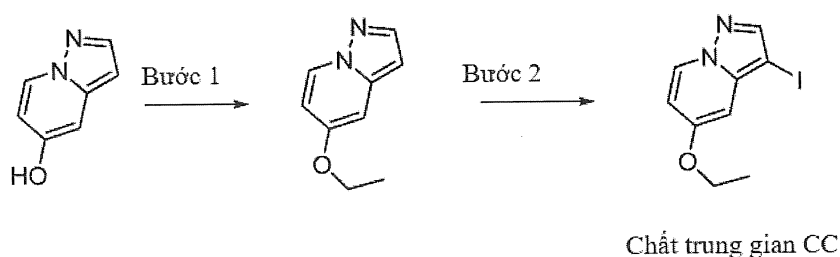
		4,50 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 4,06 - 3,91 (m, 3H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 1,77 - 1,58 (m, 5H), 1,44 - 1,17 (m, 5H)
C-4		bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl(3-brom-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl)metanon LCMS $[M+1]^+ = 298,1$
C-5		(3-Brom-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4H)-yl)(phenyl)metanon LCMS $[M+1]^+ = 308,0$

CHẤT TRUNG GIAN CB



Hỗn hợp của 3-brom-5-iot-pyridin (3,00 g, 10,6 mmol, 1,00 đương lượng), chất trung gian AN (2,28 g, 5,28 mmol, 0,50 đương lượng), natri bicacbonat (1,78 g, 21,1 mmol, 822 μ L, 2,00 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (773 mg, 1,06 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (50 mL) và nước (10 mL) được khử khí với nitơ 3 lần sau đó được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng lạnh sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm, được pha loãng với nước (200 mL), được lọc và bánh lọc được tán nhỏ với diclometan: rượu methyl (10%, 150 mL). Chất rắn được lọc, được làm khô và chất rắn được tán nhỏ lần thứ hai trong rượu methyl (100 mL), sau đó được lọc và được làm khô để tạo ra 2-[[7-(5-brom-3-pyridyl)-4-oxo-3H-phthalazin-1-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion, Chất trung gian CB (775 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu xám. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,54 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 - 8,28 (m, 2H), 7,98 - 7,95 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 5,38 (s, 2H).

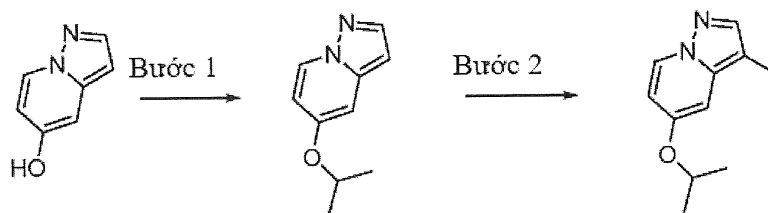
CHẤT TRUNG GIAN CC



Bước 1: Dung dịch của pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ol (250 mg, 1,86 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (2 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (773 mg, 5,59 mmol, 3,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 30°C trong 0,5 giờ. Sau đó iodetan (872 mg, 5,59 mmol, 447 μ L, 3,00 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp thu được khuấy tại 30°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 5-etoxy-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (272 mg, 1,68 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 163,2$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 8,50$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,06 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Bước 2: Dung dịch của 5-etoxy-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (260 mg, 1,60 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (1,0 mL) được bổ sung thêm NIS (397 mg, 1,76 mmol, 1,10 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 1 giờ trước khi hỗn hợp được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 5-etoxy-3-iot-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (369 mg, 1,28 mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu hồng. LCMS $[M+1]^+ = 289,1$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 8,57$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1H), 4,14 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN CD

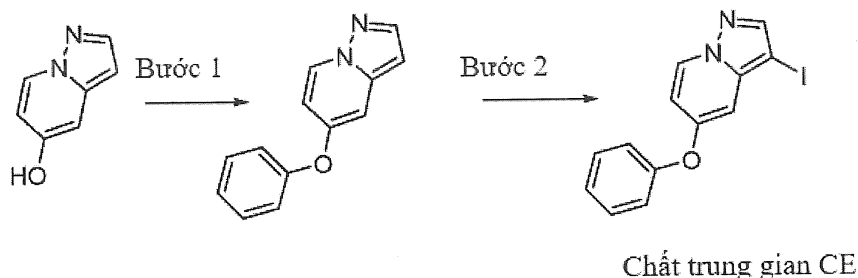


Chất trung gian CD

Chất trung gian CD, 3-iot-5-isopropoxy-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng (299 mg, 0,99 mmol, hiệu suất 87% trên 2 bước) sử dụng 2-iotpropan theo quy trình tương tự như được sử dụng để điều chế Chất trung gian CC.

LCMS $[M+1]^+ = 303,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,56$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 2,8, 7,6$ Hz, 1H), 4,77 (td, $J = 6,0, 12,0$ Hz, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

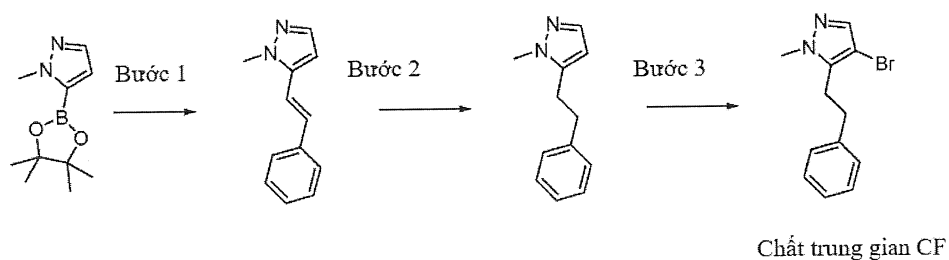
CHẤT TRUNG GIAN CE



Bước 1: Hỗn hợp của pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ol (300 mg, 2,24 mmol, 1,00 đương lượng), axit phenylboronic (545 mg, 4,47 mmol, 2,00 đương lượng), 4Å MS (30 mg), đồng axetat (812 mg, 4,47 mmol, 2,00 đương lượng) và trietylamin (1,13 g, 11,2 mmol, 5,00 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được khử khí với oxy và khuấy tại 25°C trong 10 giờ dưới không khí chứa nhiều oxy (15 psi (103,42 Kpa)). Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc và phân bố tạo thành được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 0-20%) để tạo ra 5-phenoxy-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (200 mg, 0,95 mmol, hiệu suất 43%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 211,2$.

Bước 2: Dung dịch của 5-phenoxy-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (180 mg, 0,86 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) được bổ sung thêm NIS (212 mg, 0,94 mmol, 1,10 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 0-5%) để tạo ra 3-iodo-5-phenoxy-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin (170 mg, 0,51 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 336,9$.

CHẤT TRUNG GIAN CF



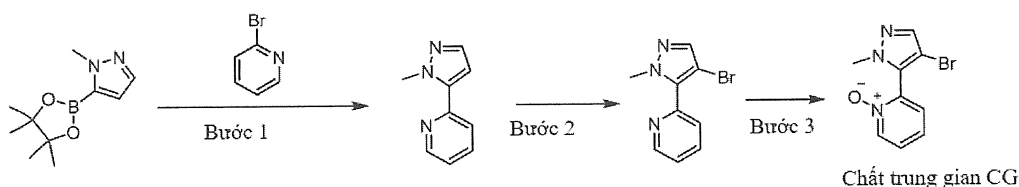
Bước 1: Hỗn hợp của 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)pyrazol (1,50 g, 7,21 mmol, 1,00 *đương lượng*), [(*E*)-2-bromvinyl]benzen (2,90 g, 15,8 mmol, 2,03 mL, 2,20 *đương lượng*), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (506 mg, 721 μ mol, 0,10 *đương lượng*), kali cacbonat (1,30 g, 9,41 mmol, 1,30 *đương lượng*) trong rượu etyl (3,8 mL) và DMF (7,5 mL) được khử khí với nitơ và sau đó được khuấy tại 75°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ môi trường xung quanh, được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat (80 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (150 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 0-20%) để tạo ra 1-metyl-5-[(*E*)-styryl]pyrazol (990 mg, 5,37 mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 185,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Bước 2: Dung dịch của 1-metyl-5-[(*E*)-styryl]pyrazol (400 mg, 2,17 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong rượu etyl (3 mL) được bổ sung thêm Pd/C (10,0 mg, 10% Pd) dưới khí nitơ. Huyền phù được khử khí dưới chân không và được làm sạch bằng hydro một vài lần và hỗn hợp sau đó được khuấy dưới khí hydro (15,0 psi) tại 25°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 1-metyl-5-(2-phenyletyl)pyrazol (385 mg, 1,93 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng dầu màu vàng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS [M+1]⁺ = 187,2.

Bước 3: Dung dịch của 1-metyl-5-(2-phenyletyl)pyrazol (385 mg, 1,93 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsuccinimit (343 mg, 1,93 mmol, 1,00 *đương lượng*). Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 4-brom-1-metyl-5-(2-phenyletyl)pyrazol (430 mg, 1,62 mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,43 (s, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,97 - 2,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,84 - 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN CG



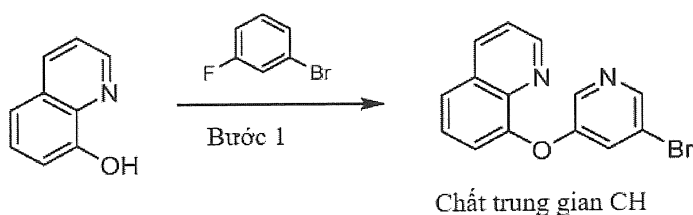
Bước 1: Hỗn hợp của 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (1,00 g, 4,81 mmol, 1,00 đương lượng), 2-brompyridin (911 mg, 5,77 mmol, 0,55 mL, 1,20 đương lượng), xesi cacbonat (3,13 g, 9,61 mmol, 2,00 đương lượng) và Pd(dppf)Cl₂ (352 mg, 0,48 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng lạnh được cô đặc dưới áp suất rút gọn và được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 0-20%) để tạo ra 2-(2-methylpyrazol-3-yl)pyridin (860 mg, thô) dưới dạng dầu màu đỏ được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,69 - 8,66 (m, 1H), 7,89 (dt, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,78 (td, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (ddd, *J* = 1,2, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H).

Bước 2: Dung dịch của 2-(2-methylpyrazol-3-yl)pyridin (760 mg, thô) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsuccinimit (850 mg, 4,77 mmol). Hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)pyridin (507 mg, 2,13 mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,77 (td, *J* = 0,8, 4,0 Hz, 1H), 8,01 (dt, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,76 –

Bước 3: Dung dịch của 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)pyridin (150 mg, 0,63 mmol, 1,00 đương lượng) trong dicloetan (3 mL) được bổ sung thêm axit metacloperbenzoic (435 mg, 2,14 mmol, độ tinh sạch 85%, 3,40 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng cách thêm dung dịch natri sulfua (20 mL) và được chiết với diclometan (20 mL × 3). Lốp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 50%) để tạo ra 2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin 1-oxit (185 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS [M+1]⁺ = 254,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,70 (s,

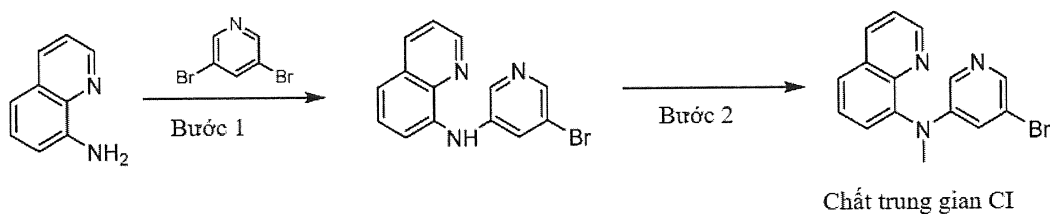
1H), 7,5 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN CH



Bước 1: Hỗn hợp của quinolin-8-ol (454 mg, 3,13 mmol, 0,54 mL, 1,10 đương lượng), 3-brom-5-flo-pyridin (500 mg, 2,84 mmol, 1,00 đương lượng), kali cacbonat (785 mg, 5,68 mmol, 2,00 đương lượng) trong DMF (6 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 110°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được chiết với etyl axetat (5 mL $\times$ 3) và phần chiết kết hợp được rửa với nước muối (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để tạo ra 8-[(5-brom-3-pyridyl)oxy]quinolin (0,30 g, 0,75 mmol, hiệu suất 26%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 301,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,95$ (dd, $J = 2,0, 4,0$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 4,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN CI

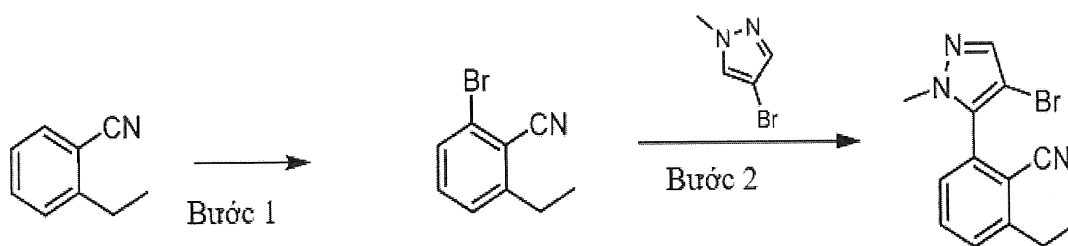


Bước 1: Hỗn hợp của 3,5-dibrompyridin (1,48 g, 6,25 mmol, 1,00 đương lượng), quinolin-8-amin (901 mg, 6,25 mmol, 1,00 đương lượng), natri *tert*-butoxit (901 mg, 9,37 mmol, 1,50 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57,2 mg, 62,5 μmol , 0,01 đương lượng) và Xantphos (72,3 mg, 125 μmol , 0,02 đương lượng) trong dioxan (10 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 100°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng HPLC pha đảo (điều kiện axit fomic (FA) 0,1%) để tạo ra *N*-(5-brom-3-pyridyl) quinolin-8-amin (160 mg, 486 μmol , hiệu suất 7%) dưới dạng chất

rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 300,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,82$ (dd, $J = 1,6, 4,0$ Hz, 1H), $8,61$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $8,40$ (br s, 1H), $8,31$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $8,17$ (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), $7,92$ (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), $7,51 - 7,46$ (m, 3H), $7,37$ (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H).

Bước 2: *N*-(5-brom-3-pyridyl)quinolin-8-amin (130 mg, 394 μmol , 1,00 đương lượng) được hòa tan trong DMF (2 mL), sau đó natri hydrua (32 mg, 790 μmol , độ tinh sạch 60,0%, 2,00 đương lượng) được thêm vào 0°C và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 10 phút. Sau thời gian này methyl iodua (224 mg, 1,58 mmol, 98 μL , 4,00 đương lượng) được bổ sung thêm và hỗn hợp thu được được khuấy tại 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng nước (10 mL), được chiết với etyl axetat ($20\text{ mL} \times 3$) và pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để tạo ra *N*-(5-brom-3-pyridyl)-*N*-metyl-quinolin-8-amin (150 mg, 334 μmol , hiệu suất 85%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 314,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,90$ (dd, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 1H), $8,24$ (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), $8,01$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $7,92$ (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), $7,82$ (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), $7,65 - 7,62$ (m, 1H), $7,61 - 7,57$ (m, 1H), $7,46$ (dd, $J = 4,4, 8,4$ Hz, 1H), $7,10$ (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), $3,49$ (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN CJ



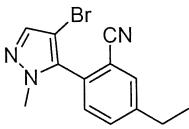
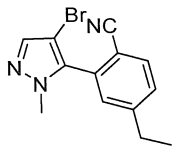
Chất trung gian CJ

Bước 1: Hỗn hợp của 2-ethylbenzonitril (500 mg, 3,81 mmol, 0,51 mL, 1,00 đương lượng), axit *p*-toluensulfonic (363 mg, 1,91 mmol, 0,50 đương lượng), *N*-Bromosuccinimit (746 mg, 4,19 mmol, 1,10 đương lượng) và paladi axetat (85,6 mg, 0,38 mol, 0,10 đương lượng) trong 1,2-dicloetan (10 mL) được khử khí bằng nitơ sau đó được khuấy tại 70°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 0-5%) để tạo ra 2-brom-6-etyl-benzonitril (446 mg, 1,15 mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng

dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,76 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).

Bước 2: Hỗn hợp của 2-brom-6-etyl-benzonitril (446 mg, 1,15 mmol, 1,00 đương lượng), 4-brom-1-metyl-pyrazol (203 mg, 1,26 mmol, 1,10 đương lượng), paladi axetat (2,57 mg, 0,12 mmol, 0,01 đương lượng), DavePhos (9,0 mg, 0,23 mmol, 0,02 đương lượng), axit 2-metylpropanoic (30,3 mg, 0,34 mmol, 31,9 μL , 0,30 đương lượng) và tetrabutylamoni axetat (691 mg, 2,29 mmol, 0,70 mL, 2,00 đương lượng) trong *N*-metylpyrrolidon (10 mL) được khử khí bằng nitơ sau đó được khuấy tại 100°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (100 mL), được chiết với etyl axetat (60 mL $\times$ 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (80 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 10-20%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metylpyrazol-3-yl)-6-etyl-benzonitril (310 mg, 0,44 mmol, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 290,1$; ^1H NMR (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,90 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Chất trung gian D-1 đến D-20 trình bày trong bảng I-V được điều chế theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế Chất trung gian CJ.

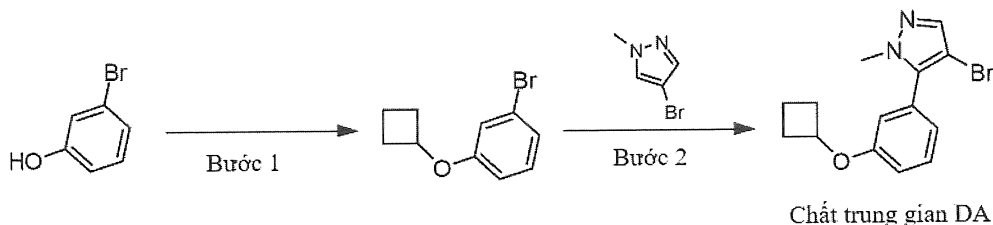
Bảng I-V		
Chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu quang phổ
D-1		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-etylbenzonitril LCMS $[\text{M}+1]^+ = 289,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
D-2I		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-etylbenzonitril LCMS $[\text{M}+1]^+ = 290,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

D-3		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-xyclopropylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 304,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,58$ (s, 1H), 7,51 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,01 (tt, $J=5,2, 8,4$ Hz, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 0,86 - 0,78 (m, 2H)
D-4		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-5-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 312,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,71$ (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,51 (s, 3H)
D-5		3-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 312,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,43$ (s, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 3,85 (s, 3H)
D-6		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dimetoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 324,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,59$ (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)
D-7		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-clo-4-metoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 327,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,83$ (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,84 (s, 3H)
D-8		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dimetylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 292,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,60$ (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)
D-9		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-clo-4-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 312,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,82$ (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
D-10		4-brom-5-(4-isopropylphenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 281,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,54$ (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,8$ Hz, 6H)
D-11		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-5-metoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 328,0$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 7,67$ (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)

D-12		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-etoxyterephthalonitril LCMS $[M+1]^+ = 306,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,53$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)
D-13		6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,3-diclobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 392,3$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,83$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H)
D-14		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-clo-4-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 311,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,83$ (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,84 (s, 3H)
D-15		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-clo-5-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 312$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,62$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,54 (s, 3H)
D-16		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-xyclopropylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 304,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,71$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,26 - 7,23 (dd, $J = 1,6, 8,4$, 1H), 7,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,03 - 1,99 (m, 1H), 1,20 - 1,17 (m, 2H), 0,87 - 0,82 (m, 2H)
D-17		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-diclobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 329,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,93$ (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 3,83 (s, 3H)
D-18		6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-clo-2-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 312,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,71$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,71 (s, 3H)
D-19		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-6-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 312,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,59$ (s, 1H), 7,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H)
D-20		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-propylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 305,9$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,84 - 7,77$ (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, $J =$

		7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 0,98 - 0,92 (m, 3H)
--	--	--

CHẤT TRUNG GIAN DA

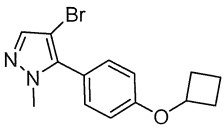
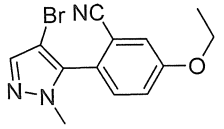


Bước 1: Hỗn hợp của 3-bromphenol (1,00 g, 5,78 mmol, 1,00 đương lượng), bromxyclobutan (1,17 g, 8,65 mmol, 0,82 mL, 1,50 đương lượng) và kali cacbonat (3,20 g, 23,1 mmol, 4,00 đương lượng) trong DMF (10 mL) và khuấy tại 120°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (80 mL) và được chiết với (ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) (50 mL $\times$ 3) và phần chiết kết hợp được rửa với natri hydroxit chứa nước (1,00 M, 50 mL), nước muối (50 mL) và làm khô trên natri sulfat và cô đặc để tạo ra 1-brom-3-(xyclobutoxy)benzen (1,20 g, 5,27 mmol, hiệu suất 91%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,04 - 6,93$ (m, 2H), 6,86 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,64 (ddd, $J = 1,2, 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 4,60 - 4,44 (m, 1H), 2,34 (tddd, $J = 2,8, 6,8, 8,0, 9,6$ Hz, 2H), 2,14 - 1,98 (m, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 1H).

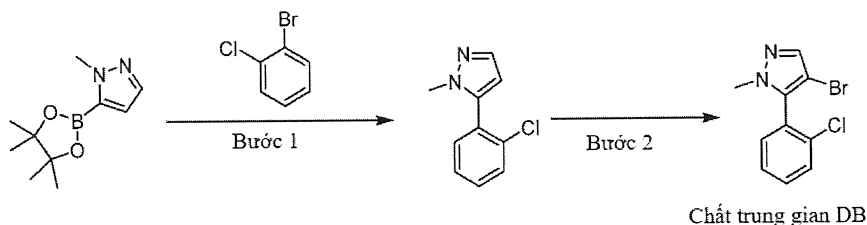
Bước 2: 1-brom-3-(xyclobutoxy)benzen (300 mg, 1,32 mmol, 1,00 đương lượng), 4-brom-1-metyl-pyrazol (213 mg, 1,32 mmol, 1,00 đương lượng), paladi axetat (2,97 mg, 13,2 μmol , 0,01 đương lượng), tetrabutylamoni axetat (224 mg, 2,91 mmol, 2,20 đương lượng), axit 2-metylpropanoic (34,9 mg, 396 μmol , 36,8 μL , 0,30 đương lượng) và DavePhos (10,4 mg, 26,4 μmol , 0,02 đương lượng) trong NMP (5 mL) được khử khí với nitơ và đun nóng đến 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (20 mL), được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 3) và pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 1-5%) để tạo ra 4-brom-5-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-1-metyl-pyrazol (40,0 mg) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,54$ (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 6,86 - 6,83 (m, 1H), 4,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,54 - 2,40 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 1,95 - 1,66 (m, 2H).

Chất trung gian E-1 và E-2 được trình bày trong bảng I-VI được điều chế theo

những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế Chất trung gian DA.

Bảng I-VI		
Chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu quang phổ
E-1		4-brom-5-(4-xyclobutoxyphenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 307,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,52$ (s, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,70 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,54 - 2,47 (m, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 1H)
E-2		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-etoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 307,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,58$ (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,16 - 4,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

CHẤT TRUNG GIAN DB



Bước 1: Hỗn hợp của 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (1,50 g, 7,21 mmol, 1,00 đương lượng), 1-brom-2-clo-benzen (1,38 g, 7,21 mmol, 0,84 mL, 1,00 đương lượng), natri cacbonat (2,29 g, 21,6 mmol, 3,00 đương lượng), Pd(dppf)Cl_2 (528 mg, 0,72 mmol, 0,10 đương lượng) trong nước (2,4 mL) và dioxan (12 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn và được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 10-20%) để tạo ra 5-(2-clophenyl)-1-metyl-pyrazol (0,56 g, 2,88 mmol, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 193,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,56$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 6,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H).

Bước 2: Hỗn hợp của 5-(2-clophenyl)-1-metyl-pyrazol (200 mg, 1,04 mmol, 1,00

đương lượng), *N*-brom-succinimit (203 mg, 1,14 mmol, 1,10 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 0°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 4-brom-5-(2-clophenyl)-1-metyl-pyrazol (220 mg, 0,77 mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 273,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,59 - 7,55$ (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

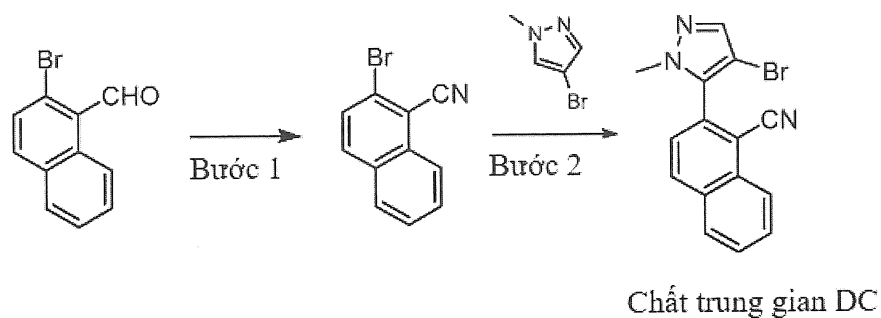
Chất trung gian F-1 đến F-22 trình bày trong bảng I-VII được điều chế theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế chất trung gian DB.

Bảng I-VII		
Chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu quang phổ
F-1		4-brom-5-(2,6-diclophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 306,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,59$ (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 3,70 (s, 3H)
F-2		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 282,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,72 - 7,64$ (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 3,80 (s, 3H)
F-3		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,6-diclobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 331,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,70$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H)
F-4		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-6-metoxibenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 327,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,57$ (s, 1H), 7,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,82 (s, 3H)
F-5		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metoxi-6-clobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 328,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,75$ (s, 1H), 7,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (s, 3H)
F-6		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metoxi-6-clobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 328,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,58$ (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)

F-7		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metoxi-6-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 308,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,58$ (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)
F-8		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)quinolin LCMS $[M+1]^+ = 290,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,21$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,70 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,08 (s, 3H)
F-9		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metoxi-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 344,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,40$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (ddd, $J = 1,2, 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (ddd, $J = 1,2, 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,88 (s, 3H)
F-10		6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-etyl-3-metoxibenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 322,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,56$ (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,96 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,28 - 1,24 (m, 3H)
F-11		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-clo-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 346,0, 348,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8,78$ (s, 1H), 8,23 (t, $J = 9,2$, 2H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 3,74 (s, 1H)
F-12		1'-benzyl-4-brom-5'-clo-2-metyl-1'H,2H-3,4'-bipyrazol LCMS $[M+1]^+ = 353,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,67$ (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)
F-13		4-brom-1',2-dimetyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-5'-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 265,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,70$ (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,87 (s, 3H)
F-14		1'-benzyl-4-brom-2-metyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-5'-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 342,0$
F-15		1'-benzyl-4-brom-2-metyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-3'-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 342,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) $\delta = 7,61$ (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H),

		7,36 - 7,30 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)
F-16		4-brom-5'-clo-1',2-dimetyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-3'-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 302,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,59$ (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,84 (s, 3H)
F-17		4-brom-5'-clo-1',2-dimetyl-1'H,2H-3,4'-bipyrazol LCMS $[M+1]^+ = 277,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,60$ (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)
F-18		4-brom-5-(1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 280,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,54$ (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,26 - 5,11 (m, 3H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H)
F-19		4-brom-5-(isocroman-8-yl)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 293,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,54$ (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,05 - 2,88 (m, 2H)
F-20		5-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-metyl-1H-indazol-4-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 318,0$
F-21		5-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-metyl-2H-indazol-4-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 318,0$
F-22		5-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzo[c]isothiazol-4-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 318,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,62$ (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 1,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H)

CHẤT TRUNG GIAN DC

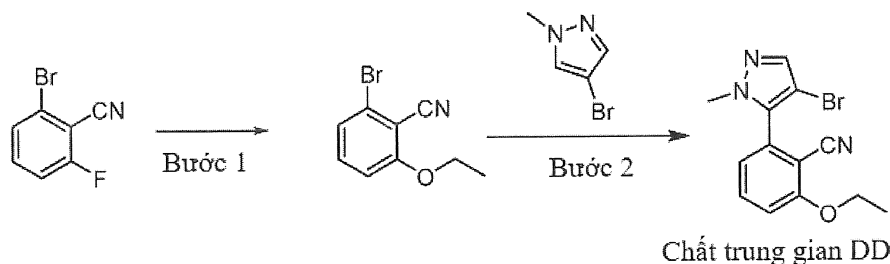


Bước 1: Dung dịch của 2-bromnaphthalen-1-cacbandehyt (220 mg, 0,94 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong nước (5 mL) được bổ sung thêm amino hydro sulfat (212 mg, 1,87 mmol, 2,00 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy tại 50°C trong 12 giờ. Huyền phù sau đó được lọc và bánh lọc được làm khô dưới áp suất rút gọn để tạo ra (1E)-2-bromnaphthalen-1-cacbandehyt oxim (220 mg, 0,88 mmol, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng mà không cần tinh sạch. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 11,79 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H). Dung dịch của (1E)-2-bromnaphthalen-1-cacbandehyt oxim (220 mg, thô) trong THF (5 mL) được bổ sung thêm triethylamin (890 mg, 8,80 mmol, 1,22 mL) và trifloaxetic anhydrit (924 mg, 4,40 mmol, 0,61 mL) và hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 10%) để tạo ra 2-bromnaphthalen-1-cacbonitril (190 mg, 0,82 mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. GCMS $[\text{M}+1]^+ = 230,9$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dt, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H).

Bước 2: Hỗn hợp của 2-bromnaphthalen-1-cacbonitril (190 mg, 0,82 mmol, 1,00 *đương lượng*), 4-brom-1-metyl-pyrazol (132 mg, 0,82 mmol, 1,00 *đương lượng*), tetrabutylamoni axetat (494 mg, 1,64 mmol, 0,50 mL, 2,00 *đương lượng*), DavePhos (6,4 mg, 16 μmol , 0,02 *đương lượng*), axit 2-metylpropanoic (22 mg, 246 μmol , 23 μL , 0,30 *đương lượng*) và paladi axetat (1,8 mg, 8,2 μmol , 0,01 *đương lượng*) trong *N*-metylpyrrolidon (NMP) (6 mL) được khử khí với nitơ sau đó hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với etyl axetat (50 mL $\times$ 3). Lốp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã

được tinh sạch bằng HPLC pha đảo (điều kiện axit fomic 0,1%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (190 mg, 0,61 mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 314,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,49$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,92 (dt, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DD

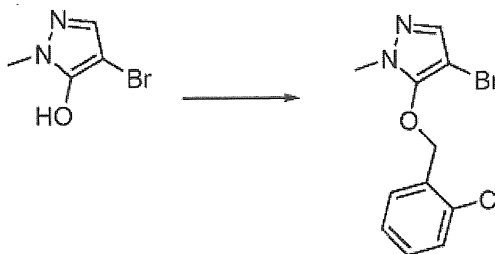


Bước 1: Dung dịch của rượu etyl (207 mg, 4,50 mmol, 0,26 mL, 3,00 đương lượng) trong THF (3 mL) được bổ sung thêm natri hydrua (180 mg, 4,50 mmol, độ tinh sạch 60,0%, 3,00 đương lượng), sau đó là dung dịch của 2-brom-6-fluorobenzonitril (300 mg, 1,50 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (1 mL) theo kiểu từng giọt. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Sau thời gian này phản ứng được dập tắt bằng nước (0,2 mL) và cô đặc trong chân không và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 10%) để tạo ra 2-brom-6-etoxy-benzonitril (200 mg, 0,89 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,38 - 7,32$ (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 2: Hỗn hợp của 2-brom-6-etoxy-benzonitril (200 mg, 0,89 mmol, 1,00 đương lượng), 4-brom-1-metyl-pyrazol (185 mg, 1,15 mmol, 1,30 đương lượng), paladi axetat (2,0 mg, 8,9 μmol , 0,01 đương lượng), DavePhos (7,0 mg, 17,7 μmol , 0,02 đương lượng), axit 2-metylpropanoic (23,4 mg, 265 μmol , 25 μL , 0,30 đương lượng) và tetrabutylamoni axetat (533 mg, 1,77 mmol, 2,00 đương lượng) được khử khí với nitơ sau đó hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 15 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (20 mL), được rửa với nước (20 mL $\times$ 3) và pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc trong chân không. Phân bố sau đó được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-etoxybenzonitril (60,0 mg, 0,20 mmol, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 306,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta =$

7,56 (dd, $J = 7,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DE

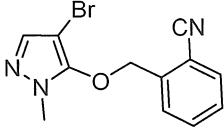
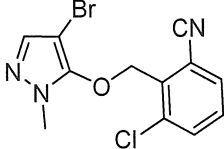


Chất trung gian DE

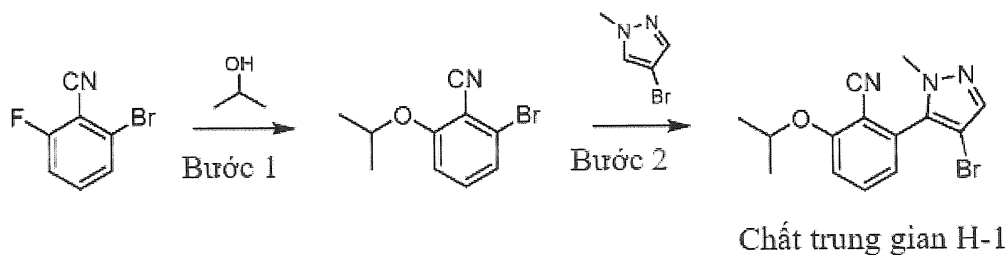
Hỗn hợp của 4-brom-2-metyl-pyrazol-3-ol (300 mg, 1,69 mmol, 1,00 đương lượng), 1-(brommetyl)-2-clo-benzen (348 mg, 1,69 mmol, 0,22 mL, 1,00 đương lượng), và kali cacbonat (469 mg, 3,39 mmol, 2,00 đương lượng) trong DMF (8 mL) được khuấy tại 18°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng HPLC pha đảo (điều kiện FA 0,1%) để tạo ra 4-brom-5-[(2-clophenyl)methoxy]-1-metyl-pyrazol (220 mg, 0,72 mmol, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 303,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,48 - 7,43$ (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 3,55 (s, 3H).

Chất trung gian G-1 đến G-4 trình bày trong bảng I-VIII được điều chế theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế chất trung gian DE.

Bảng I-VIII		
Chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu quang phổ
G-1		4-brom-5-((3-clobenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 303,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,43$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 2H), 7,28 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,54 (s, 3H)
G-2		4-brom-5-((4-clobenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 303,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,43 - 7,35$ (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,49 (s, 3H)

G-3		4-brom-5-((2-cyanobenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol LCMS $[M+1]^+ = 294,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,75$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,64 (s, 3H)
G-4		2-(((4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)metyl)-3-clobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 327,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,63$ - 7,58 (m, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,68 (s, 3H)

CHẤT TRUNG GIAN H-1

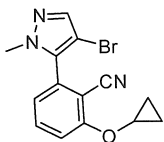
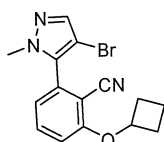
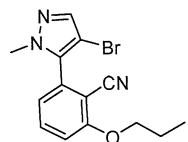
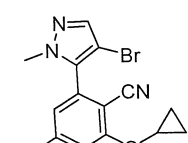


Bước 1: Hỗn hợp của 2-brom-6-fluor-benzonitril (600 mg, 3,00 mmol, 1,00 đương lượng), propan-2-ol (225 mg, 3,75 mmol, 0,29 mL, 1,25 đương lượng), xesi cacbonat (1,47 g, 4,50 mmol, 1,50 đương lượng) trong DMF (6 mL) được khuấy tại 75°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với etyl axetat (50 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC pha đảo (điều kiện axit fomic 0,1%) để tạo ra 2-brom-6-isopropoxy-benzonitril (540 mg, 2,25 mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 241,9$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 7,56$ (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,90 - 4,75 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Bước 2: Hỗn hợp của 2-brom-6-isopropoxy-benzonitril (500 mg, 2,08 mmol, 1,00 đương lượng), 4-brom-1-metyl-pyrazol (335 mg, 2,08 mmol, 1,00 đương lượng), diaxetoxypaladi (4,7 mg, 0,021 mmol, 0,01 đương lượng), DavePhos (16 mg, 0,042 mmol, 0,02 đương lượng), tetrabutylamoni; axetat (1,26 g, 4,16 mmol, 2,00 đương lượng) và axit 2-metylpropanoic (55 mg, 0,63 mmol, 0,06 mL, 0,30 đương lượng) trong 1-metyl-2-pyrrolidinon (7 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 100°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (30 mL) và được

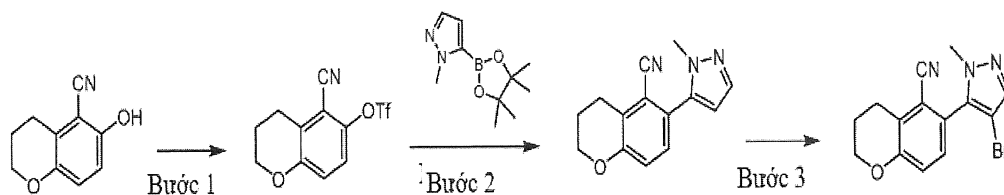
chiết với etyl axetat (40 mL × 3). Lốp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL × 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC pha đảo (điều kiện axit fomic 0,1%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-isopropoxy-benzonitril (160 mg, 0,50 mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 319,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,81 - 7,76$ (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,88 (td, $J = 6,0, 12,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Chất trung gian H-2 đến H-8 trình bày trong bảng I-IX được điều chế theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế Chất trung gian H-1.

Bảng I-IX		
Chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu quang phổ
H-2		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 318,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,71 - 7,64$ (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 3,92 (td, $J = 2,8, 5,6$ Hz, 1H), 0,96 - 0,91 (m, 4H)
H-3		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xyclobutoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 334,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,65 - 7,59$ (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 4,80 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,82 - 3,79 (s, 3H), 2,61 - 2,48 (m, 2H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 1H)
H-4		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-propoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 320,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,80$ (dd, $J = 8,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,18 (dt, $J = 2,0, 6,4$ Hz, 2H), 1,81 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
H-5		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-6-xyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 353,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,57$ (s, 1H), 7,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 0,99 - 0,94 (m, 4H)

H-6		6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-clo-2-xyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 354,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,73$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,60$ (s, 1H), $7,13$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $4,61$ (m, 1H), $3,82$ (s, 3H), $1,11 - 1,04$ (m, 2H), $0,80 - 0,72$ (m, 2H)
H-7		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xyclopropoxy-4-(triflometyl)benzonitril ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,69$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), $7,59$ (s, 1 H), $7,29$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), $4,01 - 3,97$ (m, 1 H), $3,81$ (s, 3 H), $1,01 - 0,97$ (m, 4 H)
H-8		3-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-xyclopropoxy-2-naphthonitril ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,26$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,90$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,76 - 7,70$ (m, 1H), $7,70 - 7,65$ (m, 1H), $7,63$ (s, 1H), $7,57$ (s, 1H), $4,74$ (tt, $J = 2,8, 6,0$ Hz, 1H), $3,86$ (s, 3H), $1,13 - 1,07$ (m, 2H), $0,95 - 0,87$ (m, 2H)

CHẤT TRUNG GIAN I-1



Bước 1: Dung dịch của 6-hydroxycroman-5-cacbonitril (150 mg, 0,86 mmol, 1,00 đương lượng) và trietylamin (2,57 mmol, 0,36 mL, 3,00 đương lượng) trong diclometan (2 mL) được bổ sung thêm từng giọt dung dịch của triflometansulfonic anhydrit (0,86 mmol, 0,141 mL, 1,00 đương lượng) trong diclometan (1 mL) tại 0°C . Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (50 mL), được rửa với nước muối ($50\text{ mL} \times 3$) và làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ/ etyl axetat 10%) để tạo ra (5-xyanocroman-6-yl) triflometansulfonat (80 mg, 0,26 mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất lỏng không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,21 - 7,15$ (m, 1H), $7,09 - 7,04$ (m, 1H), $4,31 - 4,20$ (m, 2H), $3,00$ (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), $2,18 - 2,02$ (m, 2H).

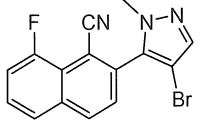
Bước 2: Hỗn hợp của (5-xyanocroman-6-yl) triflometansulfonat (70 mg, 0,23 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-

yl)pyrazol (71,mg, 0,34 mmol, 1,50 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (15 mg, 0,23 mmol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (38 mg, 0,46 mmol, 2,00 đương lượng) trong DMF (2 mL) được khử khí với nitơ. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 80°C trong 1 giờ, để nguội xuống 25°C, được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và được rửa với nước muối (30 mL × 3), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/ etyl axetat 30%) để tạo ra 6-(2-methylpyrazol-3-yl)croman-5-cacbonitril (40 mg, 0,17 mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 240,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 2H).

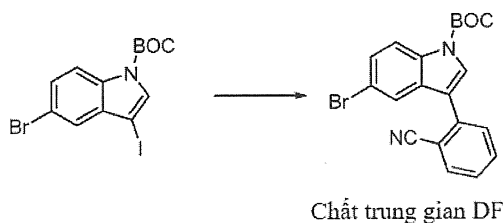
Bước 3: Dung dịch của 6-(2-methylpyrazol-3-yl)croman-5-cacbonitril (30 mg, 0,125 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (1,5 mL) được bổ sung thêm NBS (34 mg, 0,19 mmol, 1,50 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 1 giờ sau đó cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/ etyl axetat 30%) để tạo ra 6-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)croman-5-cacbonitril (25 mg, 0,79 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 320,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,57 (s, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 4,29 (dd, *J* = 4,4, 6,0 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,05 (dt, *J* = 2,0, 6,4 Hz, 2H), 2,15 (dq, *J* = 4,4, 6,4 Hz, 2H).

Chất trung gian I-2 đến I-4 trình bày trong bảng I-X được điều chế theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung và phương pháp để điều chế chất trung gian I-1

Bảng I-X		
Chất trung gian	Cấu trúc	Dữ liệu quang phổ
I-2		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-fluor-1-naphthonitril LCMS [M+1] = 329,9; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,49 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (dt, <i>J</i> = 5,2, 8,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H)
I-3		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-fluor-1-naphthonitril LCMS [M+1] = 329,9; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ = 8,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 5,4, 9,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, <i>J</i> = 2,4, 9,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 3,86 (s, 3H)

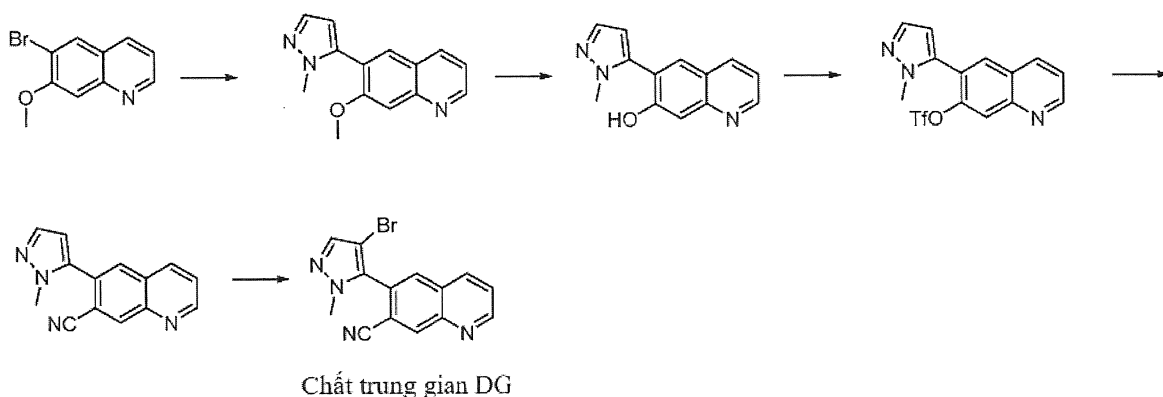
I-4		2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-fluor-1-naphthonitril ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,22 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 1H), 3,87 (s, 3H)
-----	---	--

CHẤT TRUNG GIAN DF



Hỗn hợp của *tert*-butyl 5-brom-3-iot-pyrol[2,3-*b*]pyridin-1-cacboxylat (120 mg, 0,28 mmol, 1 *đương lượng*), axit (2-xyanophenyl)boronic (83 mg, 0,57 mmol, 2 *đương lượng*), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21 mg, 0,03 mmol, 0,1 *đương lượng*), NaHCO_3 (71 mg, 0,85 mmol) trong DMF (2 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 80°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (20 mL) và rửa bằng nước (20 mL x 3). Pha hữu cơ được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 15%) để tạo ra chất trung gian E-1, *tert*-butyl 5-brom-3-(2-xyanophenyl)pyrol[2,3-*b*]pyridin-1-cacboxylat (50 mg, 0,13 mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}-55]^+ = 342,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 1,70 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN DG



Bước 1: Hỗn hợp của 6-brom-7-metoxi-quinolin (100 mg, 0,420 mmol, 1,00

đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (105 mg, 0,504 mmol, 1,20 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (27 mg, 0,042 mmol, 0,10 đương lượng) và natri cacbonat (89 mg, 0,840 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (1,0 mL) và nước (0,2 mL) được khử khí với nitơ. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 80°C trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, etyl axetat) để tạo ra 7-metoxi-6-(2-metylpyrazol-3-yl)quinolin (80 mg, 0,334 mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 240,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,82 (dd, *J* = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 4,4, 8,0 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Bước 2: Hỗn hợp của 7-metoxi-6-(2-metylpyrazol-3-yl)quinolin (500 mg, 2,09 mmol, 1,00 đương lượng) và pyridin hydroclorua (2,41 g, 20,9 mmol, 10,0 đương lượng) được khuấy tại 160°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế đảo ngược (axit fomic 0,1%) để tạo ra 6-(2-metylpyrazol-3-yl) quinolin-7-ol (260 mg, 1,07 mmol, hiệu suất 51%, độ tinh sạch 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 226,1.

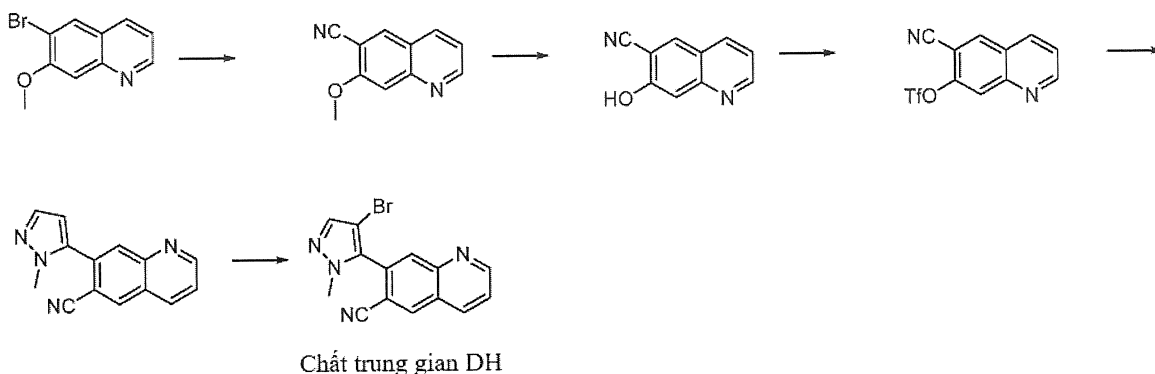
Bước 3: Dung dịch của 6-(2-metylpyrazol-3-yl)quinolin-7-ol (260 mg, 1,15 mmol, 1,00 đương lượng) và triethylamin (0,32 mL, 2,31 mmol, 2,00 đương lượng) trong diclometan (5 mL) được bổ sung thêm triflometansulfonic anhydrit (0,29 mL, 1,73 mmol, 1,50 đương lượng) theo kiểu từng giọt tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 1 giờ, dập tắt bằng nước (12 mL) và được chiết với diclometan (15 mL × 3). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (12 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 10-100%) để tạo ra [6-(2-metylpyrazol-3-yl)-7-quinolyl] triflometansulfonat (0,97 g, 0,706 mmol, 61%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 358,1.

Bước 4: Hỗn hợp của [6-(2-metylpyrazol-3-yl)-7-quinolyl] triflometansulfonat (970 mg, 0,668 mmol, 1,00 đương lượng), kẽm xyanua (157 mg, 1,34 mmol, 2,00 đương lượng), Pd₂(dba)₃ (61 mg, 0,67 mmol, 0,1 đương lượng), DPPF (74 mg, 0,134 mmol, 0,20 đương lượng) và bột kẽm (4,3 mg, 0,67 mmol, 0,10 đương lượng) trong DMF (10 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 100°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL × 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat

khan, được lọc, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng HPLC (điều kiện axit fomic 0,1%) để tạo ra 6-(2-methylpyrazol-3-yl)quinolin-7-cacbonitril (100 mg, 0,249 mmol, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS $[M+1]^+ = 235,2$.

Bước 5: Dung dịch của 6-(2-methylpyrazol-3-yl)quinolin-7-cacbonitril (90 mg, 0,384 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsuccinimit (103 mg, 0,576 mmol, 1,50 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 0,5 giờ sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (diclometan/rượu methyl 10%) để tạo ra 6-(4-brom-2-methyl-pyrazol-3-yl)quinolin-7-cacbonitril (50 mg, 0,160 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 315,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,14$ (dd, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DH



Bước 1: Hỗn hợp của 6-brom-7-methoxy-quinolin (100 mg, 0,420 mmol, 1,00 đương lượng), kẽm xyanua (98 mg, 0,840 mmol, 2,00 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38 mg, 0,042 mmol, 0,10 đương lượng), DPPF (47 mg, 0,084 mmol, 0,20 đương lượng) và bột kẽm (2,8 mg, 0,042 mmol, 0,10 đương lượng) trong DMF (2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 100°C trong 2 giờ sau đó được pha loãng với nước (2 mL) và được chiết với etyl axetat (2 mL $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phân bã được tinh sạch bằng HPLC (axit fomic 0,1%) để tạo ra 7-methoxyquinolin-6-cacbonitril (56 mg, 0,304 mmol, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 185,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,97$ (dd, $J = 1,6, 4,0$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,0, 8,4$ Hz, 1H), 4,09 (s,

3H).

Bước 2: Dung dịch của 7-metoxiquinolin-6-cacbonitril (1,40 g, 7,60 mmol, 1,00 đương lượng) trong toluen (20 mL) được bổ sung thêm nhôm trichlorua (3,04 g, 22,8 mmol, 1,25 mL, 3,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 1 giờ và sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (3 mL) và pH được điều chỉnh thành 4-5 với natri hydroxit (2N, 0,1 mL). Chất rắn tạo thành được lọc và được làm khô dưới áp suất rút gọn để tạo ra 7-hydroxyquinolin-6-cacbonitril (1,20 g, thô) dưới dạng chất rắn màu đen được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 171,1$.

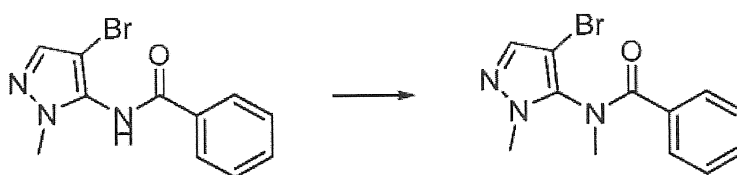
Bước 3: Dung dịch của 7-hydroxyquinolin-6-cacbonitril (500 mg, 2,94 mmol, 1 đương lượng) và triethylamin (0,82 mL, 5,88 mmol, 2,00 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được bổ sung thêm triflometansulfonic anhydrit (0,73 mL, 4,41 mmol, 1,50 đương lượng) theo kiểu từng giọt tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 1 giờ và sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (20 mL) và được chiết với diclometan (50 mL $\times$ 3). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/ethyl axetat 10-50%) để tạo ra (6-xyano-7-quinolyl) triflometansulfonat (250 mg, 0,570 mmol, hiệu suất 19%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 303,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,15$ (dd, $J = 1,6, 4,0$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 - 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz 1H), 8,23 (s, 1H), 7,65 (dd, $J = 4,0, 8,4$ Hz, 1H).

Bước 4: Hỗn hợp của (6-xyano-7-quinolyl) triflometansulfonat (237 mg, 0,541 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (135 mg, 0,649 mmol, 1,20 đương lượng), natri bicacbonat (91 mg, 1,08 mmol, 2,00 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (35 mg, 0,054 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/ethyl axetat 10-100%) để tạo ra 7-(2-metylpyrazol-3-yl)quinolin-6-cacbonitril (120 mg, 0,498 mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 235,2$.

Bước 5: Hỗn hợp của 7-(2-metylpyrazol-3-yl)quinolin-6-cacbonitril (120 mg, 0,512 mmol, 1,00 đương lượng) và *N*-bromsucinimit (164 mg, 0,922 mmol, 1,80 đương

lượng) trong axetonitril (4 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 20°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan/rượu metyl 10%) để tạo ra 7-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)quinolin-6-cacbonitril (121 mg, 0,385 mmol, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 314,9$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9,15$ (dd, $J = 2,0, 4,4$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 0,8, 8,4$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

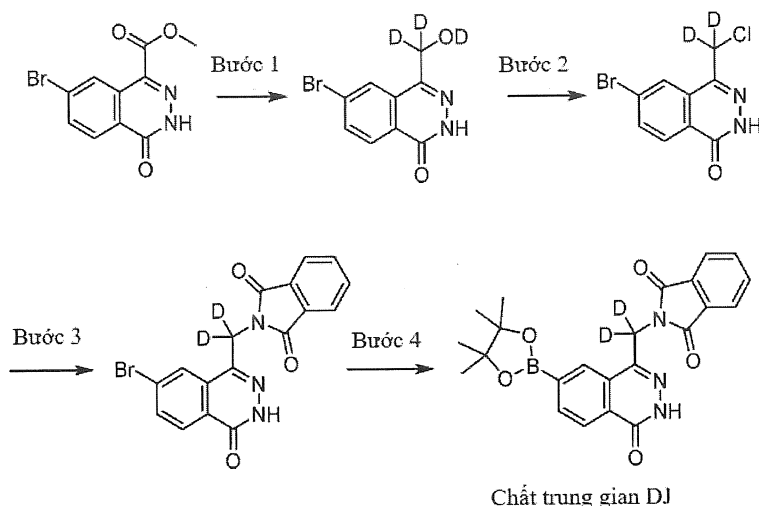
CHẤT TRUNG GIAN DI



| Chất trung gian DI

Dung dịch của *N*-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)benzamid (500 mg, 1,78 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong DMF (5 mL) tại 0°C được bổ sung thêm natri hydrua (143 mg, 3,57 mmol, độ tinh sạch 60,0%, 2,00 *đương lượng*) và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 30 phút. Sau thời gian này iotmetan (0,133 mL, 2,14 mmol, 1,20 *đương lượng*) trong DMF (1 mL) được bổ sung thêm và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 10 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat (40 mL $\times$ 3) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (70 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 0-30%) để tạo ra *N*-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-*N*-metyl-benzamid (400 mg, 1,36 mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 7,44$ (s, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,23 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DJ



Bước 1: Dung dịch đã khuấy của metyl 7-brom-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-cacboxylat (1,00 g, 3,53 mmol, 1,00 *đương lượng*), natri borodơterua (347 mg, 9,18 mmol, 2,60 *đương lượng*) trong metanol- d_4 (30 mL) tại 0°C được bổ sung thêm canxi clorua (470 mg, 4,24 mmol, 1,20 *đương lượng*). Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 0°C trong 3 giờ sau đó tại 20°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phân bã được pha loãng với nước (30 mL), pH được điều chỉnh thành 5 với axit clohydric (1N, 5 mL) và hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa với nước (5 mL $\times$ 3) sau đó được tán nhỏ bằng rượu etyl (20 mL) để tạo ra 6-brom-4-((hydroxy-d)metyl-d₂)phtalazin-1(2H)-on (463 mg, 1,61 mmol, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 259,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,66 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 5,53 (s, 1H).

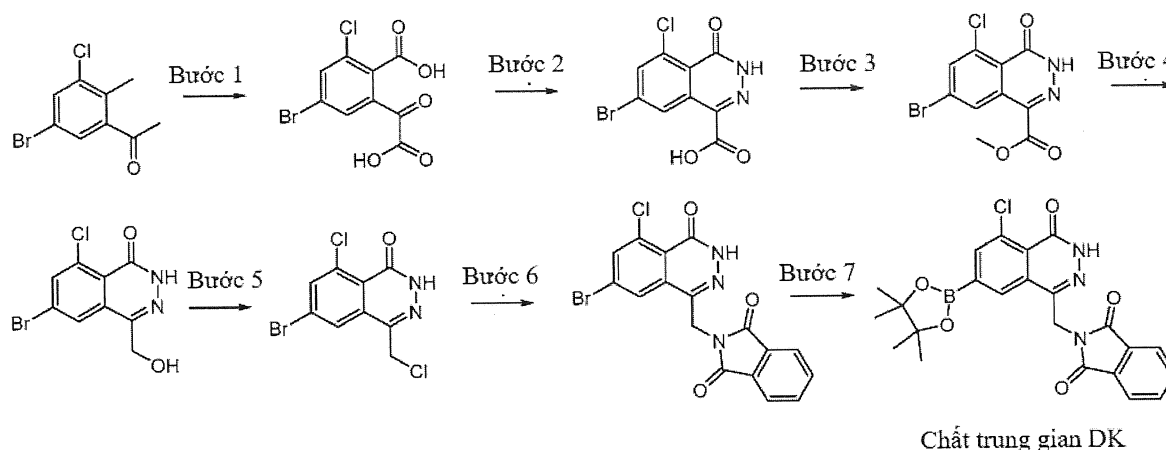
Bước 2: Hỗn hợp của 6-brom-4-((hydroxy-d)metyl-d₂)phtalazin-1(2H)-on (463 mg, 1,61 mmol, 1,00 *đương lượng*) và thionyl clorua (10 mL) được khuấy tại 30°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bã được hòa tan trong diclometan và cô đặc 3 lần (2 mL $\times$ 3) để tạo ra 6-brom-4-(clometyl-d₂)phtalazin-1(2H)-on (450 mg, 1,43 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 277,0$.

Bước 3: Dung dịch của 6-brom-4-(clometyl-d₂)phtalazin-1(2H)-on (450 mg, 1,63 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong DMF (3 mL) được bổ sung thêm (1,3-dioxoisindolin-2-yl)kali (454 mg, 2,45 mmol, 1,50 *đương lượng*) và hỗn hợp được khuấy tại 90°C trong 2 giờ. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng lạnh được lọc và chất rắn thu thập được tán nhỏ với rượu etyl (5 mL), được lọc và được làm khô để tạo ra 2-((7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl-d₂)isoindolin-1,3-dion (300 mg, thô) dưới dạng chất rắn

màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 386,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,60$ (s, 1H), 8,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,92 - 7,87 (m, 2H).

Bước 4: Hỗn hợp của 2-((7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)methyl- d_2)isoindolin-1,3-dion (200 mg, thô), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (197 mg, 0,78 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (38 mg, 0,052 mmol) và kali axetat (152 mg, 1,55 mmol) trong dioxan (10 mL) được khử khí với nitơ. Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 2 giờ và sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phần bã được tán nhỏ bằng rượu metyl (3 mL), được lọc và được làm khô để tạo ra 2-((4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)methyl- d_2)isoindolin-1,3-dion (200 mg, 0,303 mmol, hiệu suất 59% trên 2 bước) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 352,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,70 - 12,28$ (m, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 2H), 8,13 (br s, 1H), 7,93 (br d, $J = 17,0$ Hz, 4H), 1,34 (br s, 12H).

CHẤT TRUNG GIAN DK



Bước 1: Dung dịch của K_2CO_3 (44,7 g, 323 mmol) trong nước (500 mL) được bổ sung thêm 1-(5-brom-3-clo-2-metylphenyl)etan-1-on (40,0 g, 162 mmol) và được làm ấm đến 50°C . KMnO_4 sau đó được thêm cẩn thận trong 10 mẻ (165 g, 1,04 mol) và duy trì nhiệt độ dưới 80°C để tránh tỏa nhiệt mất kiểm soát. Sau khi hoàn tất việc thêm vào hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong 6 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được đông lạnh xuống 0°C và dập tắt bằng cách thêm từng giọt dung dịch natri sulfua bão hòa (200 mL) trong khi giữ cho nhiệt độ dưới 10°C . Hỗn hợp sau đó được khuấy trong 30 phút tại 0°C . Sau thời gian này dung dịch trong suốt không màu được lọc với xelatom và bánh lọc

được rửa với nước (100 mL) và pha chứa nước được rửa với MTBE (200 mL). Pha chứa nước sau đó được axit hóa thành pH 2 bằng cách bổ sung thêm 3M HCl sau đó chiết với ethyl axetat (300 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (300 mL), được làm khô với Na₂SO₄ khan, được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất axit 4-brom-2-(cacboxycacbonyl)-6-clobenzoic (20,0 g, 65,0 mmol, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M-1]⁻ = 306,8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,7 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H).

Bước 2: Dung dịch của hợp chất axit 4-brom-2-(cacboxycacbonyl)-6-clobenzoic (20,0 g, 65,0 mmol) trong EtOH (200 mL) được bổ sung thêm NH₂NH₂•H₂O (4,30 g, 85,9 mmol) trong một phần dưới khí N₂. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 70°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng lạnh được lọc, được rửa và chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra axit 7-brom-5-clo-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylic (14,0 g, 46,1 mmol, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 305,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=2,0 Hz, 1H).

Bước 3: Hỗn hợp của axit 7-brom-5-clo-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylic (14,0 g, 46,1 mmol) trong MeOH (250 mL) được bổ sung thêm H₂SO₄ đặc (9,23 g, 92,2 mmol) trong một phần dưới khí nitơ. Hỗn hợp sau đó được đun nóng đến 70°C trong 16 giờ sau đó được để nguội xuống nhiệt độ môi trường, được lọc và được làm khô tạo ra metyl 7-brom-5-clo-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylat (7,50 g, 23,6 mmol, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,2 (s, 1H), 6,68 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=1,6 Hz, 1H).

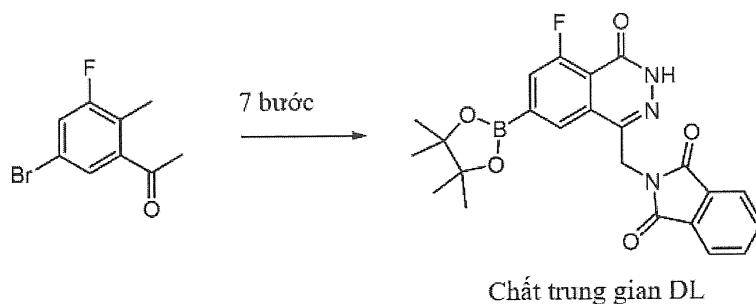
Bước 4: Dung dịch của metyl 7-brom-5-clo-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylat (7,50 g, 23,6 mmol) trong EtOH (70 mL) được bổ sung thêm NaBH₄ (2,32 g, 61,4 mmol) tại 0°C sau đó thêm từ từ cẩn thận CaCl₂ (3,15 g, 28,3 mmol) tại 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cho làm ấm đến 15°C và khuấy trong 2 giờ nữa. Sau thời gian này phản ứng được đổ lên trên NH₄Cl bão hòa (100 mL) và chất rắn được lọc, được rửa với nước (10 mL) sau đó EtOH (10 mL) và được làm khô để tạo ra 6-brom-8-clo-4-(hydroxymetyl)phtalazin-1(2H)-on (4,00 g, 13,8 mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 291,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,6 (s, 1H), 8,24 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 5,61- 5,58 (t, *J*=2 Hz, 1H), 4,65 -4,63 (d, *J*=8 Hz, 2H).

Bước 5: Hỗn hợp của 6-brom-8-clo-4-(hydroxymetyl)phtalazin-1(2H)-on (4,00 g, 13,8 mmol) và SOCl_2 (36,4 g, 306 mmol) được khuấy tại 65°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc, và thô phần bã được tán nhỏ bằng MTBE (30 mL) tại 25°C trong 30 phút. Chất rắn sau đó được lọc và được làm khô để tạo ra 6-brom-8-clo-4-(clometyl)phtalazin-1(2H)-on (3,50 g, 11,4 mmol, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn vàng nhạt. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 309,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,9 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,06 (s, 1H).

Bước 6: Hỗn hợp của kali phthalimit (2,53 g, 13,6 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung thêm dung dịch của 6-brom-8-clo-4-(clometyl)phtalazin-1(2H)-on (3,50 g, 11,3 mmol) trong DMF (35 mL) tại 0°C và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được đổ lên trên nước đá (200 mL), khuấy trong 30 phút, được lọc sau đó chất rắn được làm khô và sau đó được tán nhỏ bằng MeOH (30 mL) tại 15°C trong 30 phút. Chất rắn được lọc và được làm khô để tạo ra 2-((7-brom-5-clo-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (1,30 g, 3,10 mmol, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn vàng nhạt. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 420,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,5 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,92 - 7,89 (m, 2H), 5,14 (s, 2H).

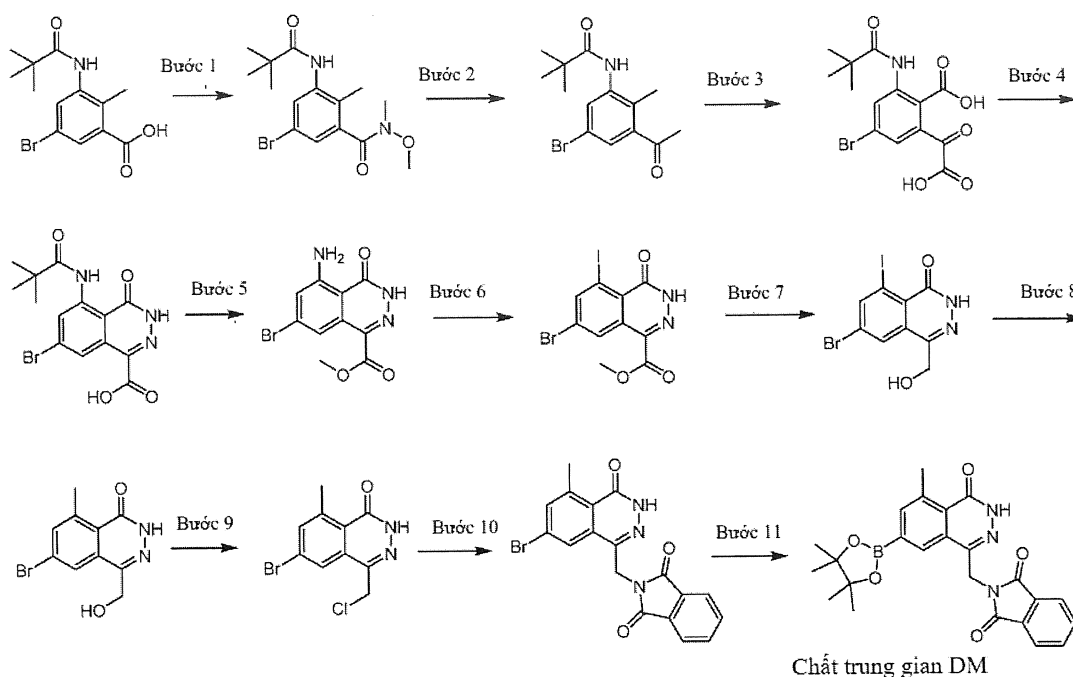
Bước 7: Hỗn hợp của 2-((7-brom-5-clo-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (1,30 g, 3,10 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,20 g, 4,66 mmol) và kali axetat (762 mg, 7,76 mmol) trong dioxan (20 mL) được khử khí với nitơ. Sau đó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (114 mg, 0,16 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy tại 70°C trong 2,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ phòng, được lọc và phần bã đặc được tán nhỏ bằng MeOH (30,0 mL) tại 15°C trong 30 phút. Chất rắn sau đó được lọc, được rửa với MTB và được làm khô để tạo ra 2-((5-clo-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (910 mg, 1,95 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn vàng nhạt. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 383,9$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,5 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 2H), 7,91 - 7,89 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 1,35 (s, 12H).

CHẤT TRUNG GIAN DL



Theo quy trình tương tự để tổng hợp Chất trung gian DK, 2-((5-flu-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)methyl)isoindolin-1,3-dion, Chất trung gian DL, được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 0,42 mmol, hiệu suất 2,1%) trong 7 bước từ 1-(5-brom-3-flo-2-metylphenyl)etan-1-on. LCMS $[M+1] = 368,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,51$ (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

CHẤT TRUNG GIAN DM



Bước 1: Dung dịch của axit 5-brom-2-metyl-3-pivalamidobenzoic (120 g, 382 mmol) trong DMF (1,20 L) được bổ sung thêm DIEA (98,7 g, 764 mmol, 133 mL), HATU (189 g, 497 mmol), sau đó là N,O-dimetylhydroxylamin (55,9 g, 573 mmol, HCl) tại 20°C. Dung dịch thu được được khuấy tại 20°C trong 2 giờ và sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong nước đá (5,0 L). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (2,0 L $\times$ 3) và pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (1,0 L), được làm khô với Na_2SO_4 .

khan, được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất rút gọn đến khô để thu được 5-brom-N-metoxi-N,2-dimetyl-3-pivalamidobenzamit (135 g, 378 mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu màu nâu. ^1H NMR: 400 MHz, DMSO- d_6 δ 9,06 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Bước 2: Dung dịch của 5-brom-N-metoxi-N,2-dimetyl-3-pivalamidobenzamit (135 g, 378 mmol) trong THF (1,5 L) được bổ sung thêm MeMgBr (3,0 M, 315 mL) tại 0°C. Dung dịch thu được được cho phép làm ấm đến 20°C và khuấy trong 12 giờ. Sau thời gian này phần ước số nửa của MeMgBr (3 M, 63,0 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với NH_4Cl (1,5 L), được chiết với etyl axetat (1,0 L $\times$ 3) và pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (1,0 L), được làm khô với Na_2SO_4 khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc để thu được N-(3-axetyl-5-brom-2-metylphenyl)pivalamit (115 g, 368 mmol, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR 400 MHz, DMSO- d_6 δ 9,10 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Bước 3: Dung dịch của N-(3-axetyl-5-brom-2-metylphenyl)pivalamit (57,5 g, 184 mmol) trong H_2O (600 mL) được bổ sung thêm K_2CO_3 (50,9 g, 368 mmol) và KMnO_4 (204 g, 1,29 mol) tại 50°C. Dung dịch thu được được khuấy tại 50°C trong 17 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch natri thiosulfat và được lọc qua diatomit. pH được điều chỉnh thành 2 bằng HCl 2N và hỗn hợp được chiết với hỗn hợp etyl axetat:THF 10:1 (1,00 L $\times$ 3), được rửa với nước muối (500 mL), làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra axit 4-brom-2-(cacboxycacbonyl)-6-pivalamidobenzoic (58,0 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR 400 MHz, DMSO- d_6 δ 9,87 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,27 (s, 9H).

Bước 4: Dung dịch của axit 4-brom-2-(cacboxycacbonyl)-6-pivalamidobenzoic (110 g, 296 mmol) trong EtOH (1,10 L) được bổ sung thêm $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (18,1 g, 355 mmol, 17,6 mL) và dung dịch được khuấy tại 75°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được làm khô để tạo ra axit 7-brom-4-oxo-5-pivalamido-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylic (30,0 g, 81,5 mmol, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR 400 MHz, DMSO- d_6 δ 13,0 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,27 (s, 9H).

Bước 5: Dung dịch của axit 7-brom-4-oxo-5-pivalamido-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylic (30,0 g, 81,5 mmol) trong MeOH (400 mL) được bổ sung thêm dung dịch của HCl/MeOH (4 M, 400 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 70°C và khuấy trong 36 giờ để tạo ra chất rắn màu vàng. Phản ứng được cô đặc, được pha loãng với nước (100 mL) và pH được điều chỉnh thành pH 8 với NaOH 1N, khuấy trong 0,5 giờ sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa với nước (50 mL) sau đó EtOH (100 mL) và được làm khô để tạo ra sản phẩm thô methyl 5-amino-7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylat (20,0 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 6: Dung dịch của methyl 5-amino-7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylat (15,0 g, 50,3 mmol) trong MeCN (500 mL) được bổ sung thêm TosOH (34,6 g, 200 mmol) tại 0°C dưới khí N₂. Thêm vào dung dịch này dung dịch NaNO₂ (8,68 g, 125 mmol) trong H₂O (20 mL) và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 10 phút sau đó dung dịch của KI (25,0 g, 150 mmol) trong H₂O (20,0 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 1 giờ và phản ứng được dập tắt bằng Na₂S₂O₃. Hỗn hợp được cô đặc để loại bỏ MeCN sau đó được pha loãng với nước (200 mL) và được lọc. Bánh lọc được rửa với nước (50 mL) sau đó là EtOH (100 mL) và được làm khô để tạo ra methyl 7-brom-5-iot-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylat (15,0 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 7: Trong 8 mẻ dung dịch của methyl 7-brom-5-iot-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-cacboxylat (4,00 g, 9,78 mmol) trong EtOH (60 mL) được bổ sung thêm NaBH₄ (740 mg, 19,6 mmol) trong nhiều mẻ tại 0°C sau đó là bổ sung thêm CaCl₂ (1,30 g, 11,7 mmol) trong nhiều mẻ tại 0°C. Phản ứng được khuấy tại 20°C trong 1 giờ. 8 mẻ sau đó được kết hợp và được dập tắt bằng NH₄Cl (200 mL). Hỗn hợp được cô đặc để loại bỏ EtOH, được pha loãng với nước (200 mL) và sau đó được lọc và bánh lọc được rửa với nước (100 mL) và được làm khô. Phần bã được tán nhỏ trong MeOH (200 mL) trong 10 giờ, được lọc và được làm khô để tạo ra 6-brom-4-(hydroxymetyl)-8-iotphtalazin-1(2H)-on (19,0 g, 38,9 mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆ δ 12,64 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,88 Hz, 1H), 5,62 - 5,54 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,70 Hz, 2H).

Bước 8: Trong ba mẻ, hỗn hợp của 6-brom-4-(hydroxymetyl)-8-iotphtalazin-1(2H)-on (2,00 g, 5,25 mmol) trong dioxan (40 mL) được bổ sung thêm dung dịch của 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan trong THF (3,67 mL, 13,1 mmol, độ tinh sạch

50%), Cs_2CO_3 (4,28 g, 13,1 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (384 mg, 524 μmol). Phản ứng được khuấy tại 100°C trong 10 giờ. Ba mẻ được kết hợp và được lọc qua diatomit. Dịch lọc được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex luna C18 250 x 150 mm x 15 μm ; pha động: [nước (0,1% TFA) - MeOH]; B%: 30% - 60%, 20 phút) để tạo ra 6-brom-4-(hydroxymetyl)-8-metylphthalazin-1(2H)-on (1,1 g, 4,06 mmol, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 271$; ^1H NMR 400 MHz, DMSO- d_6 δ 12,44 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,63 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

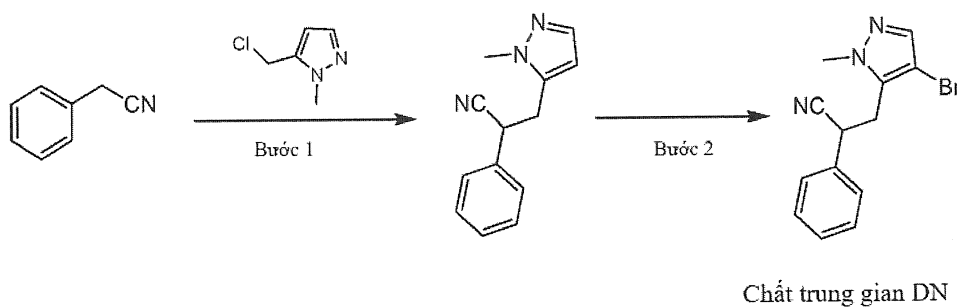
Bước 9: Dung dịch của 6-brom-4-(hydroxymetyl)-8-metylphthalazin-1(2H)-on (1,20 g, 4,46 mmol) trong SOCl_2 (13 mL) được khuấy tại 70°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bố được tán nhỏ trong ete dầu mỏ trong 0,5 giờ, được lọc và được làm khô để tạo ra 6-brom-4-(clometyl)-8-metylphthalazin-1(2H)-on (1,20 g, 4,17 mmol, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 289$; ^1H NMR 400 MHz, DMSO- d_6 δ 12,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

Bước 10: Hỗn hợp của 6-brom-4-(clometyl)-8-metylphthalazin-1(2H)-on (1,10 g, 3,83 mmol) trong DMF (30 mL) tạo ra được bổ sung thêm kali isoindolin-1,3-dion (850 mg, 4,59 mmol) trong một phần tại 0°C dưới khí N_2 . Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 1 giờ và sau thời gian này hỗn hợp được đổ từ từ vào nước đá (100 mL) và chất rắn màu trắng tạo thành được lọc ra, được rửa với nước và được làm khô để tạo ra sản phẩm thô 2-((7-brom-5-metyl-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (1,10 g, 2,32 mmol, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 400$; ^1H NMR 400 MHz, DMSO- d_6 δ 12,37 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 1,32$ Hz, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

Bước 11: 2-((7-brom-5-metyl-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (1,10 g, 2,76 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (202 mg, 276 μmol), KOAc (542 mg, 5,52 mmol) và bis(pinacolato)diboron (1,05 g, 4,14 mmol) trong dioxan (20 mL) được khử khí với nitơ sau đó được đun nóng tại 80°C trong 10 giờ. Sau thời gian này phản ứng được lọc qua diatomit và bánh lọc được rửa với MeOH (10 mL) và dịch lọc được cô đặc. Phần bã sau đó được tán nhỏ bằng MeOH (10 mL) trong 1 giờ, được lọc và bánh lọc được rửa với MeOH và được làm khô để tạo ra 2-((5-metyl-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion, chất trung gian DM (510 mg, 1,15 mmol, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS:

Axit boronic $[M+1]^+ = 364$; este boronat $[M+1]^+ = 446$). ^1H NMR 400 MHz, DMSO- d_6 δ 12,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

CHẤT TRUNG GIAN DN

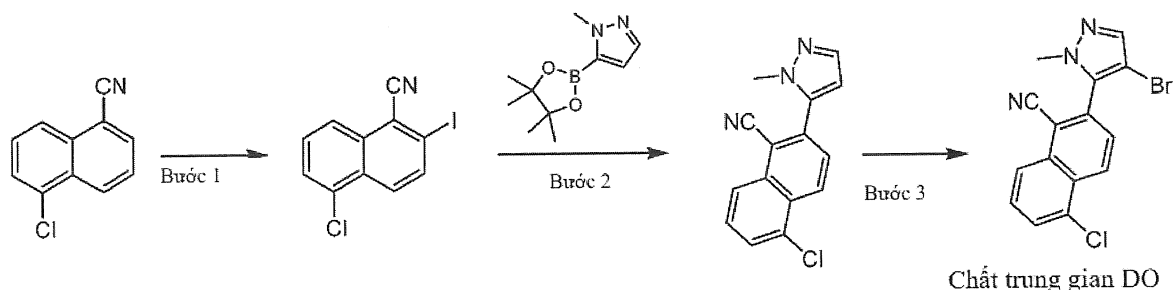


Bước 1: Dung dịch của 5-(clometyl)-1-metyl-pyrazol (584 mg, 3,50 mmol, 1,00 đương lượng) và 2-phenylaxetonitril (819 mg, 6,99 mmol, 2,00 đương lượng) trong DMF (10 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (966 mg, 6,99 mmol, 2,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 120°C trong 4 giờ sau đó và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/ etyl axetat 10-50%) để tạo ra 3-(2-metylpyrazol-3-yl)-2-phenyl-propannitril (300 mg, 1,42 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS $[M+1]^+ = 212,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,35 - 7,22 (m, 4H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H).

Bước 2: Hỗn hợp của 3-(2-metylpyrazol-3-yl)-2-phenyl-propannitril (160 mg, 0,76 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril khô (2,0 mL) được bổ sung thêm NBS (121 mg, 0,68 mmol, 0,90 đương lượng) trong một vài phần. Hỗn hợp được khuấy tại 15°C trong 2 giờ. Sau thời gian này etyl axetat (40 mL) và nước (40 mL) được thêm vào và các lớp được phân tách. Pha chứa nước được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 2) và phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm ; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 30% - 60%, 8 phút) để tạo ra 3-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-2-phenyl-propannitril (90,0 mg, 0,31 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 289,8$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,37 (s, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 3H), 7,20 - 7,14 (m, 2H), 4,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,30 (dd, $J = 7,2, 14,8$ Hz, 1H),

3,07 (dd, $J = 8,0, 14,8$ Hz, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN DO



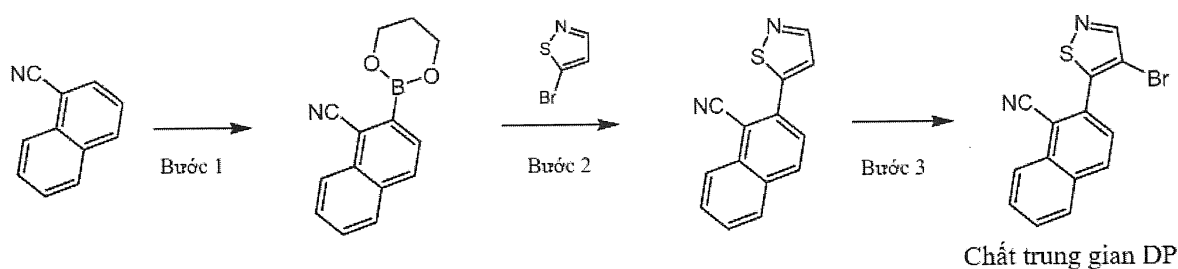
Bước 1: *n*-Butyllithi (2,5 M trong hexan, 959 μ L, 1,50 đương lượng) được thêm từng giọt trong 5 phút vào dung dịch của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (2,40 mmol, 407 μ L, 1,50 đương lượng) trong THF (3 mL) duy trì nhiệt độ tại 0°C. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được đông lạnh xuống -78°C và dung dịch của 5-clonaphtalen-1-cacbonitril (300 mg, 1,60 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (1,00 mL) được thêm từng giọt trong 10 phút. Dung dịch màu đen thu được duy trì tại -78°C trong 2 giờ. Dung dịch của iốt (609 mg, 2,40 mmol, 1,50 đương lượng) trong THF (3 mL) sau đó được thêm vào từng giọt trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được duy trì nhiệt độ tại -78°C trong 2 giờ sau đó được cho làm ấm đến 20°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (1 mL) và hỗn hợp thu được được pha loãng với etyl axetat (150 mL). Hỗn hợp được rửa liên tục với natri thiosulfat chứa nước bão hòa (3×150 mL), 1 M HCl (2×150 mL), và nước muối (1×150 mL). Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 5%) để tạo ra 5-clo-2-iot-1-naphthonitril (180 mg, 574 μ mol, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng. GCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,55$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H).

Bước 2: Hỗn hợp của 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (104 mg, 498 μ mol, 1,30 đương lượng), 5-clo-2-iot-1-naphthonitril (120 mg, 383 μ mol, 1,00 đương lượng), $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ (25 mg, 38 μ mol, 0,10 đương lượng) và natri cacbonat (81 mg, 766 μ mol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (3 mL) và nước (0,6 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 30%) để

tạo ra 5-clo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (90 mg, 336 μmol , hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 268,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,62$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 6,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Bước 3: Dung dịch của 5-clo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (170 mg, 635 μmol , 1,00 đương lượng) trong axetonitril (3 mL) được bổ sung thêm NBS (124 mg, 699 μmol , 1,10 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 35°C trong 2 giờ sau đó cô đặc để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 30%) để tạo ra 2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-clo-1-naphthonitril, Chất trung gian DO (130 mg, 375 μmol , hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 347,8$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,67$ (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DP



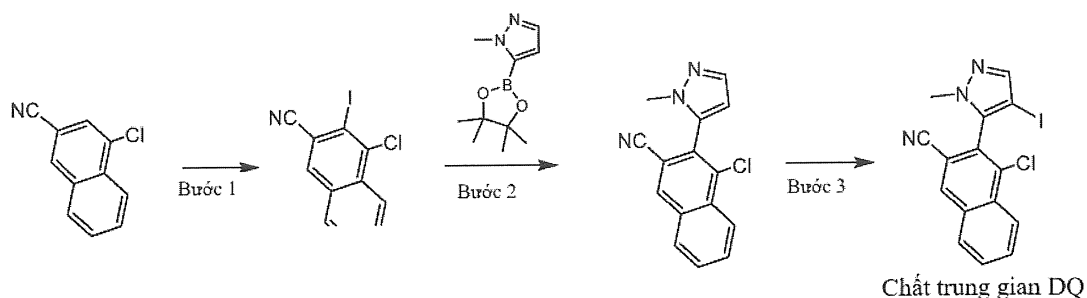
Bước 1: Dung dịch của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (553 mg, 3,92 mmol, 0,67 mL, 1,20 đương lượng) trong THF (7 mL) được bổ sung thêm n-butyl lithi (2,50 M, 1,57 mL, 1,20 đương lượng) tại -10°C dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, làm lạnh xuống -65°C và triisopropyl borat (859 mg, 4,57 mmol, 1,05 mL, 1,40 đương lượng) được thêm vào. Sau 5 phút, dung dịch của 1-naphthonitril (500 mg, 3,26 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (3 mL) được bổ sung thêm theo kiểu từng giọt và phản ứng sau đó được cho phép làm ấm từ từ đến 25°C và sau đó được khuấy trong 16 giờ. Sau thời gian này axit axetic (392 mg, 6,53 mmol, 0,37 mL, 2,00 đương lượng) được bổ sung thêm sau đó là bổ sung thêm propan-1,3-diol (994 mg, 13,1 mmol, 0,95 mL, 4,00 đương lượng) sau đó hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 1 giờ. Phản ứng sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (20 mL) và sau đó được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 2). Lốp hữu cơ

kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 2-(1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1-naphthonitril (600 mg, 2,53 mmol, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 4,30 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,17 (quin, J = 5,6 Hz, 2H).

Bước 2: Dung dịch của 5-bromisothiazol (150 mg, 0,915 mmol, 1,00 đương lượng) và 2-(1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-1-naphthonitril (217 mg, 0,915 mmol, 1,00 đương lượng) trong toluen (8 mL) và rượu etyl (0,8 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat chứa nước (2,00 M, 0,915 mL, 2,00 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (106 mg, 0,091 mmol, 0,10 đương lượng) tại 20°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 16 giờ, cô đặc đến khô và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-15%) để tạo ra 2-(isothiazol-5-yl)-1-naphthonitril (200 mg, 0,85 mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H).

Bước 3: Dung dịch của 2-(isothiazol-5-yl)-1-naphthonitril (100 mg, 0,42 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) được bổ sung thêm *N*-brom-succinimit (753 mg, 4,23 mmol, 10,0 đương lượng) tại 20°C và hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 48 giờ trong ống bịt kín. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và được rửa với nước (30 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã sau đó được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 30 mm $\times$ 10 μm ; pha động: [nước (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45% - 75%, 8 phút) để tạo ra 2-(4-bromisothiazol-5-yl)-1-naphthonitril (50 mg, 0,16 mmol, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,51 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN DQ

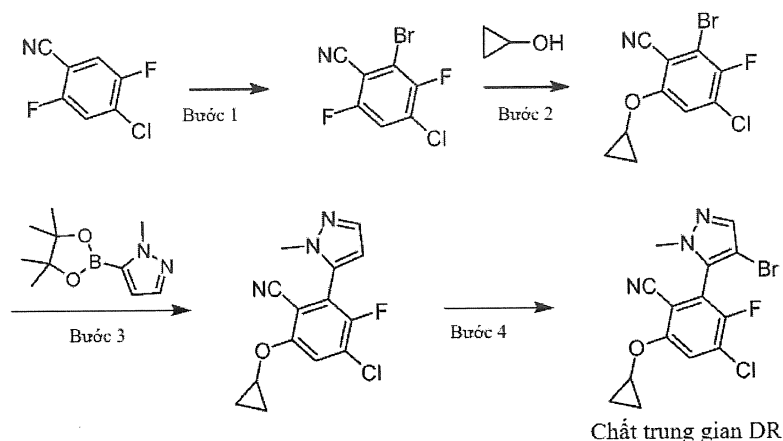


Bước 1: Dung dịch của LDA (2,00 M, 0,587 mL, 1,10 đương lượng) trong THF (10 mL) được bổ sung thêm dung dịch của 4-clo-2-naphthonitril (200 mg, 1,07 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (5 mL) theo kiểu từng giọt tại -78°C . Sau đó hỗn hợp được khuấy tại -78°C trong 1 giờ. Sau thời gian này dung dịch của iôt (285 mg, 1,12 mmol, 1,05 đương lượng) trong THF (2 mL) được thêm từng giọt tại -78°C . Hỗn hợp sau đó được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy tại 20°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (15 mL) và dung dịch natri hyposulfua bão hòa (10 mL $\times$ 3). Hỗn hợp sau đó được cô đặc với etyl axetat (20 mL $\times$ 2) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 0-5%) để tạo ra 4-clo-3-iot-2-naphthonitril (200 mg, 0,606 mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 1H), 7,77 (ddd, J = 1,2, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H).

Bước 2: Dung dịch của 4-clo-3-iot-2-naphthonitril (320 mg, 1,02 mmol, 1,00 đương lượng) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (319 mg, 1,53 mmol, 1,50 đương lượng) trong dioxan (30 mL) và nước (6 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (283 mg, 2,04 mmol, 2,00 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (75 mg, 0,102 mmol, 0,10 đương lượng) tại 25°C . Hỗn hợp được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 4). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (25 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký nhanh (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 0-5%) để tạo ra 4-clo-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-naphthonitril (50 mg, 0,178 mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 268,0/270,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,48 - 8,39 (m, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,78 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 6,52 - 6,43 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 3H).

Bước 3: Dung dịch của 4-clo-3-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-naphthonitril (100 mg, 0,374 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung thêm *N*-iotsuxinimit (504 mg, 2,24 mmol, 6,00 *đương lượng*) tại 25°C và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (2 mL) tại 0°C, và sau đó được chiết với etyl axetat (3 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (5 mL × 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã tạo thành được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 30%) để tạo ra 4-clo-3-(4-iot-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2-naphthonitril (50 mg, 0,121 mmol, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 393,9/395,9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DR



Bước 1: Hỗn hợp của 4-clo-2,5-diflo-benzonitril (2,00 g, 11,5 mmol, 1,00 *đương lượng*), *N*-bromsuxinimit (4,10 g, 23,1 mmol, 2,00 *đương lượng*), paladi axetat (259 mg, 1,15 mmol, 0,10 *đương lượng*) và axit p-toluen sulphonic (992 mg, 5,76 mmol, 0,50 *đương lượng*) trong dicloetan (50 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 75°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp lạnh được chiết với diclometan (50 mL × 3), được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 0-3%) để tạo ra 2-brom-4-clo-3,6-diflo-benzonitril (1,10 g, 4,36 mmol, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,38 - 7,31 (m, 1H).

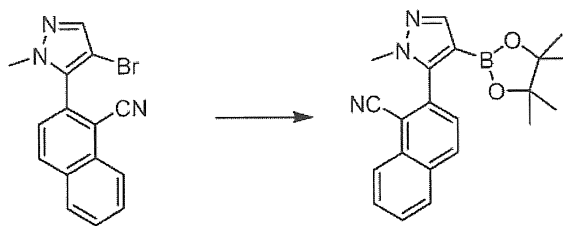
Bước 2: Hỗn hợp của 2-brom-4-clo-3,6-diflo-benzonitril (1,10 g, 4,36 mmol, 1,00 *đương lượng*), xyclopropanol (380 mg, 6,54 mmol, 1,50 *đương lượng*) và kali cacbonat (1,51 g, 10,9 mmol, 2,50 *đương lượng*) trong DMF (10 mL) được khử khí với nitơ sau

đó được khuấy tại 75°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 7%) để tạo ra 2-brom-4-clo-6-(xyclopropoxy)-3-flo-benzonitril (600 mg, 2,07 mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H).

Bước 3: Hỗn hợp của 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (1,29 g, 6,20 mmol, 3,00 đương lượng), 2-brom-4-clo-6-(xyclopropoxy)-3-flo-benzonitril (600 mg, 2,07 mmol, 1,00 đương lượng), natri bicacbonat chứa nước (694 mg, 8,26 mmol, 0,321 mL, 4,00 đương lượng), *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi-sắt (135 mg, 0,207 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (20 mL) và nước (4 mL) được khử khí với nitơ và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 5-20%) để tạo ra 4-clo-6-(xyclopropoxy)-3-flo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (180 mg, 0,524 mmol, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 292,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 0,96 - 0,92 (m, 4H).

Bước 4: Hỗn hợp của 4-clo-6-(xyclopropoxy)-3-flo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (180 mg, 0,617 mmol, 1,00 đương lượng) và *N*-bromsucinimit (220 mg, 1,23 mmol, 2,00 đương lượng) trong axetonitril (10 mL) được khuấy tại 40°C trong 2 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 20%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-4-clo-6-(xyclopropoxy)-3-flo-benzonitril (170 mg, 0,455 mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 371,8; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,80 (s, 4H), 0,97 - 0,94 (m, 4H).

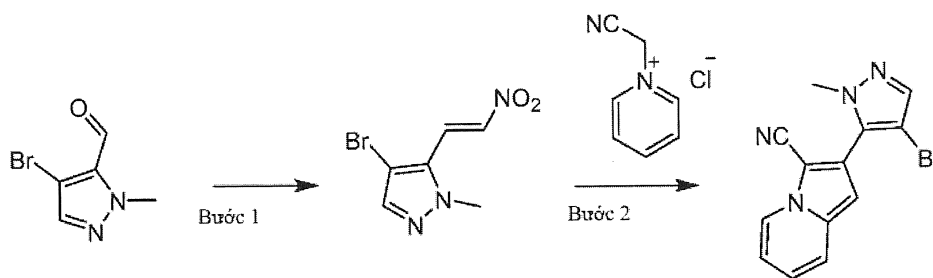
CHẤT TRUNG GIAN DS



Chất trung gian DC

Hỗn hợp của 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (150 mg, 0,48 mmol, 1,00 đương lượng), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (134 mg, 0,528 mmol, 1,10 đương lượng), kali axetat (141 mg, 1,44 mmol, 3,00 đương lượng) và *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi-sắt (31,3 mg, 0,048 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (3 mL) được khử khí với nitơ và sau đó được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 2-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (160 mg, thô) dưới dạng chất lỏng màu nâu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 360,2$.

CHẤT TRUNG GIAN DT



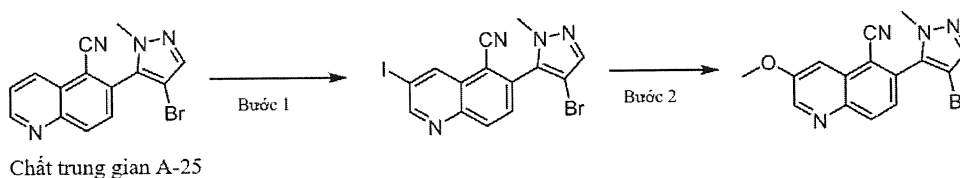
Chất trung gian DT

Bước 1: Dung dịch của 4-brom-2-metyl-pyrazol-3-cacbandehyt (1,00 g, 5,29 mmol, 1,00 đương lượng) và nitrometan (420 mg, 6,88 mmol, 0,37 mL, 1,30 đương lượng) trong metanol (10 mL) được bổ sung thêm dung dịch của natri hydroxit (466 mg, 11,6 mmol, 2,20 đương lượng) trong nước (1 mL) theo kiểu từng giọt tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy tại 0°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung thêm HCl (1,00 M, 5 mL), được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 4-brom-1-metyl-5-[(*E*)-2-nitrovinyl]pyrazol (627 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,10$ (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 13,6$

Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).

Bước 2: Huyền phù của 2-pyridin-1-ium-1-ylaxetonitril clorua (627 mg) và 4Å MS (1,00 g, 0,215 mmol) trong dicloetan (30 mL) được làm lạnh xuống 0°C sau đó 2,6-lutidin (1,45 g, 13,5 mmol, 1,57 mL, 5,00 đương lượng) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, 4-brom-1-metyl-5-[(*E*)-2-nitrovinyl]pyrazol (627 mg, 2,70 mmol, 1,00 đương lượng) được thêm vào, sau đó bổ sung thêm đồng axetat (736 mg, 4,05 mmol, 1,50 đương lượng). Hỗn hợp này sau đó được khuấy tại 0°C trong 15 phút sau đó được làm ấm đến 25°C và khuấy tại 25°C trong 5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (300 mL) và được chiết với EtOAc (100 mL × 3). Lốp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 10-20%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metylpyrazol-3-yl)indolizin-3-cacbonitril (380 mg, 1,26 mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M + 1]^+ = 301,0$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,34$ (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,96 (dt, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

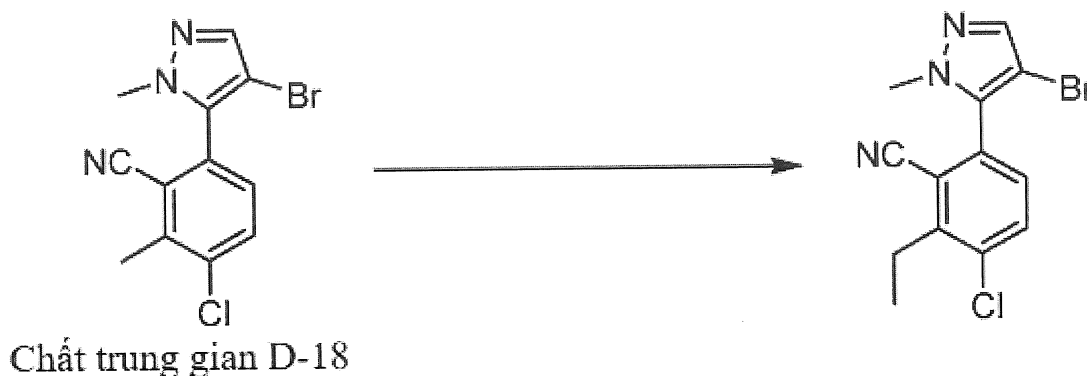
CHẤT TRUNG GIAN DU



Bước 1: Hỗn hợp của 6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)quinolin-5-cacbonitril, Chất trung gian A-25 (120 mg, 0,38 mmol, 1,00 đương lượng), *N*-iotsuxinimit (517 mg, 2,30 mmol, 6,00 đương lượng) trong axit axetic (5 mL) được khuấy tại 80°C trong 48 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và thêm vào phần bã dung dịch natri sulfua bão hòa (10 mL). Hỗn hợp sau đó được cô đặc với etyl axetat (5 mL) và pha hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 50%) để tạo ra 6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-iotquinolin-5-cacbonitril (38 mg, 0,086 mmol, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 441,1$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9,26$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,03 (dd, $J = 0,8, 2,0$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

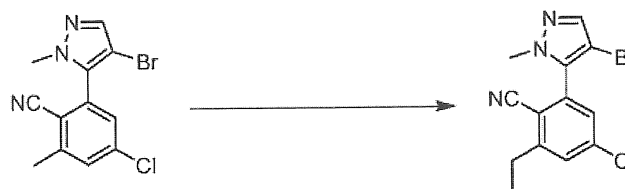
Bước 2: Hỗn hợp của 6-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-iodquinolin-5-cacbonitril (35 mg, 0,080 mmol, 1,00 đương lượng), natri metoxit (13 mg, 0,24 mmol, 3,00 đương lượng), đồng iodua (1,5 mg, 0,008 mmol, 0,10 đương lượng) trong metanol (1 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 105°C trong 16 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 50%) để tạo ra 6-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-metoxiquinolin-5-cacbonitril (12 mg, 0,035 mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 345,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,86 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DV



Hỗn hợp của 6-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-3-clo-2-metyl-benzonitril, Chất trung gian D-18 (400 mg, 1,29 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (5 mL) được bổ sung thêm lithi diisopropyl amin (2,00 M, 1,29 mL, 2,00 đương lượng) tại -78°C và khuấy tại -78°C trong 30 phút. Sau đó metyl iodua (5,15 mmol, 0,32 mL, 4,00 đương lượng) được thêm vào tại -78°C và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng dung dịch amoni clorua (10 mL) và được chiết với diclometan (20 mL × 3) và phân chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 20%) để tạo ra 6-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-3-clo-2-etyl-benzonitril (280 mg, 0,86 mmol, hiệu suất 67%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 326,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,14 - 3,11 (m, 2H), 1,35 - 1,32 (m, 3H).

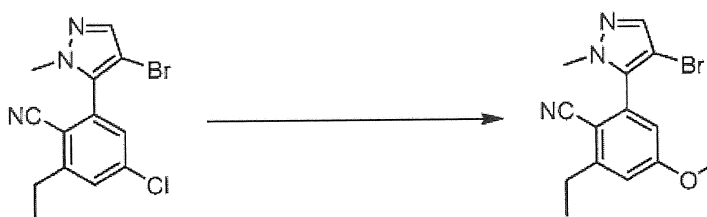
CHẤT TRUNG GIAN DW



Chất trung gian D-19

2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-6-etylbenzonitril được điều chế sử dụng phương pháp tương tự như để điều chế Chất trung gian DV sử dụng Chất trung gian D-19 thay cho Chất trung gian D-18 dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg, 0,074 mmol, 23%). LCMS $[M+1]^+ = 419,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,88$ (s, 1H), 8,38 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,83 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

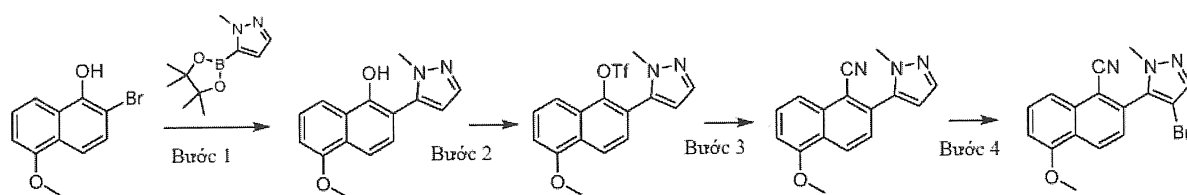
CHẤT TRUNG GIAN DX



Chất trung gian DW

Hỗn hợp của 2-(4-brom-2-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-clo-6-etylbenzonitril, chất trung gian DW (270 mg, 0,83 mmol, 1,00 đương lượng) trong metanol (2 mL) được bổ sung thêm natri metoxit (449 mg, 8,32 mmol, 10,0 đương lượng) trong một phần tại 20°C dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 2 giờ trong ống bịt kín và tạo ra dung dịch màu vàng. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bã được hấp thụ trong etyl axetat (10 mL) và nước (5 mL). Các lớp được phân tách, và pha chứa nước được chiết với etyl axetat (5 mL $\times$ 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phân bã. Phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-etyl-4-metoxi-benzonitril (220 mg, độ tinh sạch ~70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 321,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,58$ (s, 1H), 6,97 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,97 - 2,92 (m, 2H), 1,37 - 1,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DY



Bước 1: Hỗn hợp của 2-brom-5-metoxi-naphtalen-1-ol (2,60 g, 10,3 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (3,21 g, 15,4 mmol, 1,50 đương lượng), ditert-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi; sắt (670 mg, 1,03 mmol, 0,10 đương lượng) và natri cacbonat (2,18 g, 20,6 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (30 mL) và nước (6 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 100°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-100%) để tạo ra 5-metoxi-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-ol (720 mg, 2,83 mmol, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,57 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

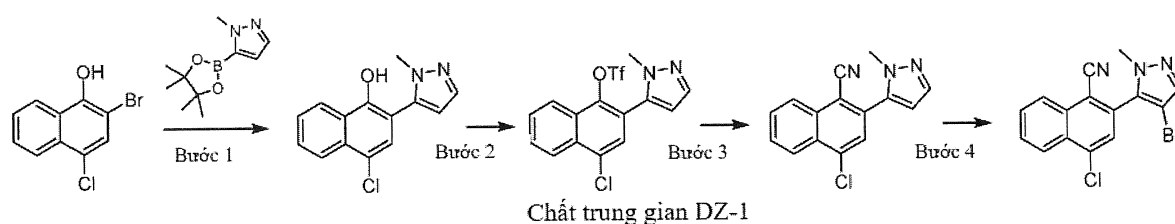
Bước 2: Dung dịch của 5-metoxi-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-ol (650 mg, 2,56 mmol, 1,00 đương lượng), sàng phân tử 4Å (1,00 g) và trietylamin (7,67 mmol, 1,07 mL, 3,00 đương lượng) trong diclometan (20 mL) được bổ sung thêm TiF_4 (3,83 mmol, 0,63 mL, 1,50 đương lượng) theo kiểu từng giọt tại -40°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại -40°C trong 0,5 giờ sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 0-15%) để tạo ra [5-metoxi-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-1-naphtyl] triflometansulfonat (341 mg, 0,79 mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 387,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,40 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Bước 3: Hỗn hợp của [5-metoxi-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-1-naphtyl] triflometansulfonat (290 mg, 0,67 mmol, 1,00 đương lượng), kẽm xyanua (0,81 mmol, 51,1 μL , 1,20 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (612 mg, 0,067 mmol, 0,10 đương lượng), DPPF (74 mg, 0,134 mmol, 0,20 đương lượng) và bột kẽm (4,4 mg, 0,067 mmol, 0,10 đương lượng)

lượng) trong DMF (10 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với ethyl axetat (100 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (200 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: ethyl axetat 10-50%) để tạo ra 5-metoxi-2-(2-methylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (156 mg, 0,59 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS $[M + 1]^+ = 264,1$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,59$ (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).

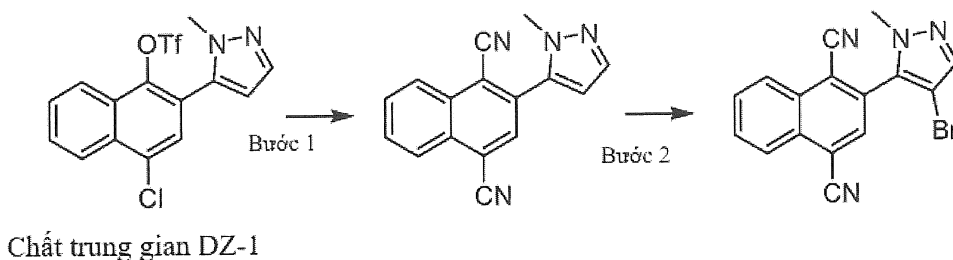
Bước 4: Dung dịch của 5-metoxi-2-(2-methylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (180 mg, 0,68 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong axetonitril (2 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsuccinimit (146 mg, 0,82 mmol, 1,20 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy tại 35°C trong 0,5 giờ sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: ethyl axetat 30%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-5-metoxi-naphtalen-1-cacbonitril (174 mg, 0,51 mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS $[M + 1]^+ = 342,0$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,64$ (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN DZ



Chất trung gian DZ, 2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-1-naphthonitril được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng (25 mg, 0,072 mmol, hiệu suất 2% trên 4 bước) bắt đầu từ 2-brom-4-clo-naphtalen-1-ol theo phương pháp được mô tả để điều chế Chất trung gian DX. LCMS $[M+1]^+ = 347,8$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) $\delta = 8,48 - 8,43$ (m, 1H), 8,42 - 8,38 (m, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H).

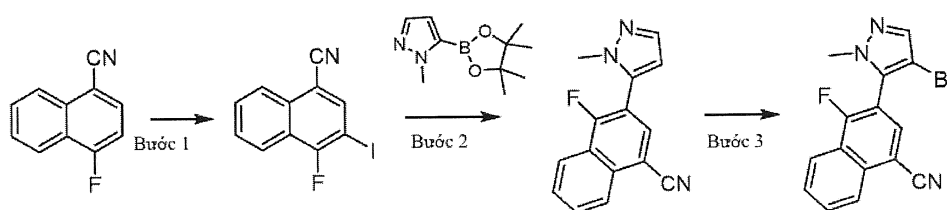
CHẤT TRUNG GIAN EA



Bước 1: Hỗn hợp của [4-clo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)-1-naphtyl] triflometansulfonat (38 mg, 0,097 mmol, 1,00 đương lượng), kẽm xyanua (22 mg, 190 μ mol, 12,4 μ L, 2,00 đương lượng), DPPF (5,4 mg, 9,7 μ mol, 0,10 đương lượng), bột kẽm (640 μ g, 9,7 μ mol, 0,10 đương lượng) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4,5 mg, 4,86 μ mol, 0,05 đương lượng) trong DMF (1,0 mL) được khử khí với nitơ sau đó được khuấy tại 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 20%) để tạo ra 2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1,4-dicacbonitril (30 mg, 93,4 μ mol, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 259,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,48 - 8,44$ (m, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,96 - 7,94 (m, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Bước 2: Hỗn hợp của 2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1,4-dicacbonitril (30 mg, 0,093 mmol, 1,00 đương lượng), *N*-bromosuccinimide (41 mg, 0,23 mmol, 2,00 đương lượng) trong axetonitril (2,0 mL) được khử khí nitơ sau đó được khuấy tại 35°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphtalen-1,4-dicacbonitril (25 mg, 0,067 mmol, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 339,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) $\delta = 8,52 - 8,41$ (m, 2H), 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,88 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN EB



Bước 1: Dung dịch của *n*-butyl lithi (2,50 M, 1,87 mL, 1,00 đương lượng) được thêm từng giọt trong 30 phút vào dung dịch của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (660 mg,

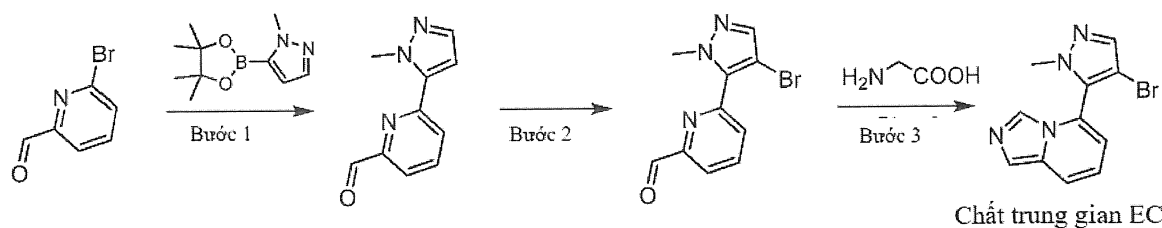
4,67 mmol, 0,79 mL, 1,00 đương lượng) trong THF (10 mL) tại 0 °C và hỗn hợp sau đó được làm lạnh xuống -78°C và dung dịch của 4-flonaphtalen-1-cacbonitril (0,80 g, 4,67 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (3 mL) được bổ sung thêm trong 15 phút. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại -78°C trong 2 giờ. Sau thời gian này dung dịch của iôt (1,19 g, 4,67 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (3 mL) được bổ sung thêm trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại -78°C trong 2 giờ, sau đó được cho làm ấm đến 25 °C và khuấy trong 12 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat (30 mL × 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với natri thiosulfat bão hòa (30 mL × 3), 1 M hydroclorua (30 mL × 3) và nước muối (50 mL) và làm khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc, và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit nhanh (etyl axetat: ete dầu mỏ 0-5%) để tạo ra 4-flo-3-iot-naphtalen-1-cacbonitril (1,00 g, 3,37 mmol, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 2H), 7,72 (dt, *J* = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H).

Bước 2: Dung dịch của 4-flo-3-iot-naphtalen-1-cacbonitril (900 mg, 3,03 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (1,58 g, 7,57 mmol, 2,50 đương lượng) và kali phosphat (1,29 g, 6,06 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được bổ sung thêm *ditert-butyl(xyclopentyl)phosphan*; diclopaladi-sắt (197 mg, 0,30 mmol, 0,10 đương lượng). Phản ứng được khuấy tại 80°C trong 18 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được phân tách thành nước (20 mL) và etyl axetat (10 mL), được chiết với etyl axetat (10 mL × 2) và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã sau đó được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit nhanh (gradient 0-25% etyl axetat: ete dầu mỏ) để tạo ra 4-flo-3-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (0,80 g, 2,87 mmol, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,33 - 8,25 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H).

Bước 3: Dung dịch của 4-flo-3-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (200 mg, 0,80 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung thêm 1-brompyrolidin-2,5-dion (212 mg, 1,19 mmol, 1,50 đương lượng) và phản ứng được khuấy tại 25°C trong 12 giờ. Phản ứng sau đó được cô đặc và phần bã được tinh sạch

bằng sắc ký gel silic dioxit nhanh (0-15% etyl axetat: ete dầu mỏ) để tạo ra 3-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-4-flo-naphtalen-1-cacbonitril (0,20 g, 0,61 mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS $[M+1]^+ = 332,1/300,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,32$ (dd, $J = 8,4, 13,1$ Hz, 2H), 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN EC

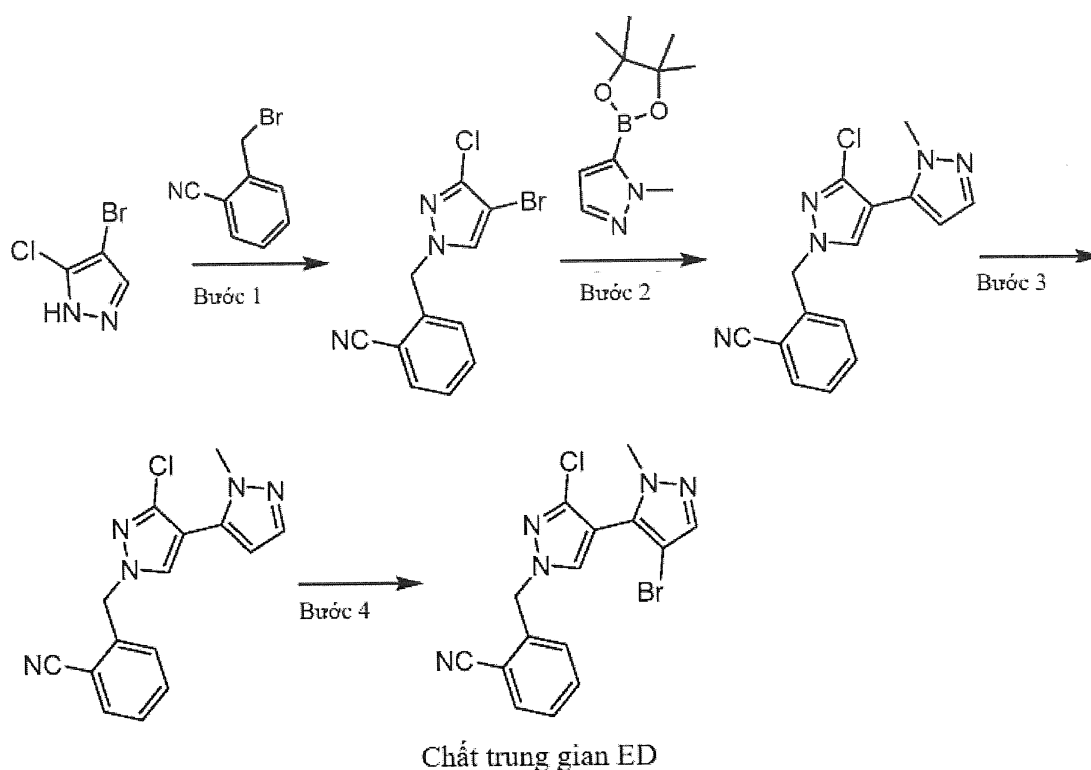


Bước 1: Dung dịch của 6-brompicolinaldehyt (1,00 g, 5,38 mmol, 1,00 đương lượng) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,12 g, 5,38 mmol, 1,00 đương lượng) trong dioxan (15 mL) và nước (3 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (1,49 g, 10,8 mmol, 2,00 đương lượng) và Pd(dppf)Cl_2 (393 mg, 0,538 mmol, 0,10 đương lượng) tại 20°C dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 80°C trong 6 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với diclometan ($50\text{ mL} \times 2$). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối ($15\text{ mL} \times 2$), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 25-50%) để tạo ra 6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)picolinaldehyt (800 mg, 4,27 mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,13$ (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 2H), 7,83 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,35 (s, 3H).

Bước 2: Dung dịch của 6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)picolinaldehyt (800 mg, 4,27 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (12 mL) được bổ sung thêm N-brom-succinimit (1,14 g, 6,41 mmol, 1,50 đương lượng) tại 20°C và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)picolinaldehyt (750 mg, 2,82 mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,13$ (s, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 4,15 (s, 3H).

Bước 3: Dung dịch của 6-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)picolinandehyt (250 mg, 0,94 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (3 mL) được bổ sung thêm axit 2-aminoaxetic (78 mg, 1,03 mmol, 1,10 đương lượng), iôt (238 mg, 0,940 mmol, 0,19 mL, 1,00 đương lượng), natri bicacbonat (158 mg, 1,88 mmol, 2,00 đương lượng) tại 20°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 60°C trong 6 giờ sau đó được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL × 2). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL × 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, etyl axetat) để tạo ra 5-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)imidazo[1,5-*a*]pyridin (35 mg, 0,126 mmol, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,77 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 6,4, 9,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN ED



Bước 1: Dung dịch của 4-brom-5-clo-1*H*-pyrazol (1,00 g, 5,51 mmol, 1,00 đương lượng) 2-(brommetyl)benzonitril (1,08 g, 5,51 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (20 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (914 mg, 6,61 mmol, 1,20 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 10 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau thời gian này phản ứng được dập tắt bằng nước (200 mL) và sau đó được chiết với etyl axetat (150 mL × 3). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (200, mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bã tạo thành được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂,

ete dầu mỏ: etyl axetat = 10: 1) để tạo ra 2-((4-brom-3-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl)benzonitril (1,00 g, 3,37 mmol, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 297,9$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,27$ (s, 1H), 7,89 (dd, $J=0,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 1H), 7,37 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,52 (s, 2H).

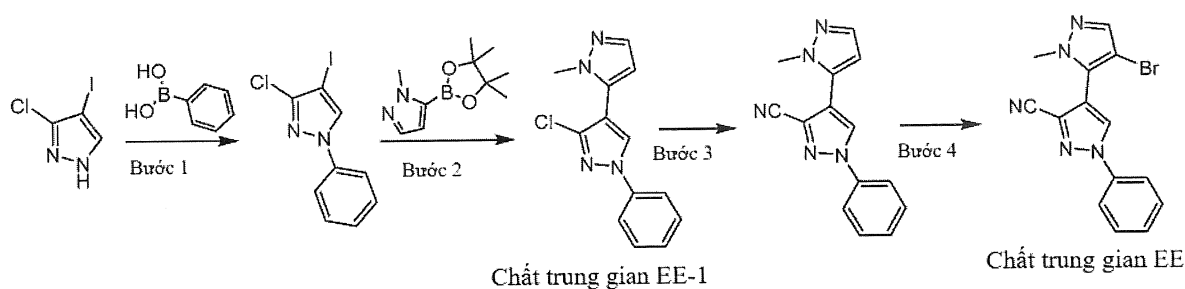
Bước 2: Dung dịch của 2-((4-brom-3-clo-1*H*-pyrazol-1-yl)metyl)benzonitril (400mg, 1,35 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrazol (561 mg, 2,70 mmol, 2,00 đương lượng) và natri bicacbonat (227 mg, 2,70 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (1 mL) được bổ sung thêm Pd(dppf)Cl₂ (99 mg, 0,135 mmol, 0,10 đương lượng) dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 10 giờ và sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách thêm nước (200 mL) sau đó được chiết với etyl axetat (150 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (200 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 30%) để tạo ra 2-((3'-clo-2-metyl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)metyl)benzonitril (200 mg, 0,672 mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 298,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,41$ (s, 1H), 7,91 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 6,42 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Bước 3: Dung dịch của 2-((3'-clo-2-metyl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)metyl)benzonitril (200 mg, 0,672 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (10 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsucinimit (132 mg, 0,739 mmol, 1,10 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 10 giờ dưới không khí chứa nhiều nito. Sau thời gian này phản ứng được dập tắt bằng nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat (40 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 5%) để tạo ra 2-((4-brom-3'-clo-2-metyl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)metyl)benzonitril (130 mg, 0,345 mmol, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 377,9$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,37$ (s, 1H), 7,92 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

Bước 4: Dung dịch của *tert*-butyl ((4-oxo-7-(4,4,5-trimetyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)metyl)cacbammat (256 mg, 0,637 mmol, 2,00 đương

lượng), 2-((4-brom-3'-clo-2-metyl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)metyl)benzonitril (120 mg, 0,319 mmol, 1,00 đương lượng), natri bicacbonat (54 mg, 0,637 mmol, 25 μ L, 2,00 đương lượng) trong nước (0,5 mL) và dioxan (5,0 mL) được bổ sung thêm Pd(dtbpf)Cl₂ (21 mg, 32 μ mol, 0,10 đương lượng) dưới không khí chứa nhiều nito và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 10 giờ. Phản ứng sau đó được dập tắt bằng nước (50 mL), được chiết với etyl axetat (40 mL $\times$ 3) và pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc trong chân không. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 15%) để tạo ra *tert*-butyl((7-(3'-clo-1'-(2-xyanobenzyl)-2-metyl-1'*H*,2*H*-[3,4'-bipyrazol]-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)cacbamat (115 mg, 0,201 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng dầu màu nâu đen. LCMS [M+1]⁺ = 571,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,48 (s, 1H), 11,94 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,36 (br d, *J*=5,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN EE



Bước 1: Hỗn hợp của axit phenylboronic (1,92 g, 15,8 mmol, 2,00 đương lượng) và 3-clo-4-iot-1*H*-pyrazol (1,80 g, 7,88 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (30 mL) được bổ sung thêm pyridin (1,86 g, 23,5 mmol, 1,90 mL, 2,99 đương lượng) và đồng axetat (1,72 g, 9,46 mmol, 1,20 đương lượng) trong một phần. Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 16 giờ, sau đó được lọc và cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit nhanh (0-5% etyl axetat: ete dầu mỏ) để tạo ra 3-clo-4-iot-1-phenylpyrazol (1,50 g, 4,93 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 305,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H).

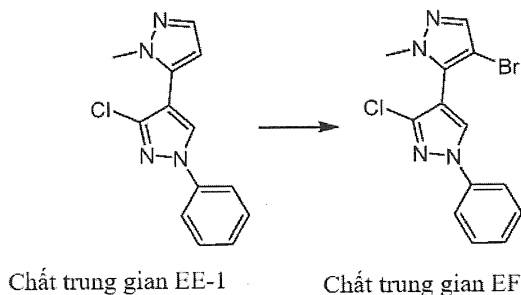
Bước 2: 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (1,23 g, 5,91 mmol, 1,50 đương lượng), 3-clo-4-iot-1-phenylpyrazol (1,20 g, 3,94 mmol, 1,00

đương lượng), kali phosphat (1,67 g, 7,88 mmol, 2,00 đương lượng) và ditert-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi-sắt (256 mg, 0,39 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (20 mL) và nước (4 mL) được khử khí và sau đó đun nóng đến 80°C trong 16 giờ dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc, và phần bã được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3), làm khô trên natri sulfat, cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-15%) để tạo ra 3-clo-4-(2-metylpyrazol-3-yl)-1-phenyl-pyrazol, Chất trung gian EE-1 (0,80 g, 3,09 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 258,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

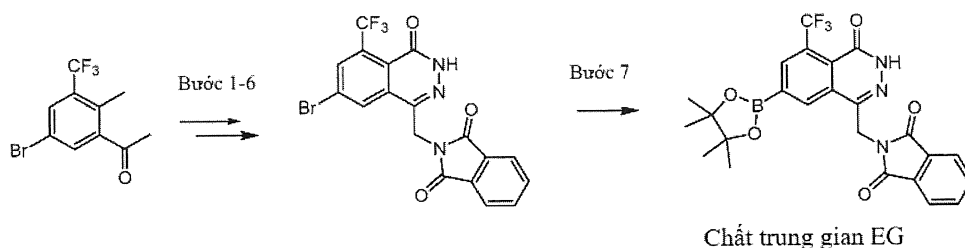
Bước 3: Hỗn hợp của 3-clo-4-(2-metylpyrazol-3-yl)-1-phenyl-pyrazol (210 mg, 0,811 mmol, 1,00 đương lượng), tetrakali-hexaxyanosắt(4-) trihydrat (1,03 g, 2,44 mmol, 3,00 đương lượng) và [2-(2-aminophenyl)phenyl]-metylsulfonyloxy-paladi-dixyclohexyl-[3,6-dimetoxy-2-(2,4,6-triisopropylphenyl)phenyl]phosphan (73,6 mg, 0,081 mmol, 0,10 đương lượng) trong dimetylxetamit (6 mL) và nước (3 mL) được đun nóng đến 100°C trong 16 giờ dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (15 mL), làm khô trên natri sulfat, được lọc, cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-15%) để tạo ra 4-(2-metylpyrazol-3-yl)-1-phenyl-pyrazol-3-cacbonitril (200 mg, 0,80 mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 249,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,09 (s, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Bước 4: Hỗn hợp của 4-(2-metylpyrazol-3-yl)-1-phenyl-pyrazol-3-cacbonitril (180 mg, 0,722 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsucxinimit (192 mg, 1,08 mmol, 1,50 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng natri sulfua bão hòa (15 mL), được chiết với etyl axetat (15 mL $\times$ 3), làm khô trên natri sulfat khan, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-20%) để tạo ra 4-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-1-phenyl-pyrazol-3-cacbonitril (220 mg, 0,67 mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 327,9$; ^1H NMR (500

CHẤT TRUNG GIAN EF



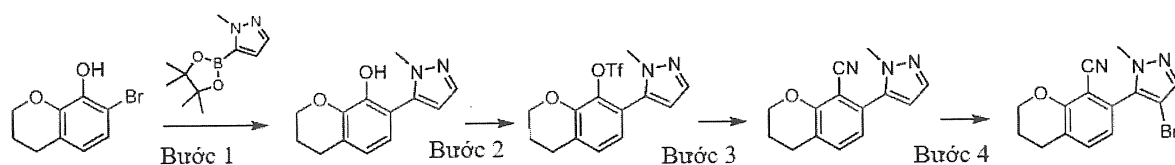
CHẤT TRUNG GIAN EG



-157-

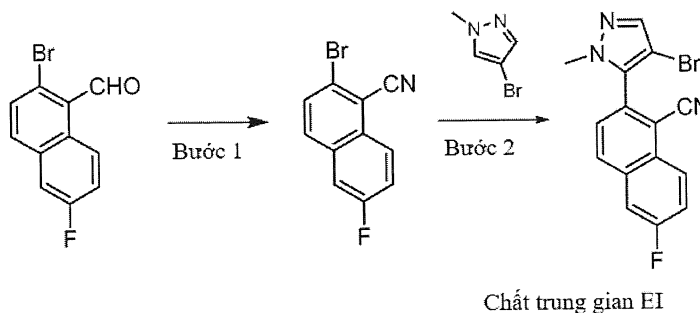
Bước 7: Hỗn hợp của 2-((7-brom-4-oxo-5-(triflometyl)-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (50 mg, 0,111 mmol, 1,00 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (34 mg, 0,133 mmol, 1,20 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,011 mmol, 0,10 đương lượng) và kali axetat (22 mg, 0,221 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (2 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra axit [4-[(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-8-(triflometyl)-2H-phtalazin-6-yl]boronic (46,0 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS [M-81]⁺ = 418,1.

CHẤT TRUNG GIAN EH



7-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)croman-8-cacbonitril, Chất trung gian EH được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 0,049 mmol, hiệu suất 84%) sử dụng quy trình 4 bước tương tự như được sử dụng để điều chế Chất trung gian DY nhưng bắt đầu bằng 7-bromcroman-8-ol. LCMS [M+1]⁺ = 413,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,40 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,35 (br t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 2,89 (br t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,05 - 2,00 (m, 2H).

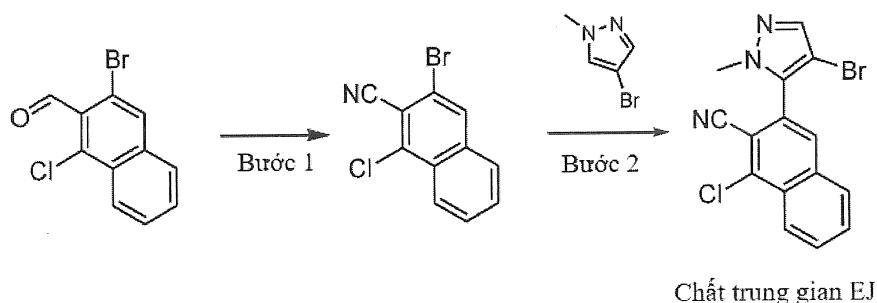
CHẤT TRUNG GIAN EI



2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-flo-1-naphthonitril, Chất trung gian EI được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (60 mg, 0,182 mmol, hiệu suất 31% trong 2 bước) theo quy trình tương tự như được mô tả để điều chế Chất trung gian DC bắt đầu từ 2-brom-6-flo-1-naphthandehyt. LCMS [M+1]⁺ = 329,8/331,8; ¹H NMR (400MHz,

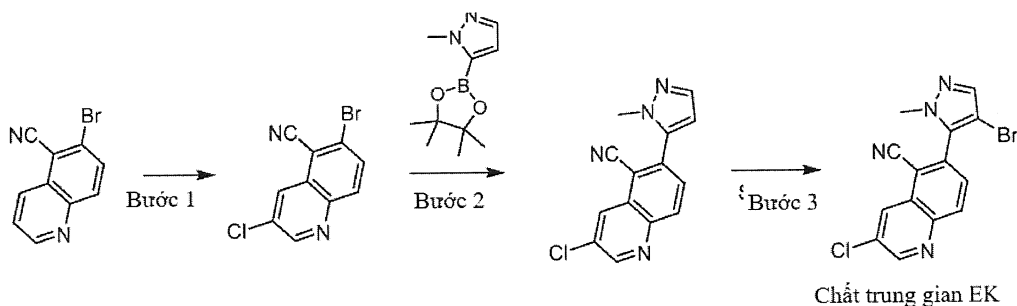
$\text{CCl}_3\text{-}d$) $\delta = 8,39$ (dd, $J = 5,2, 9,2$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN EJ



3-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-clo-2-naphthonitril, Chất trung gian EJ được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng (35 mg, 0,101 mmol, hiệu suất 18 % trong 2 bước) theo quy trình tương tự như được mô tả để điều chế chất trung gian DC bắt đầu từ 3-brom-1-clo-2-naphthandehyt. ^1H NMR (400MHz, $\text{CCl}_3\text{-}d$) $\delta = 10,60$ (s, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN EK

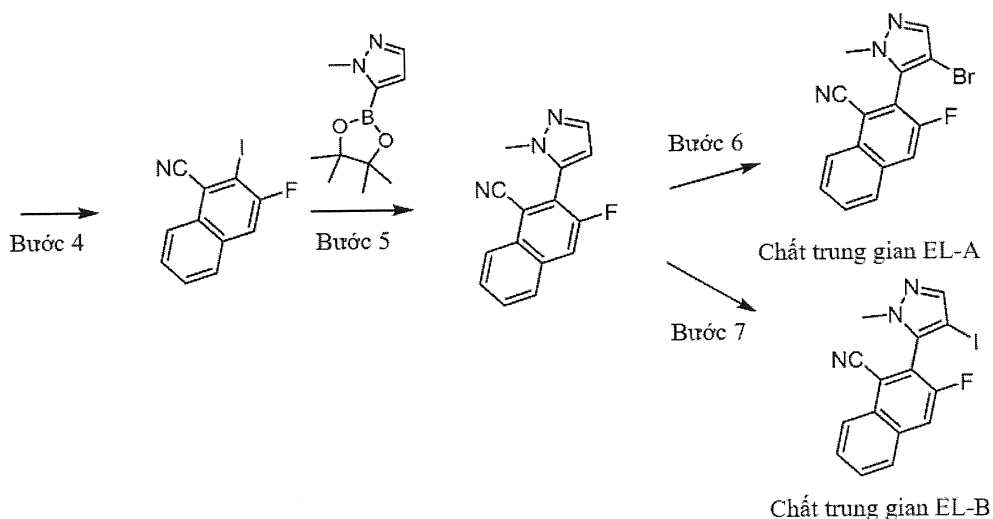


Bước 1: Dung dịch của 6-bromquinolin-5-cacbonitril (1,00 g, 4,29 mmol, 1,00 đương lượng) trong axit axetic (20 mL) được bổ sung thêm *N*-closucxinimit (5,73 g, 42,9 mmol, 10,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 135°C trong 24 giờ. pH của hỗn hợp phản ứng sau đó được điều chỉnh thành pH 7 bằng dung dịch chứa nước 2 *N* natri hydroxit (5 mL), được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với diclometan (30 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-15%) để tạo ra 6-brom-3-clo-quinolin-5-cacbonitril (512 mg, 1,91 mmol, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS $[\text{M} + 1]^+ = 269,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,94$ (s, 1H), 8,49 (dd, $J = 0,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

Bước 2: Hỗn hợp của 6-brom-3-clo-quinolin-5-cacbonitril (512 mg, 1,91 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (398 mg, 1,91 mmol, 1,00 đương lượng), *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi-sắt (125 mg, 0,19 mmol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (322 mg, 3,83 mmol, 0,15 mL, 2,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 80°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 30%) để tạo ra 3-clo-6-(2-metylpyrazol-3-yl)quinolin-5-cacbonitril (250 mg, 0,930 mmol, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M + 1]^+ = 269,1$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9,00$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Bước 3: Dung dịch của 3-clo-6-(2-metylpyrazol-3-yl)quinolin-5-cacbonitril (249 mg, 0,927 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsuccinimit (214 mg, 1,20 mmol, 1,30 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 35°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 10-15%) để tạo ra 6-(4-brom-2-metylpyrazol-3-yl)-3-clo-quinolin-5-cacbonitril (289 mg, 0,831 mmol, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M + 1]^+ = 349,0$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9,04$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 0,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,49 - 8,46 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN EL-A và EL-B



Bước 1: Dung dịch của 1,3-dibrom-2-clo-5-flo-benzen (61,0 g, 212 mmol, 1,00 đương lượng) và 1-metylpyrol (34,3 g, 423 mmol, 37,7 mL, 2,00 đương lượng) trong toluen (1500 mL) được bổ sung thêm từng giọt *n*-butyl lithi (2,50 M trong THF, 88,9 mL, 1,05 đương lượng) tại -30°C dưới khí nitơ. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại -30°C trong 0,5 giờ sau đó được cho làm ấm đến 25°C và khuấy trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (20 mL) và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được pha loãng với etyl axetat (1000 mL), được rửa với nước muối (1000 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 10-50%) để tạo ra 3-brom-5-flo-11-metyl-11-azatrixyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5,9-tetraen (30,0 g, 118 mmol, hiệu suất 56%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,10 - 6,65 (m, 4H), 4,83 - 4,44 (m, 2H), 2,31 - 2,09 (m, 3H).

Bước 2: Dung dịch của 3-brom-5-flo-11-metyl-11-azatrixyclo[6.2.1.0^{2,7}]undeca-2(7),3,5,9-tetraen (61,5 g, 242 mmol, 1,00 đương lượng) trong cloform (1300 mL) được bổ sung cẩn thận *m*-CPBA (98,2 g, 484 mmol, độ tinh sạch 85%, 2,00 đương lượng) trong nhiều phần duy trì nhiệt độ bên trong dưới 40°C. Sau 2 giờ, dung dịch màu nâu chuyển thành vàng và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 24 giờ nữa. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với diclometan (1000 mL) và được rửa với natri sulfua bão hòa (1500 mL × 2) sau đó là nước muối (1500 mL), sau đó làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 0-10%) để tạo ra 1-brom-3-flo-naphtalen (37,8 g, 168 mmol, hiệu suất 70 %) dưới dạng chất lỏng không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,25 - 8,18 (m, 1H), 7,75 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 1H).

Bước 3: Hỗn hợp của 1-brom-3-flo-naphtalen (34,8 g, 155 mmol, 1,00 đương lượng), Pd₂(dba)₃ (14,2g, 15,5 mmol, 0,10 đương lượng), kẽm xyanua (45,4 g, 387 mmol, 24,5 mL, 2,50 đương lượng), DPPF (17,1 g, 30,9 mmol, 0,20 đương lượng) và bột Zn (1,01 g, 15,5 mmol, 0,10 đương lượng) trong DMF (400 mL) được khử khí với nitơ và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 115°C trong 4 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc, được pha loãng với etyl axetat (1000 mL), được rửa với nước muối (1000 mL × 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 0-10%) để tạo ra 3-flonaphtalen-1-cacbonitril (21,5 g, 126 mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =

8,26 - 8,21 (m, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 4H).

Bước 4: *n*-butyl lithi (2,50 M trong hexan, 2,83 mL, 1,10 đương lượng) được thêm vào dung dịch của *N*-isopropylpropan-2-amin (845 mg, 8,35 mmol, 1,18 mL, 1,30 đương lượng) trong THF (15 mL) tại -70°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại -70°C trong 15 phút và sau đó 3-flonaphtalen-1-cacbonitril (1,10 g, 6,43 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (2 mL) được thêm vào hỗn hợp và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút tại -70°C. Dung dịch của iôt (2,12 g, 8,35 mmol, 1,30 đương lượng) trong THF (2,00 mL) sau đó được thêm vào hỗn hợp phản ứng tại -70°C và dung dịch được khuấy tại -70°C trong 30 phút nữa và sau đó hỗn hợp được làm ấm đến 25°C và khuấy tại 25°C trong 10 giờ. Sau thời gian này phản ứng được dập tắt bằng nước (100 mL), và được pha loãng với etyl axetat (250 mL), được rửa với natri thiosulfat bão hòa (100 mL × 2) và nước muối (250 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan được lọc, cô đặc và phần bã tạo thành được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 0-15%) để tạo ra 3-flo-2-iot-naphtalen-1-cacbonitril (1,70 g, 5,72 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,36 - 8,24 (m, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H).

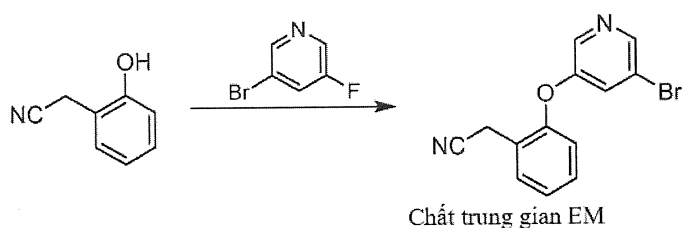
Bước 5: Hỗn hợp của 3-flo-2-iot-naphtalen-1-cacbonitril (800 mg, 2,69 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (1,23 g, 5,92 mmol, 2,20 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (176 mg, 0,269 mmol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (679 mg, 8,08 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 80°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 5-50%) để tạo ra 3-flo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (500 mg, 1,99 mmol, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 252,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

Bước 6: Dung dịch của 3-flo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (500 mg, 1,99 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (8 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsuccinimit (638 mg, 3,58 mmol, 1,80 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 10-50%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-

3-flo-naphtalen-1-cacbonitril (550 mg, 1,56 mmol, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 331,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,40 - 8,31$ (m, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

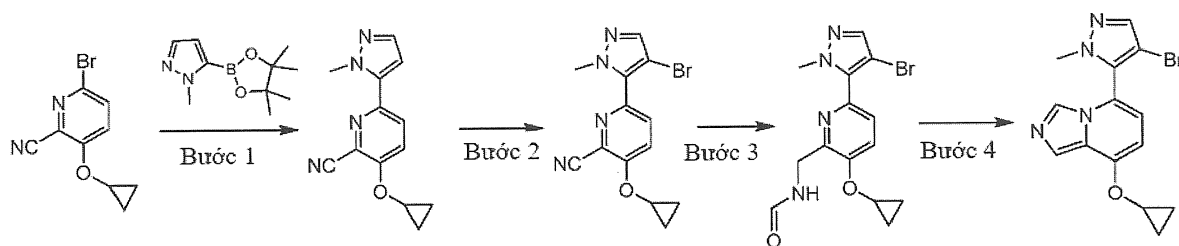
Bước 7: Dung dịch của 3-flo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (20,0 g, 79,6 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (300 mL) được bổ sung thêm *N*-iotsuxinimit (89,5 g, 398 mmol, 5,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bã được tán nhỏ với rượu metyl (100 mL) tại 25 °C trong 30 phút và hỗn hợp được lọc và được làm khô để tạo ra 3-flo-2-(4-iot-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (25,2 g, 66,8 mmol, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 378,0$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,35$ (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,98 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN EM



Hỗn hợp của 2-(2-hydroxyphenyl)axetonitril (182 mg, 1,36 mmol, 1,20 đương lượng), 3-brom-5-flo-pyridin (200 mg, 1,14 mmol, 1,00 đương lượng), kali cacbonat (393 mg, 2,84 mmol, 2,50 đương lượng) trong DMF (10 mL) được khuấy tại 75°C trong 3 giờ dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 15%) để tạo ra 2-[2-[(5-brom-3-pyridyl)oxy]phenyl]axetonitril (200 mg, 0,43 mmol, hiệu suất 38%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 289,0$.

CHẤT TRUNG GIAN EN



Bước 1: Dung dịch của 6-brom-3-xyclopropoxypicolinonitril (800 mg, 3,35 mmol, 1,00 đương lượng) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (732 mg, 3,51 mmol, 1,05 đương lượng) trong dioxan (20 mL) và nước (0,4 mL) được bổ sung thêm *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan-diclopaladi-sắt (218 mg, 0,335 mmol, 0,10 đương lượng) và natri cacbonat (709 mg, 6,69 mmol, 2,00 đương lượng) tại 25°C. Hỗn hợp được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (20 mL) và sau đó được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit nhanh (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 0-10%) để tạo ra 3-xyclopropoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)picolinonitril (750 mg, 2,97 mmol, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,77 (s, 2H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 0,98 - 0,92 (m, 4H).

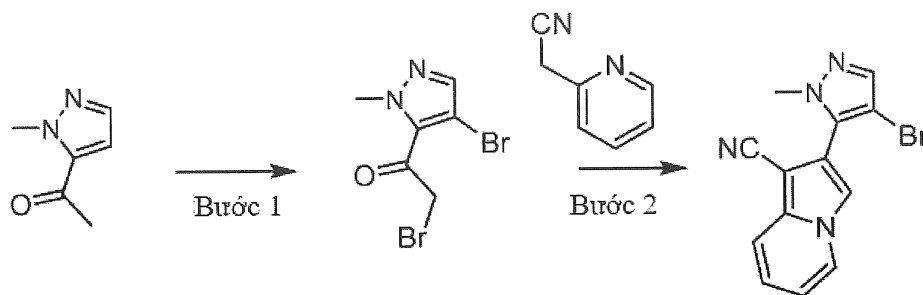
Bước 2: Dung dịch của 3-xyclopropoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)picolinonitril (650 mg, 2,71 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (20 mL) được bổ sung thêm *N*-bromsucxinimit (723 mg, 4,06 mmol, 1,50 đương lượng) tại 0°C và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (2 mL) và được chiết với etyl axetat (3 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat = 1: 1) để tạo ra 6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-xyclopropoxypicolinonitril (1,1 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1] = 318,9/320,9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 0,99 - 0,92 (m, 4H).

Bước 3: Dung dịch của 6-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-xyclopropoxypicolinonitril (300 mg, 0,94 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (20 mL)

được bổ sung thêm DIBAL-H (1,00 M, 5,64 mL, 6,00 *đương lượng*) tại 25°C và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Sau thời gian này phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung thêm dung dịch natri thiosulfat (20 mL). Hỗn hợp được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 1: 1) để tạo ra (6-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-xyclopropoxypyridin-2-yl) metanamin (160 mg, 0,495 mmol) dưới dạng chất rắn màu vàng. Hỗn hợp của (6-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-xyclopropoxypyridin-2-yl) metanamin (160 mg, 0,495 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong etyl fomat (3 mL) được khuấy tại 25°C trong 2 giờ sau đó là bổ sung thêm nước (2 mL). Hỗn hợp sau đó được cô đặc với etyl axetat (3 mL $\times$ 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 0-10%) để tạo ra N-((6-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-xyclopropoxypyridin-2-yl) metyl) fomamit (140 mg, 0,359 mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 351,0/353,0$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,36$ (s, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 4,62 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (tt, $J = 3,2, 5,6$ Hz, 1H), 0,92 - 0,85 (m, 4H).

Bước 4: Dung dịch của N-((6-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-xyclopropoxypyridin-2-yl) metyl) fomamit (140 mg, 0,359 mmol, 1,00 *đương lượng*) và diisopropyletylamin (104 mg, 0,80 mmol, 0,14 mL, 2,00 *đương lượng*) trong diclometan (8 mL) được bổ sung thêm Tf₂O (225 mg, 0,078 mmol, 0,13 mL, 2,00 *đương lượng*) tại -40°C sau đó được cho làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy tại 25°C trong 6 giờ. Sau thời gian này nước (2 mL) được bổ sung thêm và hỗn hợp được chiết với etyl axetat (3 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 0-10%) để tạo ra 5-(4-brom-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-8-xyclopropoxyimidazo[1,5-*a*]pyridin (110 mg, 0,314 mmol, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 332,9/334,9$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,72$ - 7,60 (m, 3H), 6,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 0,98 - 0,87 (m, 4H).

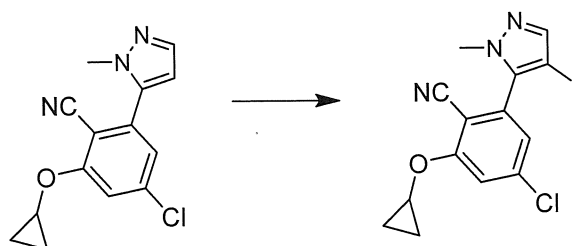
CHẤT TRUNG GIAN EO



Bước 1: Dung dịch của 1-(2-metylpyrazol-3-yl)etanon (400 mg, 3,22 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong THF (6 mL) được bổ sung thêm 1-brompyrolidin-2,5-dion (1,43 g, 8,06 mmol, 2,50 *đương lượng*) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 20%) để tạo ra 2-brom-1-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)etanon (800 mg, 2,84 mmol, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 282,9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,54 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,16 (s, 3H).

Bước 2: Dung dịch của 2-brom-1-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)etanon (400 mg, 1,42 mmol, 1,00 *đương lượng*) và 2-(2-pyridyl)axetonitril (335 mg, 2,84 mmol, 0,31 mL, 2,00 *đương lượng*) trong axetonitril (6 mL) được khuấy tại 70°C trong 11 giờ sau đó là bổ sung thêm triethylamin (431 mg, 4,26 mmol, 0,59 mL, 3,00 *đương lượng*) và khuấy tại 70°C trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 30%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)indolizin-1-cacbonitril (100 mg, 0,332 mmol, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 301,0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

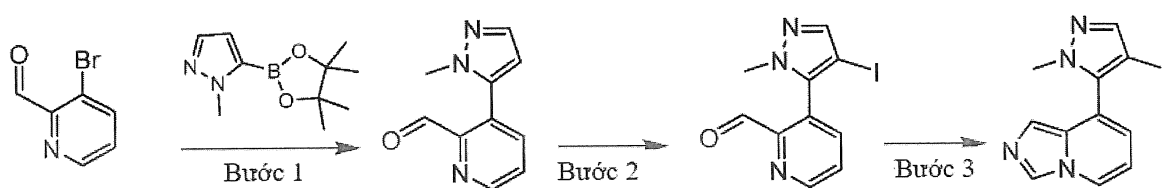
CHẤT TRUNG GIAN EP



Dung dịch của 4-clo-2-(xyclopropoxy)-6-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (150 mg, 0,55 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong axit axetic (1,0 mL) được bổ sung thêm *N*-iotsuxinimit (247 mg, 1,10 mmol, 2,00 *đương lượng*) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C

trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và được rửa với nước muối (30 mL $\times$ 3), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 20%) để tạo ra 4-clo-2-(xyclopropoxy)-6-(4-iot-2-metyl-pyrazol-3-yl)benzonitril (135 mg, 0,33 mmol, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 399,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,53$ (s, 1H), 7,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 0,99 - 0,76 (m, 4H).

CHẤT TRUNG GIAN EQ



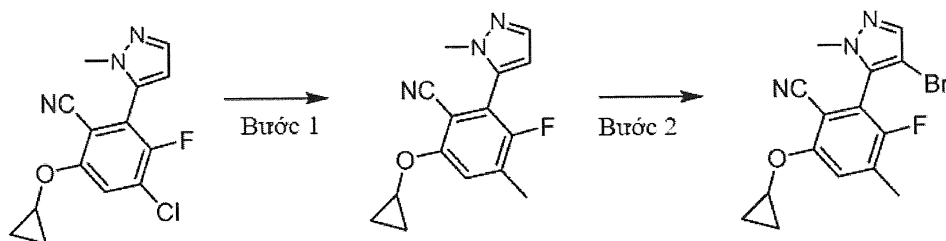
Bước 1: Hỗn hợp của 3-brompyridin-2-cacbandehyt (1,00 g, 5,38 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (1,12 g, 5,38 mmol, 1,00 đương lượng), natri bicacbonat (1,13 g, 13,4 mmol, 0,52 mL, 2,50 đương lượng) và triphenyl phosphin (141 mg, 0,54 mmol, 0,10 đương lượng) trong DMF (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nito 3 lần, sau đó paladi axetat (60 mg, 0,27 mmol, 0,05 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp và khuấy tại 80°C trong 16 giờ. Sau thời gian này dung dịch phản ứng được lọc, được đổ vào trong nước (2 mL) và được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (5 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 20-100%) để tạo ra 3-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-cacbandehyt (637 mg, 3,40 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 188,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,14 - 10,06$ (m, 1H), 8,93 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 6,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H).

Bước 2: Dung dịch của 3-(2-metylpyrazol-3-yl)pyridin-2-cacbandehyt (200 mg, 1,07 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (5 mL) được bổ sung thêm *N*-iotsuxinimit (480 mg, 2,14 mmol, 2,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (35 mL), được rửa với natri thiosulfat bão hòa (5 mL $\times$ 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân

bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 20-100%) để tạo ra 3-(4-iot-2-metyl-pyrazol-3-yl)pyridin-2-cacbandehyt (290 mg, 0,93 mmol, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 313,8$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,07$ (s, 1H), 8,97 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,68 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,69 (s, 3H).

Bước 3: Dung dịch của 3-(4-iot-2-metyl-pyrazol-3-yl)pyridin-2-cacbandehyt (290 mg, 0,93 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (5 mL) được bổ sung thêm axit 2-aminoaxetic (77 mg, 1,02 mmol, 1,10 đương lượng), iôt (235 mg, 0,93 mmol, 0,18 mL, 1,00 đương lượng) và natri bicacbonat (155 mg, 1,85 mmol, 2,00 đương lượng). Sau đó hỗn hợp sau đó được khuấy tại 60°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (35 mL), được rửa với dung dịch natri thiosulfat bão hòa ($2\text{ mL} \times 3$), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 20-100%) để tạo ra 8-(4-iot-2-metyl-pyrazol-3-yl)imidazo[1,5-a]pyridin (100 mg, 0,31 mmol, hiệu suất 33%) dưới dạng gồm màu vàng. LCMS $[\text{M}-1]^- = 324,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,24$ (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN ER

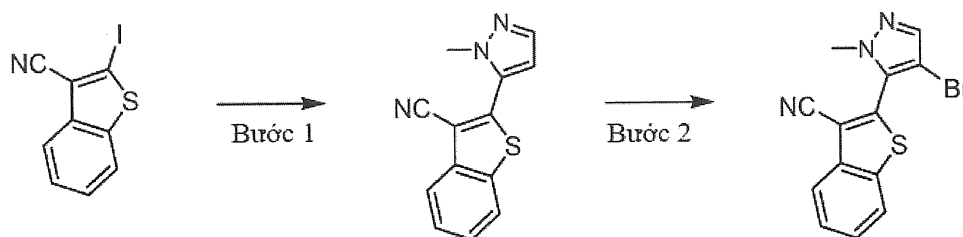


Bước 1: Hỗn hợp của 4-clo-6-(xyclopropoxy)-3-flo-2-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (200 mg, 0,69 mmol, 1,00 đương lượng), axit metylboronic (205 mg, 3,43 mmol, 5,00 đương lượng), *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan-diclopaladi-sắt (45 mg, 0,069 mmol, 0,10 đương lượng) và kali cacbonat (284 mg, 2,06 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (2 mL) được khử khí, được làm sạch bằng nitơ 3 lần và khuấy tại 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 6-(xyclopropoxy)-3-flo-4-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (35 mg, 0,10 mmol, hiệu suất 15%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 274,3$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,60$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,86 (td, $J = 2,8, 5,6$ Hz, 1H), 3,80 (s,

3H), 2,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 0,93 - 0,88 (m, 4H).

Bước 2: Hỗn hợp của 6-(xyclopropoxy)-3-flo-4-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (35 mg, 0,13 mmol, 1,00 đương lượng), *N*-bromsuccinimit (46 mg, 0,26 mmol, 2,00 đương lượng) trong axetonitril (3 mL) được khuấy tại 40°C trong 2 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-(xyclopropoxy)-3-flo-4-metyl-benzonitril (25 mg, 0,040 mmol, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 352,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,59$ (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,31 (br d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,44 (br s, 3H), 0,92 (br dd, $J = 3,2, 6,4$ Hz, 4H).

CHẤT TRUNG GIAN ES

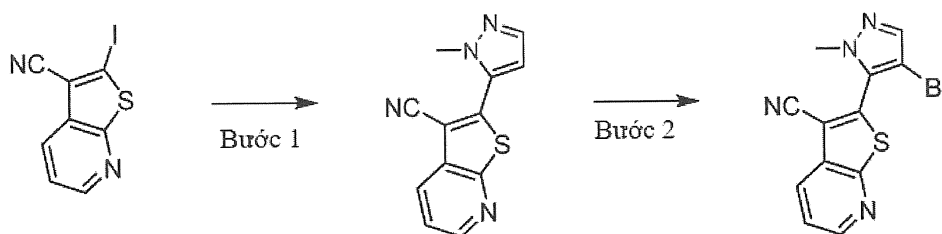


Bước 1: Hỗn hợp của 2-iotbenzothiophen-3-cacbonitril (280 mg, 0,98 mmol, 1,00 đương lượng), natri cacbonat (312 mg, 2,95 mmol, 3,00 đương lượng) và 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (409 mg, 1,96 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (4 mL) và nước (1 mL) được bổ sung thêm *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan-diclopaladi-sắt (64 mg, 0,098 mmol, 0,10 đương lượng) và natri cacbonat (312 mg, 2,95 mmol, 3,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này nước (5 mL) được thêm vào và hỗn hợp được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10%) để tạo ra 2-(2-metylpyrazol-3-yl)benzothiophen-3-cacbonitril (150 mg, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,94 - 7,89 (m, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Bước 2: Hỗn hợp của 2-(2-metylpyrazol-3-yl)benzothiophen-3-cacbonitril (150 mg, 0,63 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (2 mL) được bổ sung thêm *N*-

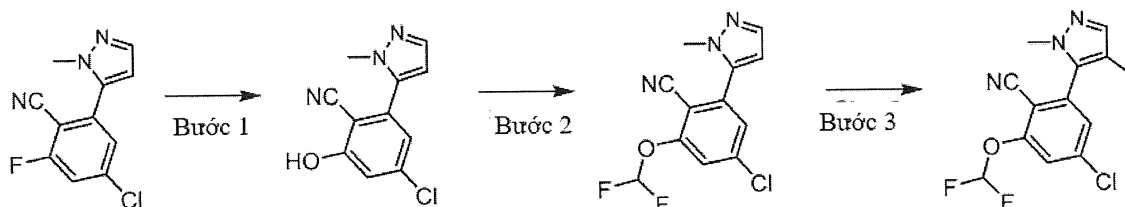
bromsucinimit (112 mg, 0,63 mmol, 1,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được thêm vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5 mL) và được chiết với etyl axetat (10 mL × 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (15 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 0-100%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)benzothiophen-3-cacbonitril (160 mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 319,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 3,98 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN ET



Chất trung gian ES, 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril, được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng (80,0 mg, 0,25 mmol, hiệu suất 22% trên 2 bước) từ thieno[2,3-b]pyridin-3-cacbonitril trong bước theo quy trình được mô tả trong Chất trung gian ER. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 320,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,78 (dd, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 4,4, 8,0$ Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN EU

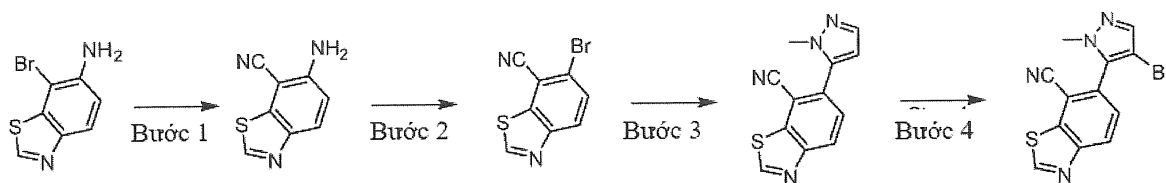


Bước 1: Dung dịch của 2-metylsulfonyletanol (569 mg, 4,58 mmol, 1,20 đương lượng) trong DMF (30 mL) được bổ sung thêm natri hydrua (183 mg, 4,58 mmol, độ tinh sạch 60,0%, 1,20 đương lượng) tại 0°C. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ 4-clo-2-flo-6-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (900 mg, 3,82 mmol, 1,00 đương lượng) trong DMF (5 mL) được thêm vào theo kiểu từng giọt tại 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C

trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL), được chiết với etyl axetat (100 mL $\times$ 3), pha chứa nước được điều chỉnh thành pH 1 bằng HCl (10 mL) và được chiết tiếp với etyl axetat (100 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để tạo ra 4-clo-2-hydroxy-6-(2-methylpyrazol-3-yl)benzonitril (455 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M]^+ = 234,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11,96$ (br s, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

Bước 2: Dung dịch của 4-clo-2-hydroxy-6-(2-methylpyrazol-3-yl)benzonitril (150 mg, 0,642 mmol, 1,00 đương lượng) và natri 2-clo-2,2-diflo-axetat (392 mg, 2,57 mmol, 4,00 đương lượng) trong DMF (2 mL) và nước (0,2 mL) được bổ sung thêm xesi cacbonat (314 mg, 0,96 mmol, 1,50 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng cách thêm nước (40 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 4-clo-2-(diflometoxy)-6-(2-methylpyrazol-3-yl) benzonitril (85 mg, 0,30 mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M]^+ = 284,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,72 - 7,71 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Bước 3: Dung dịch của 4-clo-2-(diflometoxy)-6-(2-methylpyrazol-3-yl) benzonitril (85 mg, 0,30 mmol, 1,00 đương lượng) trong axit axetic (2 mL) được bổ sung thêm *N*-iodua succinimit (135 mg, 0,60 mmol, 2,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 1 giờ sau đó hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung thêm nước (40 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (40 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 20%) để tạo ra 4-clo-2-(diflometoxy)-6-(4-iot-2-metyl-pyrazol-3-yl) benzonitril (90 mg, 0,22 mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M + H]^+ = 409,9$; ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD- d_4) δ (ppm) = 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,42 - 7,02 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).



Bước 1: Hỗn hợp của 7-brom-1,3-benzothiazol-6-amin (2,00 g, 8,73 mmol, 1,00 đương lượng), kẽm xyanua (1,54 g, 13,1 mmol, 1,50 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 mg, 0,87 mmol, 0,01 đương lượng), DPPF (97 mg, 0,175 mmol, 0,02 đương lượng) và bột kẽm (5,7 mg, 0,087 mmol, 0,01 đương lượng) trong DMF (20 mL) được khử khí, được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó được khuấy tại 140°C trong 16 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được chiết với etyl axetat 150 mL ($50\text{ mL} \times 3$) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bã tạo thành được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-25%) để tạo ra 6-amino-1,3-benzothiazol-7-cacbonitril (1,05 g, 4,66 mmol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 176,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 -d) $\delta = 8,79$ (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,69 (br s, 2H).

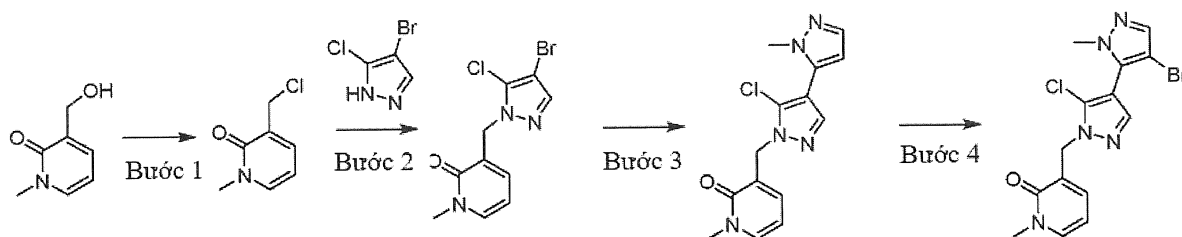
Bước 2: Hỗn hợp của 6-amino-1,3-benzothiazol-7-cacbonitril (500 mg, 2,85 mmol, 1,00 đương lượng), axit para-toluensulfonic (590 mg, 3,42 mmol, 1,20 đương lượng), *tert*-butyl nitrit (353 mg, 3,42 mmol, 407 μL , 1,20 đương lượng), tetrabutylamoni bromua (1,84 g, 5,71 mmol, 2,00 đương lượng) và đồng bromua (64 mg, 0,286 mmol, 0,10 đương lượng) trong axetonitril (15 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 25°C trong 6 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 10-25%) để tạo ra 6-brom-1,3-benzothiazol-7-cacbonitril (300 mg, 1,25 mmol, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 240,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,11$ (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Bước 3: Hỗn hợp của 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (261 mg, 1,25 mmol, 1,00 đương lượng), 6-brom-1,3-benzothiazol-7-cacbonitril (300 mg, 1,25 mmol, 1,00 đương lượng), *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi sắt (82 mg, 0,125 mmol, 0,10 đương lượng) và natri bicacbonat (316 mg, 3,76 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí với nitơ và sau đó được khuấy tại 80°C trong 3 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl

axetat 5-25%) để tạo ra 6-(2-methylpyrazol-3-yl)-1,3-benzothiazol-7-cacbonitril (280 mg, 0,89 mmol, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 241,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) $\delta = 9,21$ (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Bước 4: Hỗn hợp của 6-(2-methylpyrazol-3-yl)-1,3-benzothiazol-7-cacbonitril (140 mg, 0,58 mmol, 1,00 đương lượng), *N*-bromsuccinimit (207 mg, 1,17 mmol, 2,00 đương lượng) trong axetonitril (3 mL) được khuấy tại 40°C trong 2 giờ dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl 5-20%) để tạo ra 6-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-1,3-benzothiazol-7-cacbonitril (300 mg, 0,47 mmol, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 321,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) $\delta = 9,25$ (s, 1H), 8,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN EW



Bước 1: Dung dịch của 3-(hydroxymetyl)-1-methylpyridin-2(1H)-on (650 mg, 4,67 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (15 mL) được bổ sung thêm thionyl clorua (667 mg, 5,61 mmol, 407 μL , 1,20 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra 3-(clometyl)-1-methylpyridin-2-on (650 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng.

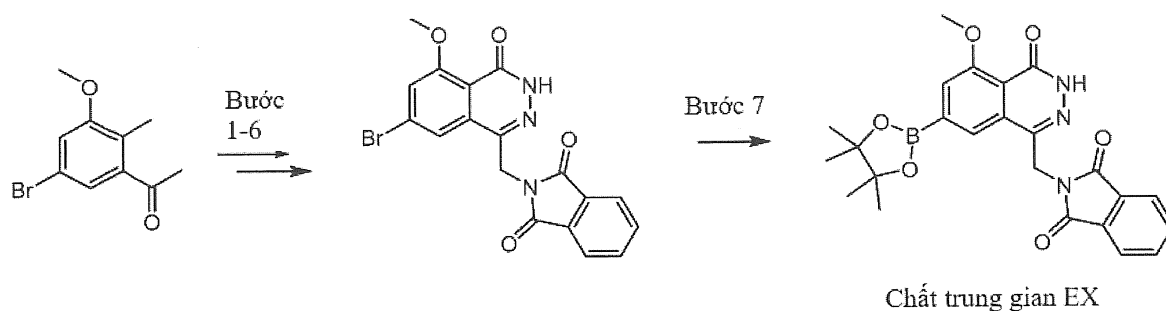
Bước 2: Dung dịch của 3-(clometyl)-1-methylpyridin-2-on (650 mg, 4,12 mmol, 1,00 đương lượng), 4-brom-5-clo-1H-pyrazol (747 mg, 4,12 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (20 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (683 mg, 4,94 mmol, 1,20 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 12 giờ. Phản ứng sau đó được dập tắt bằng nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat (50 mL $\times$ 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 5%) để tạo ra 3-[(4-brom-5-clo-pyrazol-1-yl)metyl]-1-methylpyridin-2-on

(270 mg, 0,89 mmol, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 304,0$.

Bước 3: Dung dịch của 3-[(4-brom-5-clo-pyrazol-1-yl)metyl]-1-metyl-pyridin-2-on (270 mg, 0,89 mmol, 1,00 đương lượng), 4-brom-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (512 mg, 1,78 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (1 mL) được bổ sung thêm Pd(dppf)Cl_2 (65 mg, 0,089 mmol, 0,10 đương lượng) và natri bicacbonat (150 mg, 1,78 mmol, 69 μL , 2,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng cách thêm nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat ($30\text{ mL} \times 3$). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Gemini-NX $80\text{ mm} \times 40\text{ mm} \times 3\text{ }\mu\text{m}$; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 5%-35%, 8 phút) để tạo ra 3-[[5-clo-4-(2-metylpyrazol-3-yl)pyrazol-1-yl]metyl]-1-metyl-pyridin-2-on (60,0 mg, 0,198 mmol, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS $[M+1]^+ = 304,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 8,24$ (s, 1H), 7,73 (d, $J = 2,0$, 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Bước 4: Dung dịch của 3-((5'-clo-2-metyl-1' H ,2' H -[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)metyl)-1-metylpyridin-2(1' H)-on (47,0 mg, 0,155 mmol, 1,00 đương lượng) trong axetonitril (1 mL) được bổ sung thêm N -bromsucinimit (26 mg, 0,147 mmol, 0,95 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung thêm nước (5 mL) và được chiết với etyl axetat ($5\text{ mL} \times 3$). Lóp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (5 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , diclometan: metanol 10%) để tạo ra 3-((4-brom-5'-clo-2-metyl-1' H ,2' H -[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)metyl)-1-metylpyridin-2(1' H)-on (45 mg, 0,118 mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 383,9$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 7,89$ (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 6,8$, 1,2 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 6,93 - 6,96 (m, 1 H), 6,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,47 (s, 3 H).

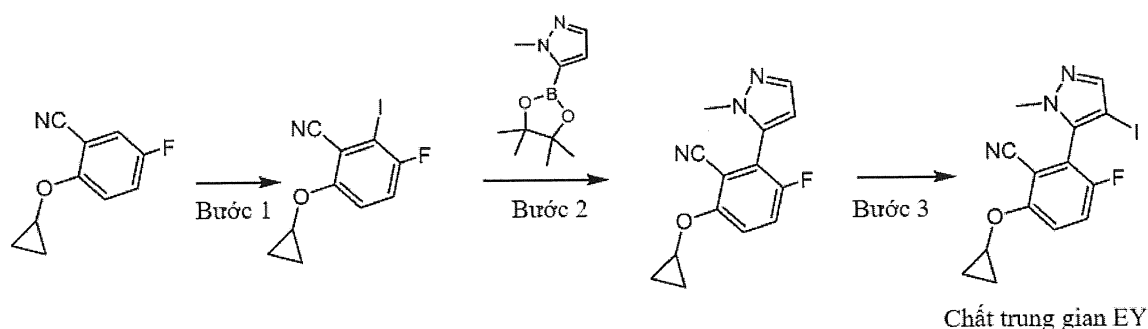
CHẤT TRUNG GIAN EX



Bước 1-6: 2-((7-brom-4-oxo-5-(metoxy)-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (4,22 g, 10,2 mmol, hiệu suất 8% trên 6 bước) bắt đầu từ 1-(5-brom-2-metyl-3-(metoxy)phenyl)etan-1-on theo quy trình tương tự được mô tả cho 6 bước đầu tiên của Chất trung gian DK. LCMS $[M+1]^+ = 414,0$.

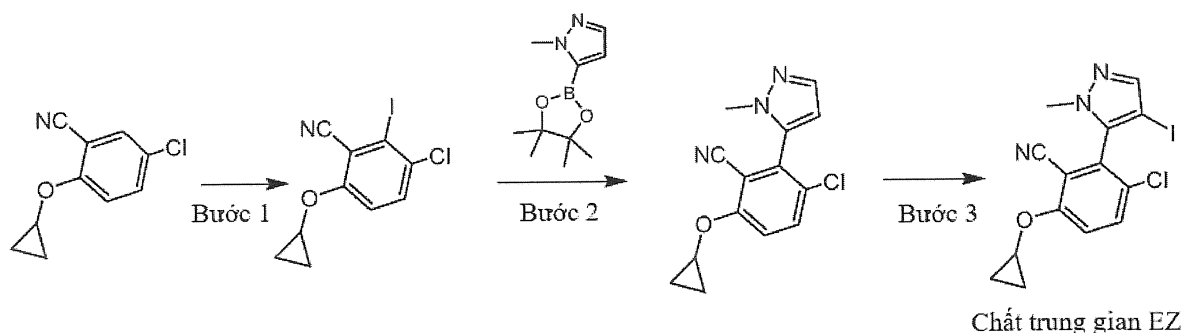
Bước 7: Hỗn hợp của 2-((7-brom-4-oxo-5-(metoxy)-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (4,22 g, 10,2 mmol, 1,0 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (3,88 g, 15,3 mmol, 1,5 đương lượng), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (745 mg, 1,02 mmol, 0,1 đương lượng) và kali axetat (3,00 g, 30,6 mmol, 3,0 đương lượng) trong dioxan (60 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc, và phần bã được tán nhỏ bằng metanol, được lọc và được làm khô để tạo ra Chất trung gian EX dưới dạng chất rắn màu xám (2,01 g, hiệu suất 43%). LCMS $[M+1]^+ = 380,1$ (axit boronic từ việc mất pinicol).

CHẤT TRUNG GIAN EY



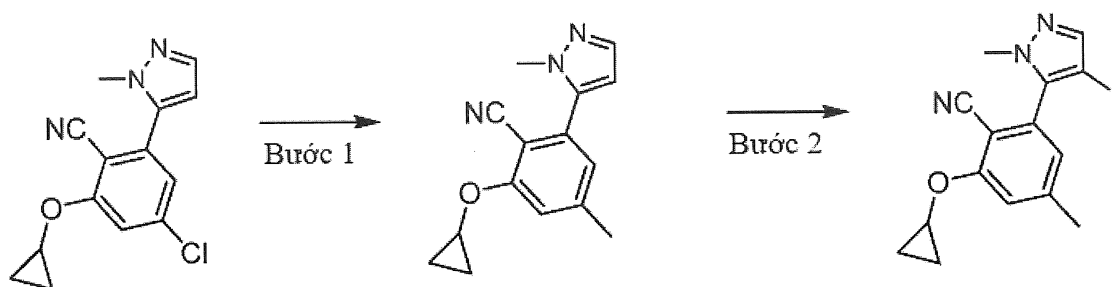
6-cyclopropoxy-3-fluoro-2-(4-iodo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril, chất trung gian EY, được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg, 0,30 mmol, 20% trong 3 bước) theo quy trình được mô tả để điều chế Chất trung gian DQ. LCMS $[M+1]^+ = 383,8$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,65$ (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,00 - 0,89 (m, 4H).

CHẤT TRUNG GIAN EZ



6-(xyclopropoxy)-3-clo-2-(4-iot-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril, chất trung gian EZ, được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng (160 mg, 0,40 mmol, 22% trong 3 bước) theo quy trình được mô tả để điều chế Chất trung gian DQ. LCMS $[M+1]^+ = 399,9$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,70$ (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,92 (td, $J = 2,8, 5,6$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 0,99 - 0,90 (m, 4H).

CHẤT TRUNG GIAN FA

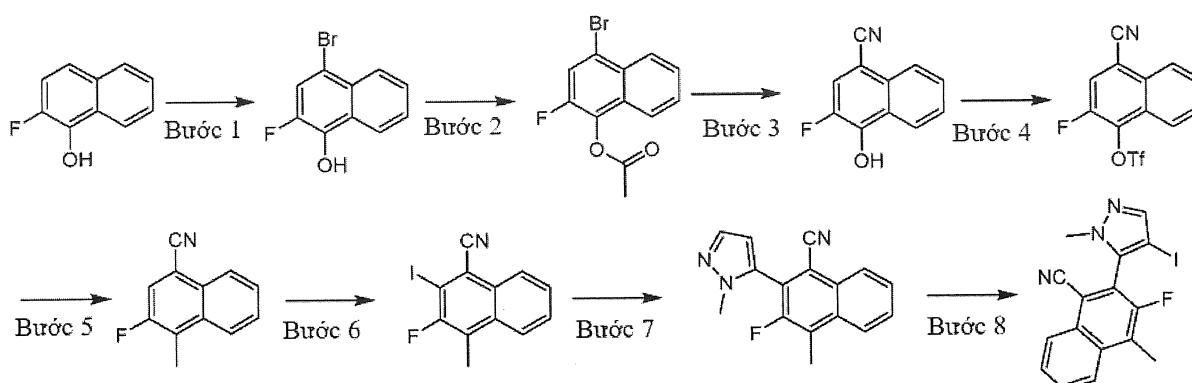


Bước 1: Dung dịch của 4-clo-2-xyclopropoxy-6-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (177 mg, 0,65 mmol, 1,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (268 mg, 1,94 mmol, 3,00 đương lượng), ditert-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi-sắt (42 mg, 0,064 mmol, 0,10 đương lượng) và axit metylboronic (194 mg, 3,23 mmol, 5,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 2 giờ sau đó được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat (50 mL $\times$ 3). Lốp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 25%) để tạo ra 2-(xyclopropoxy)-4-metyl-6-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (111 mg, 0,44 mmol, hiệu suất 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 254,1$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,98$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 2,91

(s, 3H), 1,36 - 1,31 (m, 4H).

Bước 2: Dung dịch của 2-(xyclopropoxy)-4-metyl-6-(2-metylpyrazol-3-yl)benzonitril (100 mg, 0,40 mmol, 1,00 đương lượng) trong axit axetic (2 mL) được bổ sung thêm *N*-iotsuxinimit (178 mg, 0,79 mmol, 2,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 1 giờ sau đó được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với ethyl axetat (20 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: ethyl axetat 25%) để tạo ra 2-(xyclopropoxy)-6-(4-iot-2-metyl-pyrazol-3-yl)-4-metyl-benzonitril (94 mg, 0,25 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 380,0$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,66 - 7,55$ (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,89 (tt, $J = 3,2, 6,0$ Hz, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,04 - 0,80 (m, 4H).

CHẤT TRUNG GIAN FB



Bước 1: Dung dịch của 2-flonaphtalen-1-ol (0,50 g, 3,08 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (8 mL) được bổ sung thêm NBS (521 mg, 2,93 mmol, 0,95 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại -50°C trong 0,25 giờ. Nước (10 mL) sau đó được thêm vào và pha hữu cơ đã phân tách được làm khô, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/ethyl axetat 1%) để tạo ra 4-brom-2-flo-naphtalen-1-ol (500 mg, 2,07 mmol, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8,27 - 8,21$ (m, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 5,68 (br d, $J = 4,0$ Hz, 1H).

Bước 2: Dung dịch của 4-brom-2-flo-naphtalen-1-ol (2,30 g, 9,54 mmol, 1,00 đương lượng), DIEA (21,0 mmol, 3,66 mL, 2,20 đương lượng) và DMAP (58 mg, 0,48 mmol, 0,05 đương lượng) trong diclometan (40 mL) tại 0°C được bổ sung thêm axetyl

clorua (19,1 mmol, 1,36 mL, 2,00 *đương lượng*) theo kiểu từng giọt. Hỗn hợp được khuấy tại 28°C trong 1 giờ trước khi hỗn hợp được cô đặc và phân bã tạo thành được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, pete/etyl axetat 1%) để tạo ra (4-brom-2-flo-1-naphtyl) axetat (2,50 g, 8,83 mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,26 - 8,18 (m, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

Bước 3: Hỗn hợp của (4-brom-2-flo-1-naphtyl) axetat (2,50 g, 8,83 mmol, 1,00 *đương lượng*), Pd₂(dba)₃ (809 mg, 0,88 mmol, 0,10 *đương lượng*), Zn(CN)₂ (9,71 mmol, 0,62 mL, 1,10 *đương lượng*), Zn (29 mg, 0,442 mmol, 0,05 *đương lượng*) và DPPF (979 mg, 1,77 mmol, 0,20 *đương lượng*) trong DMA (40 mL) được khử khí với nito 3 lần sau đó được khuấy tại 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với etyl axetat (100 mL), được lọc và dịch lọc được rửa với nước muối (50 mL $\times$ 3), được làm khô, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 2-10%) để tạo ra 3-flo-4-hydroxy-naphtalen-1-cacbonitril (980 mg, 5,24 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,36 - 8,27 (m, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 2H).

Bước 4: Dung dịch của 3-flo-4-hydroxy-naphtalen-1-cacbonitril (880 mg, 4,70 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong diclometan (20 mL) được bổ sung thêm trietylamin (9,40 mmol, 1,31 mL, 2,00 *đương lượng*) và Tf₂O (8,46 mmol, 1,40 mL, 1,80 *đương lượng*) tại 0°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 28°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc, và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 2%) để tạo ra (4-xyano-2-flo-1-naphtyl) triflometansulfonat (1,15 g, 3,60 mmol, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5: Hỗn hợp của (4-xyano-2-flo-1-naphtyl) triflometansulfonat (0,38 g, 1,19 mmol, 1,00 *đương lượng*), Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0,12 mmol, 0,10 *đương lượng*), AlMe₃ (2 M trong PhMe, 1,79 mL, 3,00 *đương lượng*) trong toluen (3,5 mL) được khử khí với nito 3 lần và khuấy tại 120°C trong 2 giờ. Sau thời gian này phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung thêm nước (5 mL) sau đó được pha loãng với etyl axetat (40 mL) và được lọc. Dịch lọc được rửa với nước (20 mL $\times$ 3), được làm khô, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 5%) để tạo ra hợp chất 3-flo-4-metyl-naphtalen-1-cacbonitril (90 mg, 0,49 μ mol, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 1H), 7,75 -

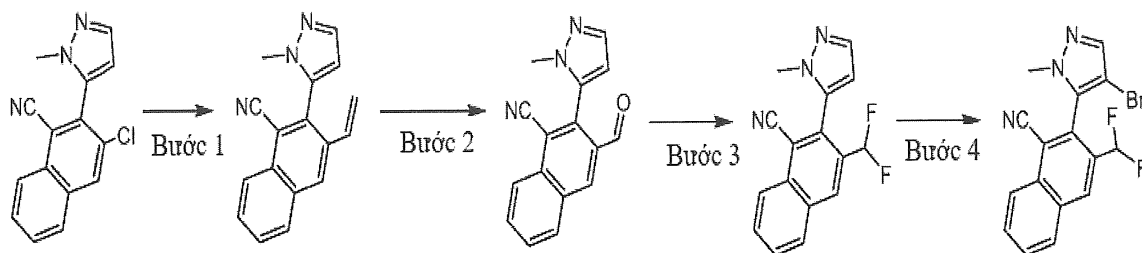
7,63 (m, 3H), 2,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

Bước 6: Dung dịch của *N*-isopropylpropan-2-amin (0,86 mmol, 0,12 mL, 2,00 đương lượng) trong THF (2 mL) được bổ sung thêm *n*-BuLi (2,5 M trong THF, 0,31 mL, 1,80 đương lượng) theo kiểu từng giọt tại -70°C . Hỗn hợp sau đó được khuấy tại -70°C trong 0,5 giờ, sau đó 3-flo-4-metyl-naphtalen-1-cacbonitril (80 mg, 0,43 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung thêm và khuấy trong 0,5 giờ nữa trước khi iôt (0,87 mmol, 0,17 mL, 2,00 đương lượng) được thêm vào. Sau khi hoàn tất việc thêm vào hỗn hợp được khuấy tại 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng cách bổ sung thêm nước (2 mL) và được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 2). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô và cô đặc để tạo ra 3-flo-2-iôt-4-metyl-naphtalen-1-cacbonitril (110 mg, 0,35 mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 7: Hỗn hợp của 3-flo-2-iôt-4-metyl-naphtalen-1-cacbonitril (110 mg, 0,35 mmol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (96 mg, 0,46 mmol, 1,30 đương lượng), [2-(2-aminophenyl)phenyl]paladi(1+)-bis(1-adamantyl)-butyl-phosphan-metansulfonat (26 mg, 0,035 mmol, 0,10 đương lượng), K_3PO_4 (1,50 M, 0,71 mL, 3,00 đương lượng) trong rượu *n*-butyl (2,8 mL) được khử khí với nitơ 3 lần sau đó được khuấy tại 60°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 3-flo-4-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (50 mg, 0,19 mmol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS $[\text{M}+1]^+ 266,1$.

Bước 8: Dung dịch của 3-flo-4-metyl-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (50 mg, 0,19 mmol, 1,00 đương lượng) trong axit axetic (2 mL) được bổ sung thêm NIS (127 mg, 0,57 mmol, 3,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 30°C trong 12 giờ. pH sau đó được điều chỉnh thành pH 7 bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước và sau đó được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3) và pha hữu cơ kết hợp được làm khô và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra hợp chất 3-flo-2-(4-iôt-2-metyl-pyrazol-3-yl)-4-metyl-naphtalen-1-cacbonitril (30 mg, 0,076 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS $[\text{M}+1]^+ 392,0$.

CHẤT TRUNG GIAN FC



Bước 1: Dung dịch của 3-clo-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril (200 mg, 0,747 mmol, 1,00 *đương lượng*), kali triflo(vinyl)borat (120 mg, 0,896 mmol, 1,20 *đương lượng*), xesi cacbonat (730 mg, 2,24 mmol, 3,00 *đương lượng*) và dixyclohexyl(2',6'-diisopropoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (34,9 mg, 0,074 mmol, 0,10 *đương lượng*) trong THF (2 mL) và nước (0,2 mL) được bổ sung thêm paladi(II) clorua (13,3 mg, 0,074 mmol, 0,10 *đương lượng*) dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy tại 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với nước (3 mL) và được chiết với etyl axetat (5 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (5 mL × 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 5-20%) để tạo ra 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-vinyl-1-naphthonitril (130 mg, 0,049 mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 260,2.

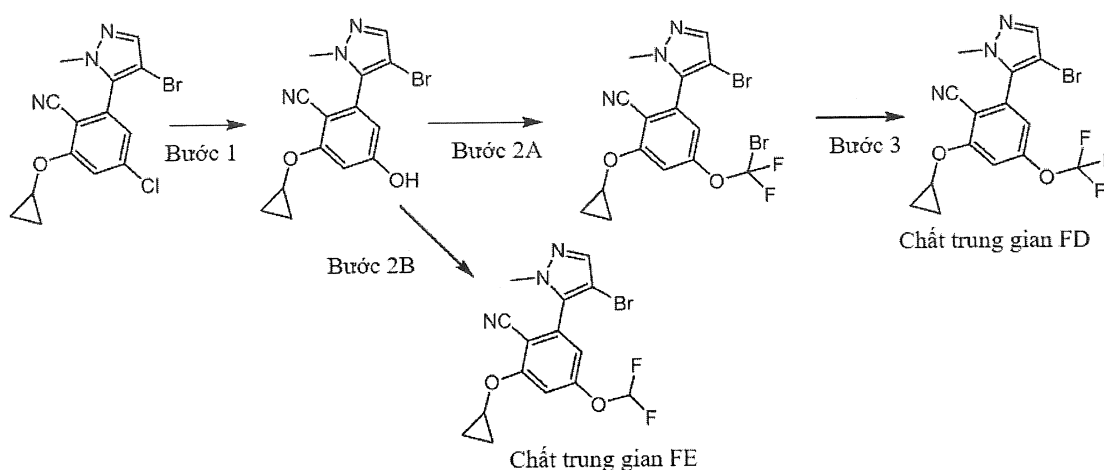
Bước 2: 2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-vinyl-1-naphthonitril (130 mg, 491 μmol, 1,00 *đương lượng*) được hòa tan trong diclometan (20 mL) và làm lạnh xuống -70°C. Ozon được sục vào trong dung dịch phản ứng cùng với khuấy trong 15 phút. Dimetylsulfan (8,46 g, 136 mmol, 10 mL, 277 *đương lượng*) sau đó được thêm vào và hỗn hợp được khuấy tại -70°C trong 15 phút. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 5-20%) để tạo ra 3-fomyl-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril (60 mg, 222 μmol, hiệu suất 45,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 262,2.

Bước 3: Dung dịch của 3-fomyl-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril (20 mg, 74,2 μmol, 1,00 *đương lượng*) và (bis-(2-metoxetyl)amino)sulfur triflorua (41 mg, 185 μmol, 41 μL, 2,50 *đương lượng*) trong diclometan (1,0 mL) được khuấy tại 25°C trong 6 giờ. Phản ứng sau đó được dập tắt bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa (2 mL) và được chiết với etyl axetat (5 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 mL × 3), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phần bã

được tinh sạch bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 3-(diflometyl)-2-(2-metylpyrazol-3-yl)naphthalen-1-cacbonitril (11,0 mg, 38,4 μmol , hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 284,2$.

Bước 4: Dung dịch của 3-(diflometyl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril (11 mg, 38 μmol , 1,00 đương lượng) trong diclometan (1,0 mL) được bổ sung thêm 1-brompyrolidin-2,5-dion (10 mg, 58 μmol , 1,50 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 20%) để tạo ra 2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(diflometyl)-1-naphthonitril (12 mg, 33 μmol , hiệu suất 86%) dưới dạng dầu không màu. LCMS $[M+1]^+ = 362,1$.

Chất trung gian FD và FE



Bước 1: Hỗn hợp của natri hydrua (51 mg, 1,28 mmol, độ tinh sạch 60%, 1,20 đương lượng) và 2-metylsulfonyletanol (158 mg, 1,28 mmol, 1,20 đương lượng) trong DMF (3 mL) tại 0°C dưới khí nitơ được khuấy tại 0°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch của 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-4-clo-6-(xyclopropoxy)benzonitril (375 mg, 1,06 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (2 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được dập tắt bằng nước (5 mL) và được chiết với etyl axetat ($3 \times 10 \text{ mL}$). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, cô đặc và được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/etyl axetat 10-30%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-(xyclopropoxy)-4-hydroxy-benzonitril (120 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng dầu không màu. LCMS $[M+1]^+ = 334,0$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 9,77 - 9,37$ (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 6,51

(d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,85 - 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 0,94 - 0,84 (m, 5H).

Bước 2A: Hỗn hợp của 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-(xyclopropoxy)-4-hydroxy-benzonitril (20 mg, 59 μ mol, 1,00 *đương lượng*) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung thêm natri hydrua (4,8 mg, 119 μ mol, độ tinh sạch 60%, 2,00 *đương lượng*) tại 0°C dưới khí nitơ và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 30 phút. Sau đó dibrom(diflo)metan (38 mg, 180 μ mol, 17 μ L, 3,00 *đương lượng*) được thêm vào hỗn hợp tại 0°C và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 1 giờ. Nước (3,00 mL) sau đó được thêm vào và hỗn hợp được chiết với etyl axetat (3×5 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc, cô đặc dưới chân không và phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: ete axetat 20%) để tạo ra 4-[brom(diflo)metoxy]-2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-(xyclopropoxy)benzonitril (10,0 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 463,9$

Bước 2B: Hỗn hợp của 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-(xyclopropoxy)-4-hydroxy-benzonitril (100 mg, 299 μ mol, 1,00 *đương lượng*) và natri 2-clo-2,2-diflo-axetat (114 mg, 748 μ mol, 2,50 *đương lượng*) trong DMF (1,0 mL) và nước (0,1 mL) được bổ sung thêm xesi cacbonat (146 mg, 449 μ mol, 1,50 *đương lượng*). Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng nước (5 mL) và được chiết với etyl axetat (3×10 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 0-30%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-(xyclopropoxy)-4-(diflometoxy)benzonitril (70 mg, hiệu suất 61%) dưới dạng dầu không màu. LCMS $[M+1]^+ = 386,0$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,57$ (s, 1H), 7,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,87 - 6,43 (m, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 0,99 - 0,90 (m, 4H)

Bước 3: Hỗn hợp của 4-[brom(diflo)metoxy]-2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-(xyclopropoxy)benzonitril (100 mg, 216 μ mol, 1,00 *đương lượng*) và bạc tetraflorurat (273 mg, 1,40 mmol, 6,50 *đương lượng*) trong DCE (2, mL) được khuấy tại 65°C trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (5 mL) và được chiết với etyl axetat (3×10 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô với natri sulfat khan, được lọc, cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký nhanh pha đảo (điều kiện FA 0,1%) để tạo ra 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-(xyclopropoxy)-4-(triflometoxy)benzonitril (55 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn

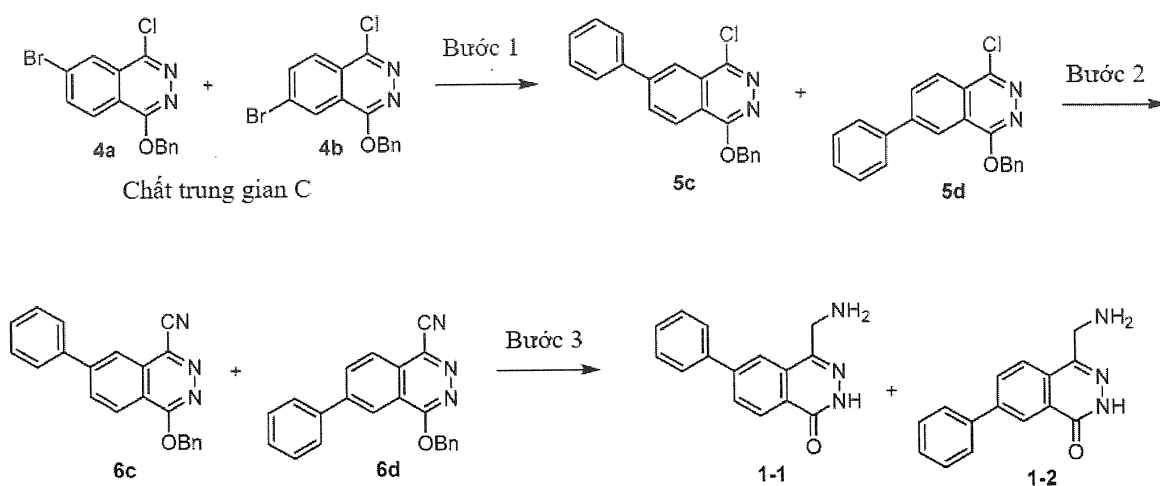
màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 402,1$.

Theo một khía cạnh trong sáng chế, được đề xuất trong bản mô tả này là chất trung gian được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (I), công thức (I-A), công thức (I-B), công thức (I-C) và công thức (1-D). Theo một phương án, chất trung gian bao gồm Chất trung gian A-1 đến FE.

Các ví dụ sau đây được dự tính để minh họa tiếp các phương án nhất định của sáng chế và không được dự tính để giới hạn phạm vi của sáng chế.

PHƯƠNG PHÁP PHẢN ỨNG CHUNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ TRONG VÍ DỤ 1-1 ĐẾN 1-8

VÍ DỤ 1-1 và 1-2



BƯỚC 1: Hỗn hợp của Chất trung gian C, hỗn hợp 1:1 của **4c** và **4d** (587 mg, 1,68 mmol, 1,00 đương lượng), este của axit phenylboronic pinacol, Pd(dppf)Cl_2 (168 μmol , 0,10 đương lượng) và natri cacbonat (3,36 mmol, 2,00 đương lượng) trong DMF (10 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần và khuấy tại 100°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat (50 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 5: 1) để tạo ra hỗn hợp 1:1 của 4-(benzyloxy)-1-clo-7-phenylphtalazin **5c** và **5d** 4-benzyloxy-1-clo-6-phenylphtalazin (355 mg, 818 μmol , hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

BƯỚC 2: Hỗn hợp 1:1 của 4-(benzyloxy)-1-clo-6-phenylphtalazin **5c** và 4-(benzyloxy)-1-clo-7-phenylphtalazin **5d** (350 mg, 806 μmol , 1,00 đương lượng) trong

DMF (10 mL) được bổ sung thêm kẽm xyanua (1,21 mmol, 1,50 đương lượng), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (80,6 μ mol, 0,10 đương lượng), Pd₂(dba)₃ (40,3 μ mol, 0,05 đương lượng) và bột kẽm (80,6 μ mol, 0,10 đương lượng). Hỗn hợp được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần và khuấy tại 100°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat (50 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để thu được phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 10: 1 đến 3: 1) để tạo ra hỗn hợp 1:1 của 4-(benzyloxy)-7-phenylphtalazin-1-cacbonitril **6c** và 4-benzyloxy-6-phenyl-phtalazin-1-cacbonitril **6d** (158 mg, 468 μ mol, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Hỗn hợp 1:1 của 4-(benzyloxy)-7-phenylphtalazin-1-cacbonitril **6c** và 4-(benzyloxy)-6,6-phenylphtalazin-1-cacbonitril **6d** (100 mg, 296 μ mol, 1,00 đương lượng) được bổ sung thêm axit clohydric (6,00 M, 10,1 đương lượng) và rượu metyl (3,00 mL) sau đó là paladi trên cacbon hoạt tính (29,6 μ mol, 10% theo khối lượng) dưới khí nitơ. Huyền phù được khử khí dưới chân không và được làm sạch bằng hydro một vài lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy dưới không khí chứa nhiều hydro ((50 psi) (344,74 Kpa)) tại 40°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; pha động: [nước (0,1%TFA)-ACN]; B%: 2%-25%, 10 phút) sau đó là phân tách đồng phân vị trí bằng SFC (cột: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m); pha động: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 60%-60%, 40 phút] để tạo ra hợp chất mong muốn 4-(aminometyl)-6-phenyl-phtalazin-1-ol, Ví dụ **1-1** (13,7 mg, 53,6 μ mol, hiệu suất 26%) LCMS [M+1] = 252,2; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 2H), 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 4,22 (s, 2H). LCMS [M+1]: 252,2 và 4-(aminometyl)-7-phenyl-phtalazin-1-ol, Ví dụ **1-2** (23,6 mg, 91,8 μ mol, hiệu suất 46%) LCMS [M+1]: 252,3; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 4,61 (s, 2H).

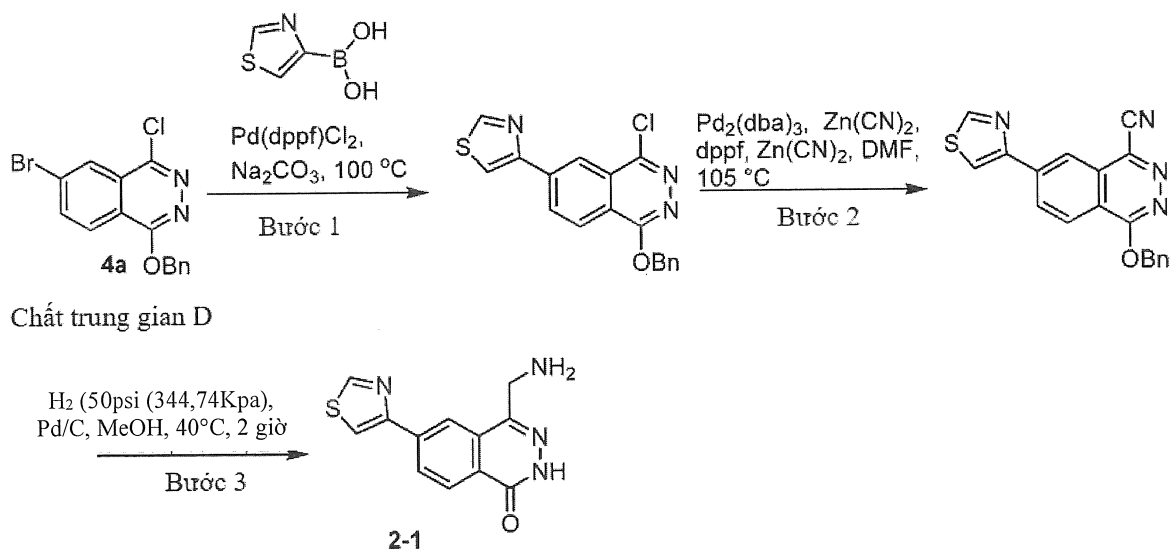
Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, quy trình tổng hợp trong Ví dụ **1-1** & **1-2** và sử dụng chất trung gian được mô tả ở đây, Ví dụ **1-3** đến **1-8** được điều chế như được trình bày trong Bảng 1:

Bảng 1

Ví dụ	Cấu trúc	Tên và đặc tính của hợp chất
1-3		4-(aminometyl)-6-(pyridin-2-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 253,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,76 - 8,72 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 - 8,43 (m, 2H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 8,00 (dt, $J=2,0, 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J=0,8, 5,2, 7,6$ Hz, 1H), 4,29 (br s, 2H)
1-4		4-(aminometyl)-7-(pyridin-2-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 253,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,96 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,74 - 8,70 (m, 1H), 8,60 (dd, $J=2,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 2H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,46 (ddd, $J=1,2, 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H).
1-5		4-(aminometyl)-6-(pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 253,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,91 (dd, $J=0,8, 2,4$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J=1,6, 4,8$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 1H), 8,13 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J=1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (ddd, $J=0,8, 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H).
1-6		4-(aminometyl)-7-(pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 253,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,95 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,66 - 8,60 (m, 2H), 8,32 - 8,22 (m, 2H), 8,11 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J=0,8, 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H).
1-7		4-(aminometyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 256,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,38 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,99 (s, 3H)
1-8		4-(aminometyl)-7-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 256,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ

		= 8,50 (d, J =2,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (dd, J =2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J =8,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).
--	--	--

VÍ DỤ 2-1



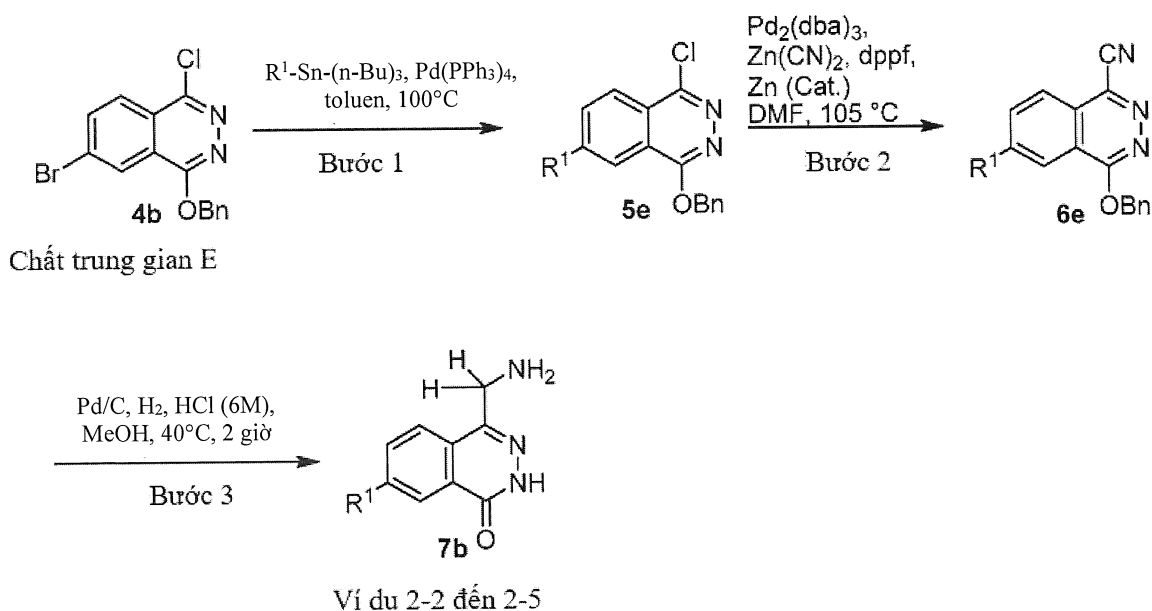
Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian D (150 mg, 429 μmol , 1,00 đương lượng), axit thiazol-4-ylboronic (66 mg, 515 μmol , 1,20 đương lượng), natri cacbonat (91 mg, 858 μmol , 2,00 đương lượng) và Pd(dppf)Cl_2 (31 mg, 42,9 μmol , 0,10 đương lượng) trong DMF (1,00 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần và khuấy tại 100°C trong 12 giờ dưới khí nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để thu được phần bã. Phần bã sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 5: 1 đến 1: 1) để tạo ra 4-(1-(benzyloxy)-4-clophtalazin-6-yl)thiazol (76 mg, 214 μmol , hiệu suất 50%).

Bước 2: Hỗn hợp của 4-(1-(benzyloxy)-4-clophtalazin-6-yl)thiazol (76 mg, 214 μmol , 1,00 đương lượng), kẽm xyanua (38 mg, 321 μmol , 20 μL , 1,50 đương lượng), DPPF (12 mg, 21 μmol , 0,10 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 10 μmol , 0,05 đương lượng) và bột kẽm (1 mg, 21 μmol , 0,10 đương lượng) trong DMF (1,00 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 105°C trong 2 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (20 mL), được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa

với nước muối (30 mL), được làm khô (Na_2SO_4 khan), được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat = 5: 1 đến 1: 1) để tạo ra 4-(benzyloxy)-7-(thiazol-4-yl)phtalazin-1-cacbonitril (51 mg, 148 μmol , hiệu suất 69%).

Bước 3: Dung dịch của 4-(benzyloxy)-7-(thiazol-4-yl)phtalazin-1-cacbonitril (103 mg, 299 μmol , 1,00 đương lượng), HCl (6,0 M, 1,00 đương lượng) trong MeOH (10 mL) được bổ sung thêm paladi trên cacbon hoạt tính (296 μmol , độ tinh sạch 10,0%) dưới khí nitơ. Huyền phù được khử khí dưới chân không và được làm sạch bằng hydro một vài lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy mạnh trong không khí chứa nhiều hydro (50,0 psi) tại 40°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc, cô đặc dưới áp suất rút gọn và được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; pha động: [nước (0,05% amoniac hydroxit thể tích/thể tích)-ACN]; B%: 12%-42%, 10 phút) để thu được 4-(aminometyl)-6-(thiazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on, Ví dụ **2-1** (3 mg, 12 μmol , hiệu suất 4%, độ tinh sạch 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]$: 259,2; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 9,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,47 - 8,43 (m, 2H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H).

PHƯƠNG PHÁP PHẢN ỨNG CHUNG 2 ĐỂ ĐIỀU CHẾ VÍ DỤ 2-2 ĐẾN 2-5



Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian E (429 μmol , 1,00 đương lượng), chất phản ứng aryl/heteroaryl-tributyltin thích hợp (644 μmol , 1,50 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (43 μmol , 0,10 đương lượng) trong toluen (2 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần và khuấy

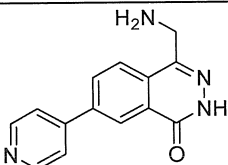
tại 100°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30,0 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để thu được phần bã. Phần bã sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 5: 1 đến 1: 1) để tạo ra sản phẩm ghép cặp R^1 thích hợp **5e**.

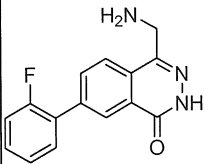
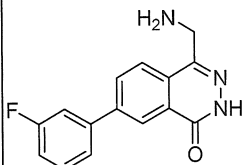
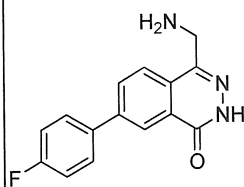
Bước 2: Hỗn hợp của sản phẩm ghép cặp R^1 **5e** (214 μmol , 1,00 đương lượng), kẽm xyanua (321 μmol , 20 μL , 1,50 đương lượng), DPPF (21 μmol , 0,10 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 μmol , 0,05 đương lượng) và bột kẽm (21 μmol , 0,10 đương lượng) trong DMF (1,00 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 105°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với nước (20 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30,0 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để thu được phần bã. Phần bã đặc sau đó được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 5: 1 đến 1: 1) để tạo ra R^1 -xyanua thích hợp **6e** được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 3: Dung dịch của R^1 -xyanua thích hợp **6e** (287 μmol , 1,00 đương lượng), HCl (6,0 M, 1,00 đương lượng) trong MeOH (10 mL) được bổ sung thêm paladi trên cacbon hoạt tính (296 μmol , 10% Pd) dưới khí nitơ. Huyền phù được khử khí dưới chân không và được làm sạch bằng hydro một vài lần. Hỗn hợp sau đó khuấy mạnh dưới không khí chứa nhiều hydro ((50 psi) (344,74 Kpa)) tại 40°C trong 2 giờ trước khi được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; pha động: [nước (0,05% amoniac hydroxit thể tích/thể tích)-ACN]; B%: 12% - 42%, 10 phút) để trở lại thành hợp chất mong muốn trình bày trong bảng 2.

Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, phương pháp phản ứng chung 2 và Chất trung gian được mô tả ở đây, Ví dụ **2-2** đến **2-5** được điều chế như trình bày trong Bảng 2.

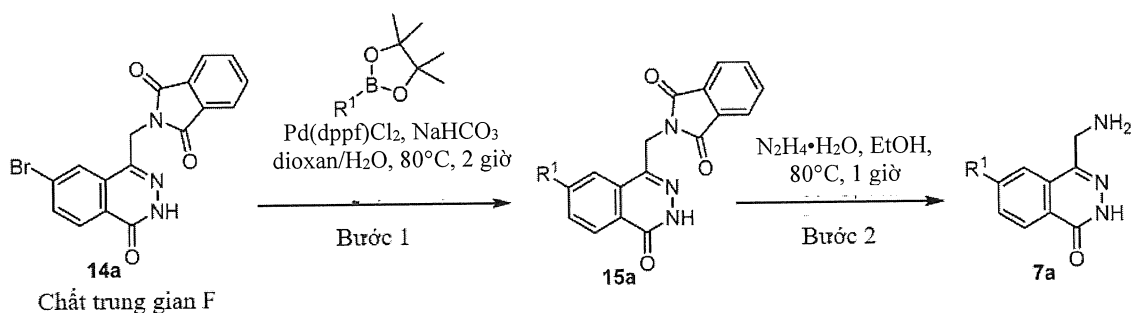
Bảng 2

Ví dụ	Cấu trúc	Tên và đặc tính của hợp chất
2-2		4-(aminometyl)-7-(pyridin-4-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[\text{M}+1]^+ = 253,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,71 - 8,68 (m, 2H), 8,34 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,86

		(m, 2H), 4,21 (s, 2H).
2-3		4-(aminometyl)-7-(2-flophenyl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 270,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,55$ (s, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,63 (dt, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,35 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (ddd, $J = 1,2, 8,4, 11,2$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H).
2-4		4-(aminometyl)-7-(3-flophenyl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 270,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,62$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 4,22 (s, 2H).
2-5		4-(aminometyl)-7-(4-flophenyl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 270,2$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) $\delta = 8,58$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 4,24 (s, 2H).

PHƯƠNG PHÁP GHÉP CẶP CHUNG (CM) VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP TINH SẠCH (PM) ĐỂ ĐIỀU CHẾ TRONG VÍ DỤ 3-1 ĐẾN 3-61

CM 3A

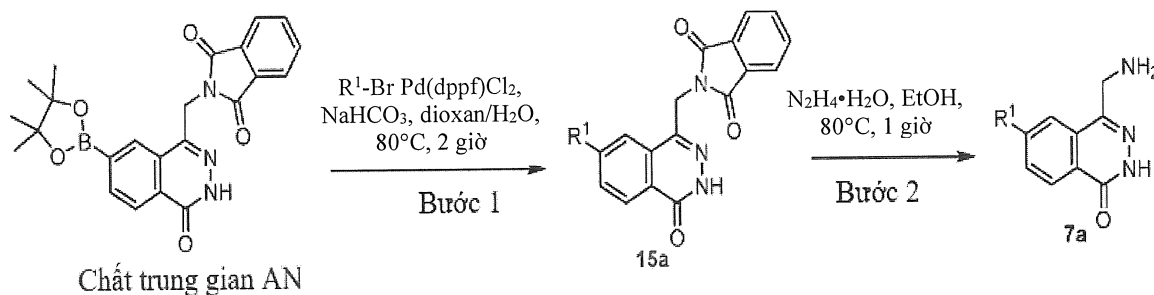


R^1 = aryl, heteroaryl, alkyl

Bước 1: Hỗn hợp của este aryl/heteroaryl/alkyl-boronic thích hợp (390 μmol , 1,5 đương lượng), chất trung gian F (260 μmol , 1,00 đương lượng), Pd(dppf)Cl_2 (26 μmol , 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (43 mg, 521 μmol , 20,3 μL , 2,00 đương lượng) trong dioxan (1,00 mL) và nước (0,20 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc, được rửa với hỗn hợp diclometan: rượu metyl 10:1 và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã đặc sau đó được tán nhỏ bằng rượu metyl (3,00 mL) để tạo ra sản phẩm ghép cặp ghép cặp Suzuki tương ứng **15a** dưới dạng chất rắn màu đen.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp ghép cặp Suzuki tương ứng **15a** trong rượu etyl (1,00 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (242 μmol , 14 μL). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ, để nguội và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã đặc sau đó được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 3-1, 3-2, 3-3 hoặc 3-4 được mô tả ở đây để thu được **7a**.

CM 3B:

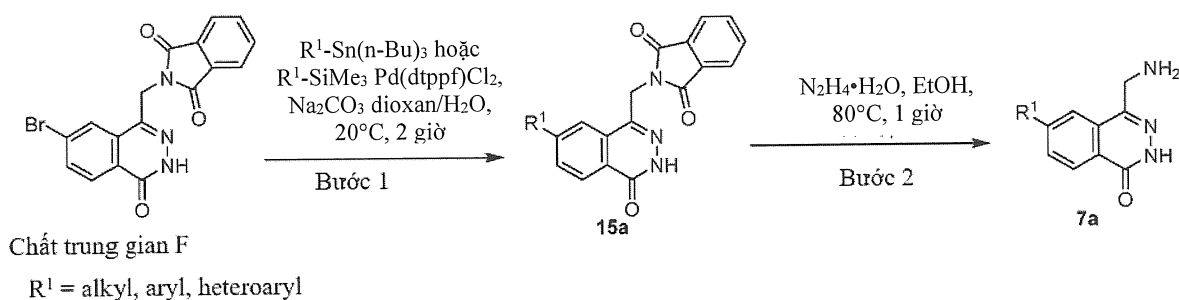


trong đó R^1 = alkyl, aryl, hoặc heteroaryl

Bước 1: Chất trung gian AN, alkyl/aryl/heteroaryl bromua thích hợp (464 μmol), natri bicacbonat (464 μmol , 18,0 μL , 2,00 đương lượng) và Pd(dppf)Cl_2 (17 mg, 23 μmol , 0,10 đương lượng) trong dioxan (2 mL) và nước (0,40 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (2 mL), được lọc dưới áp suất rút gọn và bánh lọc được tán nhỏ bằng rượu etyl (3 mL) để tạo ra sản phẩm ghép cặp R^1 -Suzuki tương ứng **15a** dưới dạng chất rắn màu đen được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp R^1 -Suzuki thích hợp **15a** trong rượu etyl (1,00 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (242 μmol , 14 μL). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 3-1 đến 3-4.

CM 3C



Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian F (312 μmol , 1,00 đương lượng), chất phản ứng alkyl/aryl/heteroaryl tributyltin hoặc alkyl/aryl/heteroaryl trimetyl silicon thích hợp (625 μmol , 2,00 đương lượng), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (72 mg, 62 μmol , 0,20 đương lượng) trong dioxan (3,00 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch kali florua (3,0 mL) để tạo ra huyền phù. Huyền phù được lọc, và dịch lọc được chiết với etyl axetat (8 mL $\times$ 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , diclometan:rượu metyl 10:1) để tạo ra hợp chất tạo thành liên kết C-C tương ứng **15a** dưới dạng chất rắn màu đen.

Bước 2: Dung dịch của **15a** trong rượu etyl (1,0 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (242 μmol , 14 μL). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 3-1 đến 3-4.

Các phương pháp tinh sạch (PM)

PM 3-1: cột: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 5% - 25%, 11 phút.

PM 3-2: cột: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; pha động: [nước (0,05% amoniac hydroxit thể tích/thể tích)-ACN]; B%: 12% - 42%, 10 phút.

PM 3-3: cột: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; pha động: [nước (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 2% - 32%, 10 phút.

PM 3-4: cột: Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 10mm $\times$ 3 μm ; pha động:[nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 11%-31%, 6,5 phút.

Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, phương pháp ghép cặp 3A, 3B và 3C và sử dụng các phương pháp tinh sạch 3-1, 3-2, 3-3 và 3-4 và Chất trung gian được

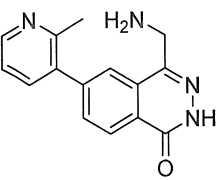
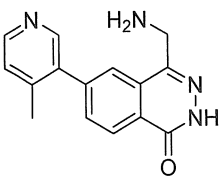
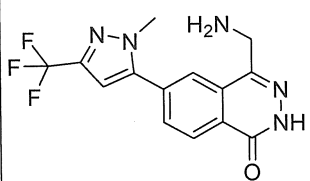
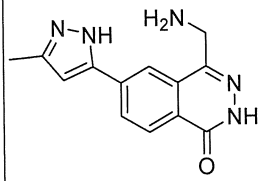
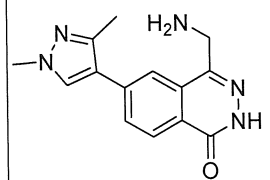
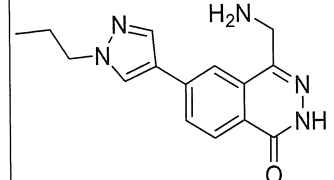
bộc lộ ở đây, Ví dụ 3-1 đến 3-61 được điều chế như được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3

Ví dụ	Cấu trúc	CM	PM	Tên và đặc tính của hợp chất
3-1		3C	3-1	4-(aminometyl)-6-(thiazol-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 259,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 12,97$ (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (br s, 3H), 8,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 - 8,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H)
3-2		3B	3-1	4-(aminometyl)-6-(pyridazin-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 253,26$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 13,06$ (s, 1H), 9,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,68 (br s, 3H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,42 (dd, J = 2,4, 5,2 Hz, 1H), 4,59 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
3-3		3A	3-1	4-(aminometyl)-6-(6-ethylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 281,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,85 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,66 (br s, 3H), 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 - 8,39 (m, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 1H), 7,95 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,48 (m, 2H), 3,07 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
3-4		3A	3-3	4-(aminometyl)-6-(5,6-dimethylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 281,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 8,72$ (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)
3-5		3A	3-3	4-(aminometyl)-6-(6-methylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 267,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 8,91$ (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,57 (s, 3H)

3-6		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(quinolin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 303,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,55$ (br s, 1H), 9,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 1H), 8,12 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz, 2H), 7,84 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 4,14 (s, 2H)
3-7		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-methylphtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 189,21$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,39$ (br s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,52 (br s, 3H)
3-8		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 320,9$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,04$ (s, 1H), 9,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,60 (br s, 2H)
3-9		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 270,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,9$ (s, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 4,52 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,52 (br s, 3H)
3-10		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-methylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 267,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,0$ (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,56 (br s, 3H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 4,59 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,54 - 2,52 (s, 3H)
3-11		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(2-methylpyrimidin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 268,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,99$ (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 8,71 (br s, 3H), 8,43 - 8,30 (m, 3H), 4,56 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,73 (s, 3H)

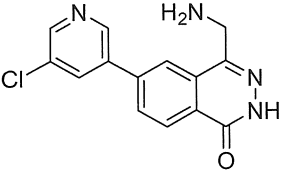
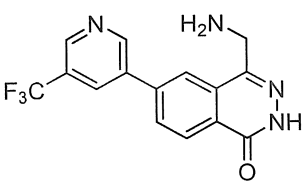
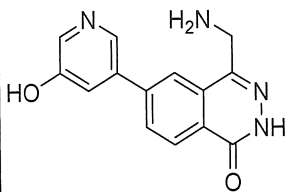
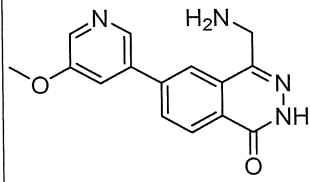
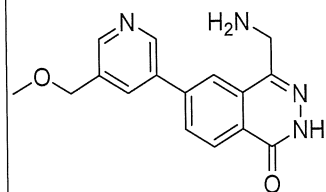
3-12		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(2-(trifluoromethyl)pyrimidin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 322,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,53$ (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,13 (s, 2H)
3-13		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(5-ethylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 281,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,86$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
3-14		3B	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-isopropylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 295,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,03$ (s, 1H), 9,28 (br s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,79 - 8,74 (m, 1H), 8,65 (br s, 3H), 8,44 - 8,37 (m, 3H), 4,60 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H)
3-15		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 270,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,81$ (s, 1H), 8,56 (m, 4H), 8,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 2H), 4,48 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).
3-16		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 292,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,88$ (s, 1H), 8,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (br s, 3H), 8,37 - 8,31 (m, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 2H), 8,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 1,2, 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,08 (dt, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 4,61 (br s, 2H)
3-17		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 284,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,54$ (s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H),

				4,59 - 4,47 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
3-18		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(2-methylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 267,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,53 (br s, 1H), 8,54 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,47 (s, 3H)
3-19		3A	3-3	4-(aminomethyl)-6-(4-methylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 267,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,52 - 8,49 (m, 2H), 8,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,32 (s, 3H)
3-20		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ 323,9; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,71 (br s, 1H), 8,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J=1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,52 (br s, 2H)
3-21		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 256,0; ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,55 (br s, 3H), 8,32 - 8,26 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 6,82 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 2H), 2,37 - 2,22 (m, 3H)
3-22		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 270,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,43 (br s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)
3-23		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(1-propyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 284,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,49 - 12,35 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15

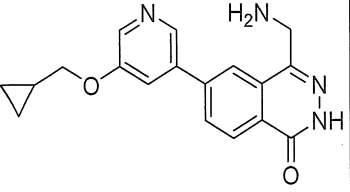
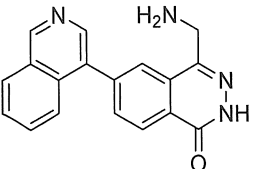
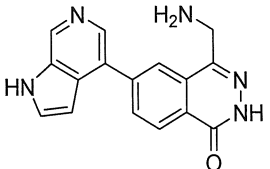
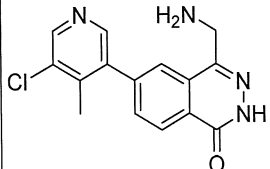
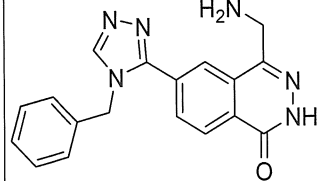
				(s, 2H), 8,05 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
3-24		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 284,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,9 (s, 1H), 8,63 (br s, 3H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 4,46 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)
3-25		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 324,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,52 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 5H)
3-26		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1-isopentyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 312,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,84 (s, 1H), 8,59 (s, 4H), 8,26 - 8,20 (m, 2H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 2H), 4,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 2H), 1,52 (td, J = 6,8, 13,2 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 6H)
3-27		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1-isobutyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 296,0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,9 - 12,8 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 - 8,36 (s, 3H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,51 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
3-28		3A	3-3	4-(aminomethyl)-6-(oxazol-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 243,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,51 (s, 1H), 8,35 (br s, 2H), 8,15 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,09 (s, 2H).

3-29		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 306,1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,57 (dd, $J=1,6, 8,0$ Hz, 1H), 8,51 (br s, 3H), 8,40 (dd, $J=1,2, 4,4$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,30 - 8,26 (m, 1H), 8,14 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=4,8, 8,0$ Hz, 1H), 4,61 (br d, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)
3-30		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 256,1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 13,08$ (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,62 - 8,53 (br s, 3H), 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,54 - 4,47 (m, 2H), 3,95 (s, 3H)
3-31		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1H-imidazol-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 242,0$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 12,99$ (s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (br s, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 4,53 (br s, 2H)
3-32		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 286,1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,53 - 8,49 (s, 1H), 8,46 (br s, 3H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 2H), 4,20 (br t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,79 (br t, $J = 5,6$ Hz, 2H)
3-33		3C	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-cyclopropylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 293,1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 13,04$ (s, 1H), 9,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,86 - 8,69 (m, 4H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 2H), 4,59 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 1,29 - 1,03 (m, 4H)
3-34		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-propylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,82$ (s, 1H), 8,51 - 8,47 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

3-35		3A	3-2	4-(aminometyl)-6-(5-(cyclopropylmetyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 307,2$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 12,76 - 12,38$ (m, 1H), 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 2H), 8,23 - 8,19 (m, 1H), 8,17 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 1H), 0,55 - 0,48 (m, 2H), 0,33 - 0,26 (m, 2H)
3-36		3B	3-2	4-(aminometyl)-6-(5-(diflometyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 303,2$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 9,26 - 9,18$ (m, 1H), 8,87 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,44 - 8,36 (m, 3H), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 7,36 - 7,07 (m, 1H), 4,14 (s, 2H)
3-37		3B	3-3	5-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)nicotinonitril LCMS $[M+1]^+ = 278,0$ ^1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 13,02$ (s, 1H), 9,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 9,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,97 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,62 (br s, 3H), 8,42 - 8,39 (m, 2H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 4,57 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H)
3-39		3A	3-1	4-(aminometyl)-6-(5-(prop-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 291,0$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 12,55$ (s, 1H), 9,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 2H), 8,22 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,13 (s, 3H)
3-40		3A	4-3	2-(5-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)pyridin-3-yl)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 354,0$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 13,02$ (s, 1H), 9,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,74 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,63 (br s, 3H), 8,46 - 8,40 (m, 3H), 8,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 4,63 - 4,53 (m, 2H)
3-41		3A	3-1	4-(aminometyl)-6-(5-(flopyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 271,1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 13,0$ (s, 1H), 9,08 (t, $J = 1,6$

				Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (br s, 3H), 8,42 (m, 2H), 8,37 - 8,34 (m, 2H), 4,63 - 4,57 (m, 2H)
3-42		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-chloropyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ 287,0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,6 (br s, 1H), 9,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,31 - 1,93 (br s, 2H)
3-43		3A	4-3	4-(aminomethyl)-6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 321,0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,03 (s, 1H), 9,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,12 - 9,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,42 - 8,39 (m, 3H), 4,64 - 4,58 (m, 2H)
3-44		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-hydroxypyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 269,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,02 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,61 (br s, 3H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 2H), 8,29 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 8,24 (br s, 1H), 4,58 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
3-45		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-methoxypyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 282,9 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,01 (s, 1H), 8,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,67 (br s, 3H), 8,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,42 - 8,34 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 4,69 - 4,44 (m, 2H), 4,03 (s, 3H)
3-46		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(methoxymethyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 297,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,54 (br s, 1H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 2H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,30 - 1,93 (m, 2H)

3-47		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 283,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,48 - 12,06 (m, 1H), 8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 2H), 5,15 (br s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,13 (s, 2H)
3-48		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(5-(methylsulfonyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 331,0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,03 (s, 1H), 9,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (br s, 3H), 8,46 - 8,37 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,46 (s, 3H)
3-49		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-ethoxypyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 297,0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,02 (s, 1H), 8,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (br s, 3H), 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,43 - 8,35 (m, 3H), 8,33 (s, 1H), 4,71 - 4,53 (m, 2H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
3-50		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-phenoxypyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 345,1 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ = 8,91 (s, 1H), 8,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 2H), 8,19 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 4,69 (s, 2H)
3-51		3B	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 318,9 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,00 (s, 1H), 9,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (br d, J = 2,8 Hz, 4H), 8,42 - 8,36 (m, 2H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 7,77 - 7,31 (d, J = 73,2 Hz, 1H), 4,67 - 4,47 (m, 2H)
3-52		3A	3-2	4-(aminomethyl)-6-(5-isopropoxypyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 311,2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,54 (br s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,38 - 8,27 (m, 3H), 8,19 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 2,4 Hz, 1H),

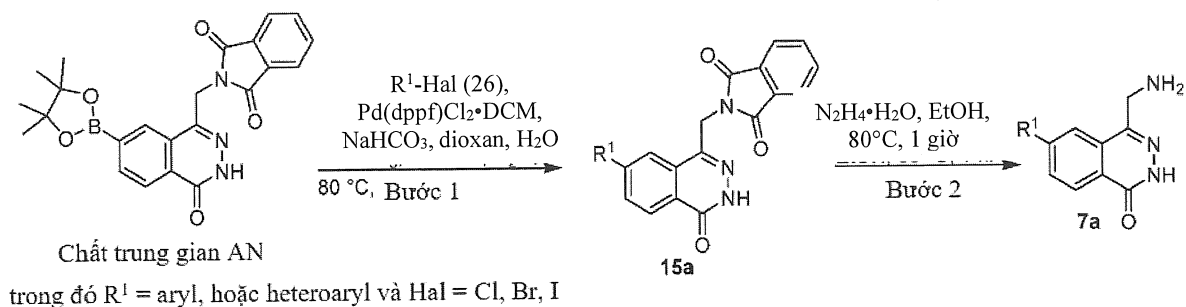
				4,90 (spt, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6H).
3-53		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 323,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,02 (s, 1H), 9,00 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,72 (br s, 3H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,46 - 8,29 (m, 4H), 4,62 - 4,56 (m, 2H), 4,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,40 - 1,16 (m, 1H), 0,76 - 0,56 (m, 2H), 0,45 - 0,29 (m, 2H)
3-54		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(isoquinolin-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 303,0 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,08 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,66 (br s, 3H), 8,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,19 - 7,93 (m, 4H), 4,51 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
3-55		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(1H-pyrido[2,3-c]pyridin-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 292,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,46 (br s, 1H), 13,05 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,67 (br s, 3H), 8,53 - 8,42 (m, 2H), 8,40 - 8,31 (m, 2H), 7,21 (br s, 1H), 4,60 (br d, J = 4,4 Hz, 2H)
3-56		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(5-chloro-4-methylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 301,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,04 - 13,00 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,59 - 8,44 (m, 4H), 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)
3-57		3A	3-1	4-(aminomethyl)-6-(4-benzyl-1,2,4-triazol-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 333,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,08 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,59 (br s, 3H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,47 - 4,35 (m, 2H).

3-58		3A	3-1	4-(aminometyl)-6-(5-morpholinopyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 338,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,03$ (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,49 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,43 - 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,38 - 8,34 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 - 8,07 (s, 1H), 4,61 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,83 - 3,79 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,47 - 3,45 (m, 4H)
3-59		3A	3-2	4-(aminometyl)-6-(1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 292,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,6$ (br s, 1H), 11,85 (br s, 1H), 8,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 2H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,0, 3,2$ Hz, 1H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,88 - 3,54 (s, 2H)
3-60		3A	3-1	4-(aminometyl)-6-(o-tolyl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 266,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,0$ (s, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 4H), 7,94 - 7,90 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 2,28 (s, 3H)
3-61		3A	3-4	4-(aminometyl)-6-(3-isopropyl-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 334,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,94$ (s, 1H), 11,80 (br s, 1H), 8,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,60 (br s, 3H), 8,41 - 8,36 (m, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,63 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,36 - 3,19 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H)

VÍ DỤ 4-1 ĐẾN 4-180

PHƯƠNG PHÁP GHÉP CẶP (CM) VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP TINH SẠCH (PM)
ĐỂ ĐIỀU CHẾ CÁC VÍ DỤ TRONG BẢNG 4

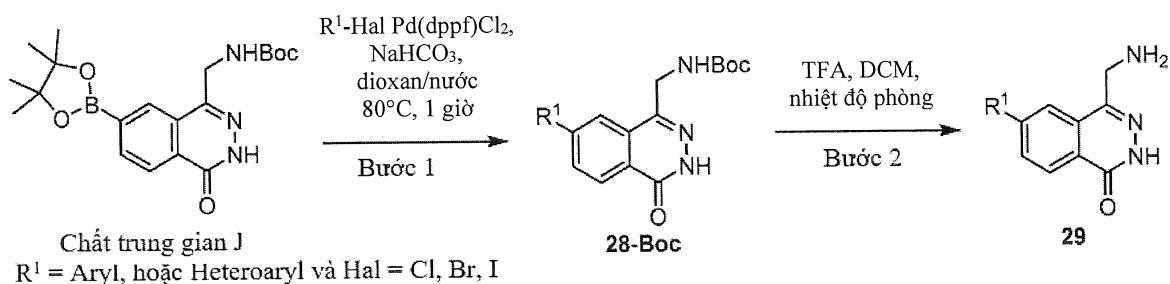
CM 4A:



Bước 1: Hỗn hợp của aryl/heteroaryl-halogenua **26** thích hợp (390 μ mol, 1,5 đương lượng), chất trung gian AN (260 μ mol, 1,00 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (26 μ mol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (43,7 mg, 521 μ mol, 20,3 μ L, 2,00 đương lượng) trong dioxan (1,0 mL) và nước (0,2 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 80 °C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc, được rửa với hỗn hợp diclometan:rượu metyl 10: 1 và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã đã cô đặc này được tán nhỏ với rượu metyl (3,0 mL), được lọc và được làm khô để tạo ra sản phẩm ghép cặp **15a** tương ứng dưới dạng chất rắn màu đen.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp tương ứng **15a** trong rượu etyl (1,00 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (242 μ mol, 14 μ L). Hỗn hợp được khuấy tại 80 °C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 4-1 đến 4-13.

CM 4B:

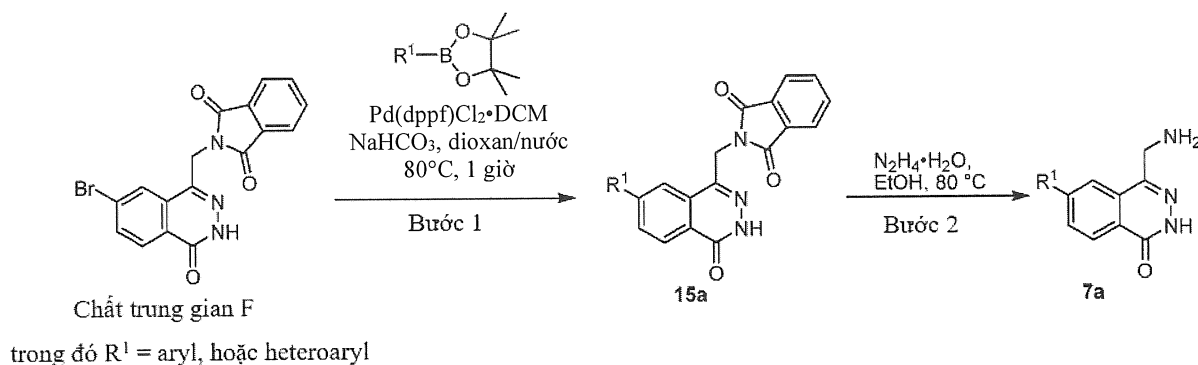


Bước 1: Chất trung gian J (189 mg, 470 μ mol, 1,00 đương lượng), aryl/heteroaryl-halogenua **26** (564 μ mol, 1,20 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 47 μ mol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (79 mg, 940 μ mol, 37 μ L, 2,00 đương lượng) trong dioxan (1 mL) và nước (0,20 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần, và khuấy tại 80 °C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (40 mL), được lọc và bánh lọc

được làm khô dưới áp suất rút gọn để tạo ra sản phẩm ghép cặp R²-Pyridyl-Suzuki **28-Boc** (71 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu xám và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp *tert*-butyl *N*-[[4-oxo-7-(5-pyrimidin-2-yloxy-3-pyridyl)-3*H*-phthalazin-1-yl]metyl]cacbamat R²-Pyridyl-Suzuki **28-Boc** (60 mg, thô) trong diclometan (1 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (462 mg, 4,05 mmol, 0,30 mL). Hỗn hợp được khuấy tại 30°C trong 0,5 giờ và khi hoàn thành được cô đặc thành phần bã dưới áp suất rút gọn. Phần bã đặc **29** được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 4-1 đến 4-13.

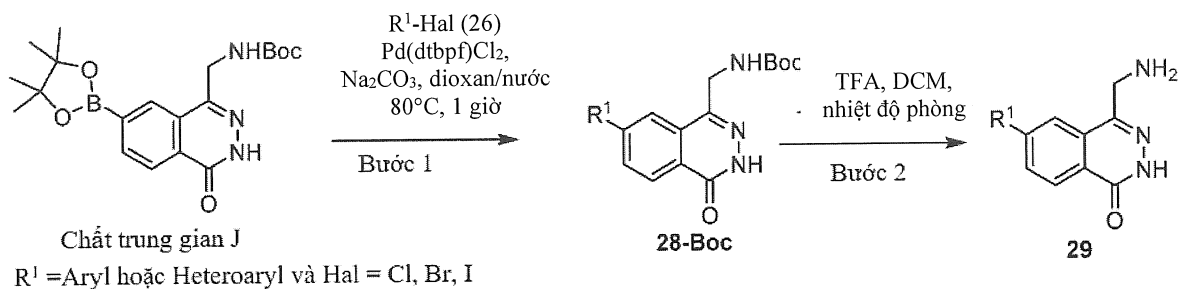
CM 4C



Bước 1: Hỗn hợp của este aryl/heteroaryl boronic thích hợp (303 μ mol, 1,16 đương lượng), chất trung gian F (100 mg, 260 μ mol, 1,00 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 26 μ mol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (66 mg, 781 μ mol, 30 μ L, 3,00 đương lượng) trong dioxan (1 mL) và nước (0,20 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần và khuấy tại 80°C trong 1 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã đặc được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 10:1 đến 0:1) để tạo ra sản phẩm ghép cặp Suzuki **15a** tương ứng (12,0 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp Suzuki **15a** tương ứng (10 mg, thô), trong rượu etyl (1,0 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (10 mg, 207 μ mol, 10 μ L). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ, được làm lạnh và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã đặc **7a** sau đó được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 4-1 đến 4-13 như được mô tả ở đây.

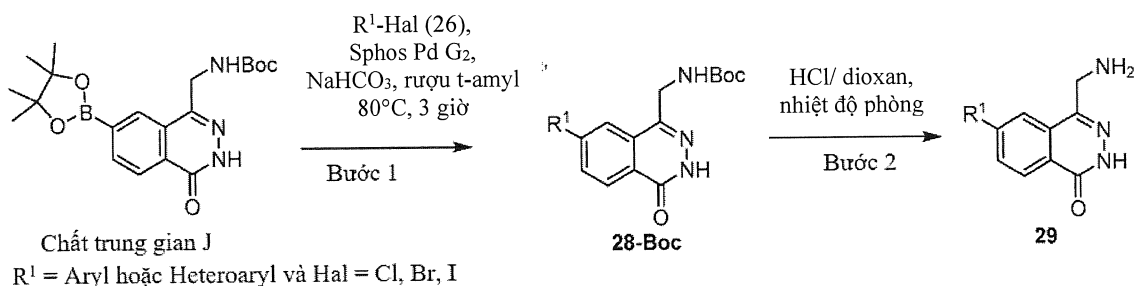
CM 4D



Bước 1: Chất trung gian J (69 mg, 17 μ mol, 1,30 đương lượng), aryl/heteroaryl-halogenua **26** (132 μ mol, 1,0 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (9 mg, 13 μ mol, 0,10 đương lượng), natri cacbonat (28 mg, 263 μ mol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (1,5 mL) và nước (0,30 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần, và khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, CH₂Cl₂: MeOH 20:1) để tạo ra sản phẩm ghép cặp R¹-Suzuki **28-Boc** và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp Suzuki *tert*-butyl *N*-[[4-oxo-7-(R¹)-3*H*-phthalazin-1-yl]metyl]cacbammat **28-Boc** (40 mg) trong diclometan (1,5 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (5,4 mmol, 0,4 mL). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ và khi hoàn thành cô đặc thành phần bã dưới áp suất rút gọn. Phần bã đặc **29** được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 4-1 đến 4-13.

CM 4E

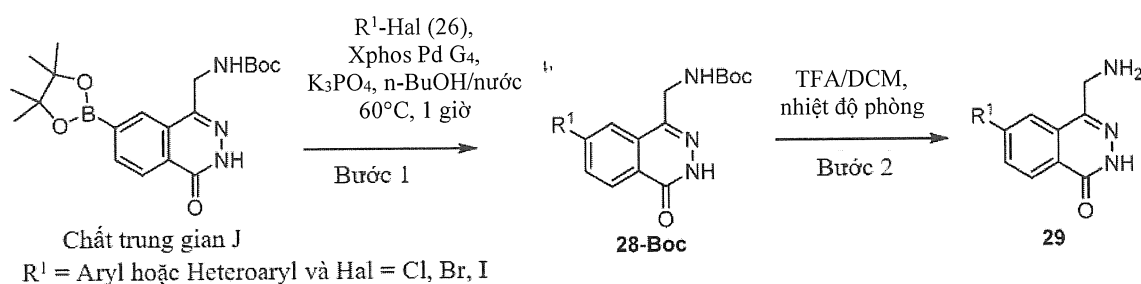


Bước 1: Chất trung gian J (80 mg, 0,20 mmol, 1,00 đương lượng), aryl/heteroaryl-halogenua **26** (239 μ mol, 1,2 đương lượng), [2-(2-aminophenyl)phenyl]-clo-paladi; dixyclohexyl-[2-(2,6-dimetoxyphenyl)phenyl]phosphan (14,4 mg, 19,9 μ mol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (34 mg, 398 μ mol, 2,00 đương lượng) trong 2-metyl-2-butanol (2,00 mL) và nước (0,4 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần, và khuấy tại 80°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với nước (5 mL) và được

chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3) và phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã sau đó được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat = 1: 1,5) để tạo ra sản phẩm ghép cặp R^1 -Suzuki **28-Boc** mà được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[4-oxo-7-(R^1)-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat sản phẩm ghép cặp Suzuki **28-Boc** (0,08 mmol, 1,00 đương lượng) trong $\text{HCl} \cdot \text{dioxan}$ (2,00 mL, 101 đương lượng) được khuấy tại 25°C trong 12 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 4-1 đến 4-13.

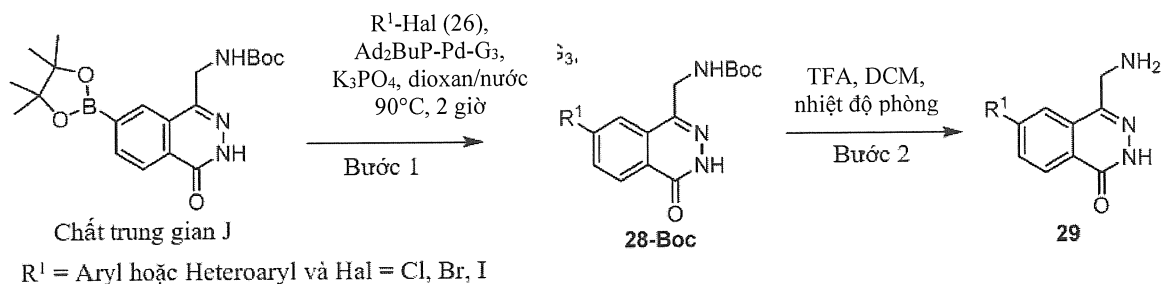
CM 4F:



Bước 1: Chất trung gian J (80 mg, 0,20 mmol, 1,00 đương lượng), aryl/heteroaryl-halogenua **26** (0,24 mmol, 1,2 đương lượng), metansulfonato(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-biphenyl)(2'-metylamino-1,1'-biphenyl-2-yl)paladi(II) (20 μmol , 0,10 đương lượng), kali phosphat, 0,40 mmol, 2,00 đương lượng) trong *n*-butanol (2,0 mL) và nước (0,4 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần, và khuấy tại 60°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với nước (5 mL) và được chiết với etyl axetat (10 mL $\times$ 3) và phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã sau đó được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 20%) để tạo ra sản phẩm ghép cặp R^1 -Suzuki **28-Boc** được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp *tert*-butyl *N*-[[4-oxo-7-(R^1)-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat Suzuki **28-Boc** (40,0 mg) trong diclometan (1,5 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (5,4 mmol, 0,40 mL). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ và khi hoàn thành cô đặc thành phần bã dưới áp suất rút gọn. Phần bã đặc **29** được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 4-1 đến 4-13.

CM 4G:



Bước 1: Chất trung gian J (40 mg, 0,10 mmol, 1,25 *đương lượng*), aryl/heteroaryl-halogenua **26** (0,076 mmol, 1,0 *đương lượng*), [2-(2-aminophenyl)phenyl]paladi(1+); bis(1-adamantyl)-butyl-phosphan metansulfonat (8 μmol , 0,10 *đương lượng*), kali phosphat, (0,23 mmol, 3,00 *đương lượng*) trong dioxan (1,5 mL) và nước (0,3 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần, và khuấy tại 90°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc, cô đặc và phân bã sau đó được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat 60%) để tạo ra sản phẩm ghép cặp R^1 -Suzuki **28-Boc** được sử dụng trong bước tiếp theo.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp *tert*-butyl *N*-[[4-oxo-7-(R^1)-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat Suzuki **28-Boc** (30,0 mg) trong diclometan (2,0 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,2 mL). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ và khi hoàn thành cô đặc thành phân bã dưới áp suất rút gọn. Phân bã đặc **29** được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 4-1 đến 4-13.

Các phương pháp tinh sạch (PM)

PM 4-1: cột: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 5%-30%, 10 phút.

PM 4-2: cột: Waters Xbridge 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μm ; pha động: [nước (0,05% amoniac hydroxit thể tích/thể tích)-ACN]; B%: 5%-40%, 10 phút.

PM 4-3: cột: Waters Atlantis T3 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 1%-20%, 10 phút.

PM 4-4: cột: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 1%-30%, 10 phút.

PM 4-5: cột: Phenomenex Gemini NX-C18 75 × 30 mm × 3 μm; pha động: [nước (0,05% amoniac hydroxit thể tích/thể tích)-ACN]; B%: 5%-40%, 7 phút.

PM 4-6: cột: Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 10%-35%, 6,5 phút.

PM 4-7: cột: Xtimate C18 150 × 40 mm × 10 μm; pha động: [nước (0,05% amoniac hydroxit thể tích/thể tích)-ACN]; B%: 5%-35%, 10 phút.

PM 4-8: cột: Waters Xbridge BEH C18 150 × 25 mm × 5 μm; pha động: [nước (0,05% NH₄HCO₃ thể tích/thể tích)-ACN]; B%: 5%-40%, 10 phút.

PM 4-9: cột: Nano-micro Kromasil C18 100 mm × 40 mm × 10 μm; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 1%-40%, 8 phút.

PM 4-10: SFC (cột: Daicel ChiralPak IG (250 mm × 30 mm, 10 μm); pha động: [0,1% NH₃H₂O/MeOH]; B%: 40% đẳng dòng, 7,8 phút; 109 phút).

PM 4-11: SFC (cột: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm × 30 mm, 10 μm); pha động: [0,1% NH₃H₂O/MeOH]; B%: 50% đẳng dòng, 11,0 phút; 95 phút).

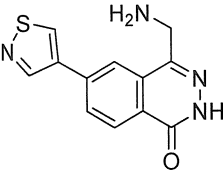
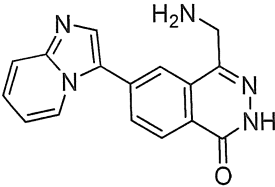
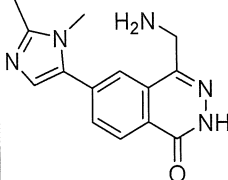
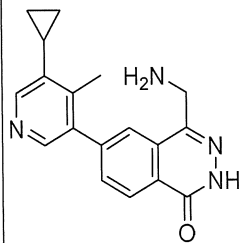
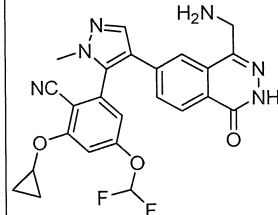
PM-4-12: Phân bã được pha loãng với 50% natri bicacbonat (20 mL) và được chiết với diclometan (15 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra hợp chất trong tiêu đề.

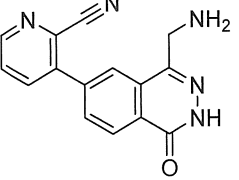
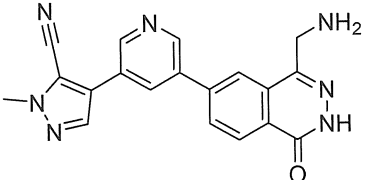
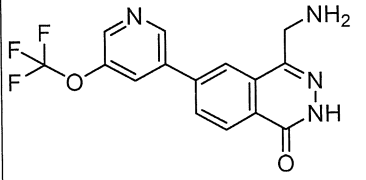
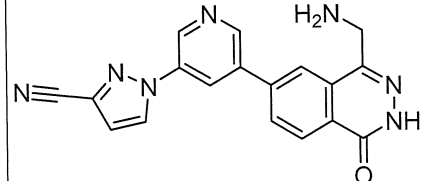
PM 4-13: cột: Welch Xtimate C18 150 mm × 25 mm × 5 μm; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 8 phút.

Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, phương pháp ghép cặp 4A-G, và sử dụng các phương pháp tinh sạch 4-1 đến 4-13 và Chất trung gian được mô tả ở đây, Ví dụ 4-1 đến 4-252 được điều chế như trình bày trong bảng 4:

Bảng 4

Ví dụ	Cấu trúc	CM	PM	Tên và đặc tính của hợp chất
4-1		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(pyridazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 254,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,04 (s, 1H), 9,35 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,62 (br dd, J = 1,6, 8,8 Hz,

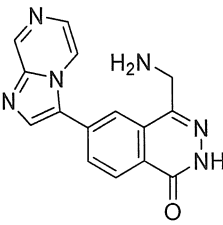
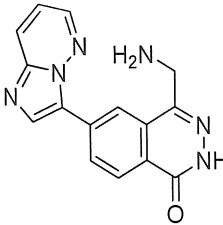
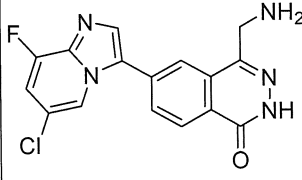
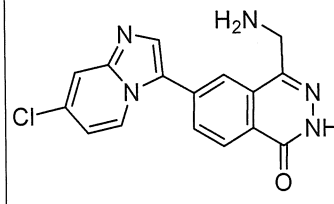
				4H), 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1H), 4,61 (q, J = 5,2 Hz, 2H)
4-2		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(isothiazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 258,8; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,96 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,52 (br s, 3H), 8,39 - 8,34 (m, 3H), 4,56 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-3		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 292,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,08 (s, 1H), 9,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,80 - 8,60 (m, 4H), 8,51 - 8,39 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 1H), 7,50 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,53 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-4		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 270,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,07 (s, 1H), 8,69 (br s, 3H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,49 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,72 (s, 3H)
4-5		4A	4-2	4-(aminometyl)-6-(5-xyclopropyl-4-metylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 307,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,37 - 8,28 (m, 3H), 8,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 2H), 0,81 - 0,72 (m, 2H)
4-6		4D	4-6	2-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xyclopropoxy-4-(diflometoxy)benzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 479,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,88 (s, 1H),

				8,48 (br s, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,39 (m, 4H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,13 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 0,98 - 0,70 (m, 4H).
4-7		4A	4-1	3-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)picolinonitril LCMS $[M+1]^+ = 278,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,08 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 1,2, 4,4 Hz, 1H), 8,57 (br s, 3H), 8,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 2H), 8,23 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 2H)
4-8		4A	4-1	4-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 358,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,03 (s, 1H), 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 - 8,42 (m, 4H), 8,39 - 8,33 (m, 3H), 4,67 - 4,55 (s, 2H), 4,13 (s, 3H)
4-9		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(trifluoromethoxy)pyridin-3-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 337,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,02 (s, 1H), 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,65 - 8,49 (m, 4H), 8,42 - 8,38 (m, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 2H), 4,65 - 4,54 (m, 2H)
4-10		4A	4-2	1-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-3-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 344,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,65 - 12,51 (m, 1H), 9,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,76 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H)

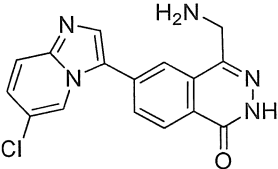
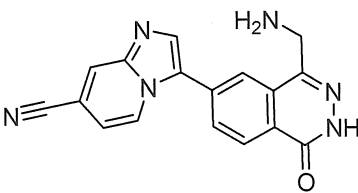
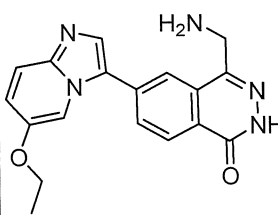
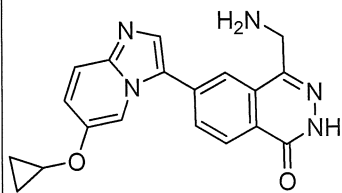
4-11		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 311,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,91$ (s, 1H), 12,28 (br s, 1H), 8,57 (br s, 3H), 8,36 - 8,23 (m, 2H), 7,98 - 7,84 (m, 2H), 4,84 (br s, 2H), 4,54 (br d, $J = 4,0$ Hz, 4H), 3,74 (br s, 2H), 2,99 (br s, 3H)
4-12		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(imidazo[1,2-a]pyrazin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 293,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,12$ (s, 1H), 9,29 - 9,23 (s, 1H), 8,52 (br s, 3H), 8,49 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,33 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 - 8,01 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H)
4-13		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(pyrolo[1,2-c]pyrimidin-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 292,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,62 (br s, 3H), 8,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 1,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 2,8, 3,6$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,57 (q, $J = 5,4$ Hz, 2H)
4-14		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(6-chloro-2-methylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 341,1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,02$ (s, 1H), 8,62 (br s, 3H), 8,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,47 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,61 (s, 3H)
4-15		4A	4-2	3-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 317,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,56$ (s, 1H), 9,53 - 9,43 (m, 1H), 8,42 - 8,36 (m, 2H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 7,88 (dd,

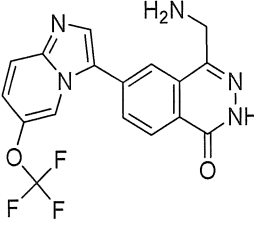
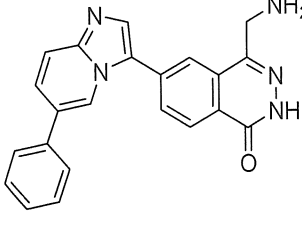
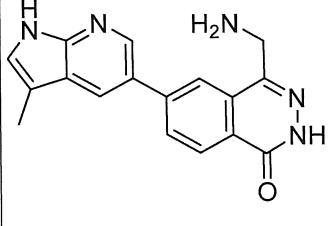
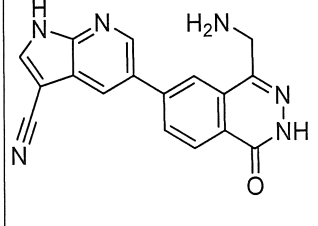
				J = 0,8, 9,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H)
4-16		4A	4-2	4-(aminometyl)-6-(6-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 322,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,51 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)
4-17		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(6-metylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 307,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,69 (br s, 3H), 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 2,71 (s, 3H).
4-18		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(6-cloimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 327,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,97 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 - 8,61 (m, 4H), 8,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,59 - 4,47 (s, 2H).
4-19		4A	4-2	4-(aminometyl)-6-(7-metoxymidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 322,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,57 (br s, 1H), 8,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,8, 7,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,95 (s, 3H)

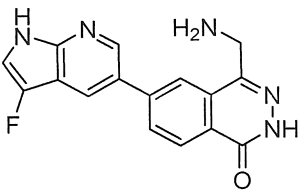
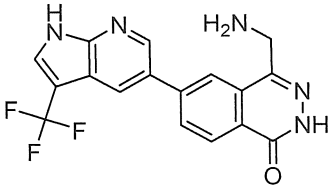
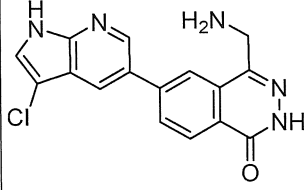
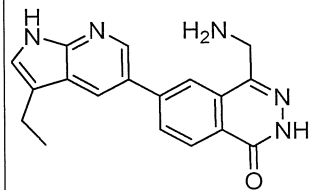
4-20		4A	4-2	4-(aminometyl)-6-(6-metylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 306,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,52$ (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 - 8,31 (m, 2H), 8,21 - 8,06 (m, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 1,2, 9,2$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,36 - 2,33 (s, 3H)
4-21		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(6-floimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 310,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,04$ - 13,01 (s, 1H), 9,20 - 9,16 (m, 1H), 8,45 (br d, $J = 0,8$ Hz, 3H), 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,29 (m, 2H), 8,22 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 2H)
4-22		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(8-floimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 310,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,03$ (s, 1H), 8,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,58 (br s, 3H), 8,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 7,6, 10,8$ Hz, 1H), 7,11 (dt, $J = 5,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,76 - 4,34 (m, 2H)
4-23		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(2-metylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 307,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,08$ (s, 1H), 9,41 - 9,25 (m, 1H), 8,90 - 8,79 (m, 1H), 8,71 (s, 3H), 8,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,33 (br s, 1H), 8,14 (dd, $J = 1,2, 8,2$ Hz, 1H), 8,12 - 8,04 (m, 1H), 4,52 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H)
4-24		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(6-metylimidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 307,1$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,05$ (s, 1H), 9,25 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,61 (br s, 3H), 8,45 (d, $J = 8,4$ Hz,

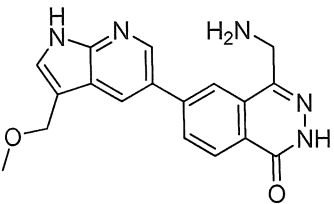
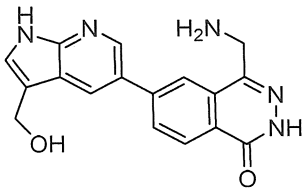
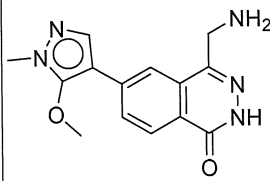
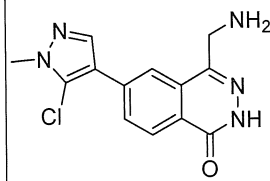
				1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (dd, J=1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,65 - 4,52 (d, J=5,6 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H)
4-25		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 293,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9,17$ (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H)
4-26		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 293,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,98$ (s, 1H), 8,87 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,64 (br d, J = 1,2 Hz, 4H), 8,47 - 8,39 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 4,4, 9,2 Hz, 1H), 4,56 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-27		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(6-clo-8-floimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 344,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,03$ (s, 1H), 8,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (br s, 3H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-28		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(7-cloimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 326,0$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,02$ (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,43 - 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 3H), 8,23 (s, 1H), 8,23 - 8,20 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 4,58 (br d, J = 2,0 Hz, 2H)

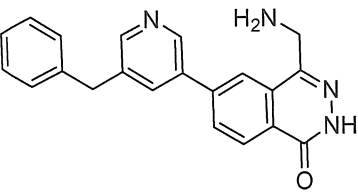
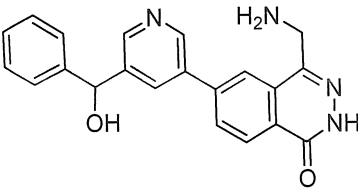
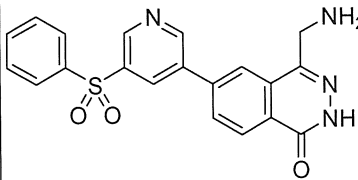
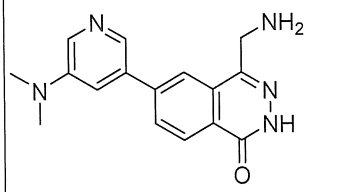
4-29		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(7-fluorimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 310,0$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,80$ (br s, 1H), 8,92 (br t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,50 - 8,43 (brs, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,15 (br t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,53 (br s, 2H)
4-30		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(7-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 306,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,59$ - 12,48 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 4,11 - 4,05 (s, 2H), 2,41 (s, 3H)
4-31		4A	4-1	4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 281,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,45 (s, 1H), 8,43 - 8,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 - 8,20 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz 1H), 4,51 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,12 (s, 3H)
4-32		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 332,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,82$ (s, 1H), 8,45 (br s, 3H), 8,386 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,501 (s, 1H), 7,437 (m, 2H), 4,23 (bs, 2H), 3,74 (s, 3H)
4-33		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(6-fluoro-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 324,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 11,70$ - 11,56 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 1,6, 8,4$

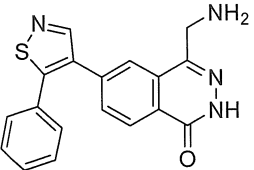
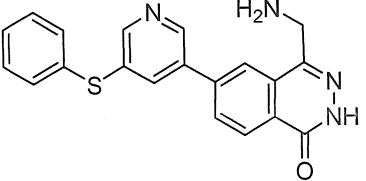
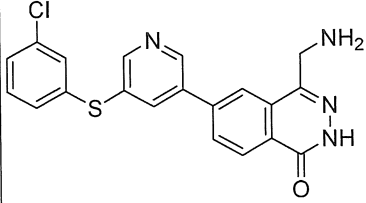
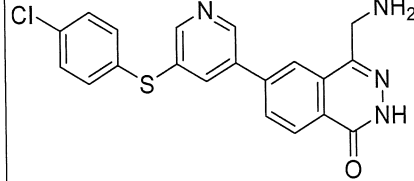
				Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 5,2, 9,8 Hz, 1H), 6,51 - 6,43 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 1,52 (s, 3H)
4-34		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(6-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-one LCMS [M+1] ⁺ = 326,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,01 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,45 - 8,42 (m, 1H), 8,42 - 8,35 (s, 3H), 8,30 - 8,21 (m, 2H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 4,59 (q, J = 5,2 Hz, 2H)
4-35		4B	4-1	3-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)imidazo[1,2-a]pyridin-7-carbonitril LCMS [M+1] ⁺ = 317,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,05 (s, 1H), 9,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,68 (br s, 3H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,55 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,54 (s, 1H)
4-36		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(6-ethoxyimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-one LCMS [M+1] ⁺ = 336,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,84 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 4,42 (br s, 2H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
4-37		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(6-cyclopropoxyimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-one LCMS [M+1] ⁺ = 348,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,81 (s, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,2 Hz,

				1H), 8,22 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,32 (br s, 2H), 4,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,00 (tt, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 0,83 - 0,74 (m, 4H).
4-38		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(6-(trifluoromethoxy)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 376,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,05 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,66 (br s, 3H), 8,52 (s, 1H), 8,49 - 8,43 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,52 (br d, J = 5,2 Hz, 2H).
4-39		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(phenylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 368,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,61 - 8,38 (m, 5H), 8,36 - 8,29 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 4,62 - 4,55 (s, 2H)
4-40		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(3-methyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 306,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,93 (s, 1H), 11,69 (br s, 1H), 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (br s, 4H), 8,39 - 8,37 (m, 1H), 8,36 - 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,65 - 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H)
4-41		4A	4-1	5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonitril LCMS [M+1] ⁺ = 317,1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,12 - 13,06 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,49 (br s, 3H), 8,39 (m, 2H), 8,34 (s,

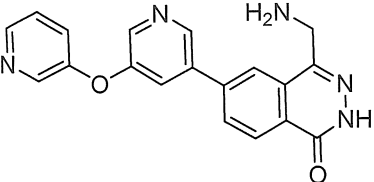
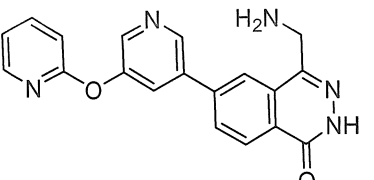
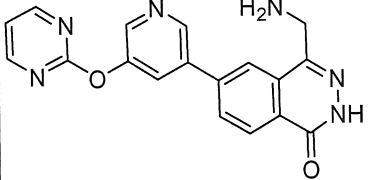
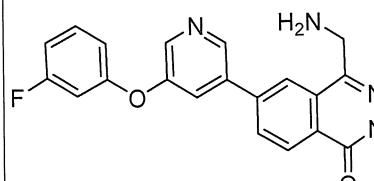
				1H), 4,71 - 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-42		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(3-fluoro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 310,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,95$ (s, 1H), 11,75 - 11,72 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (br s, 3H), 8,37 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 4,63 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-43		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(3-(trifluoromethyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 360,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,97$ (s, 1H), 12,77 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 3H), 8,40 - 8,36 (m, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 1H), 8,28 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-44		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(3-chloro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 326,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,95$ (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,46 - 8,38 (s, 3H), 8,38 - 8,34 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,65 (br d, J = 4,0 Hz, 2H).
4-45		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(3-ethyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 320,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,95$ - 12,88 (s, 1H), 11,59 - 11,49 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,36 (br s, 3H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,71 - 4,57 (m, 2H), 2,79 (q, J =

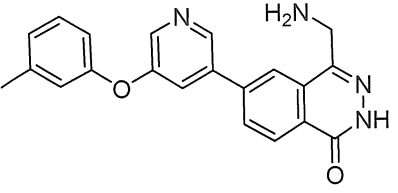
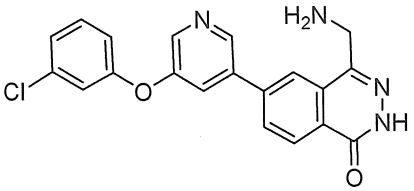
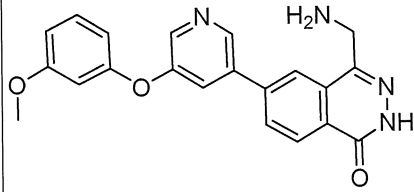
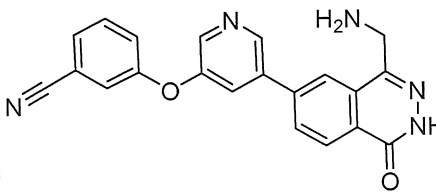
				7,2 Hz, 2H), 1,34 - 1,27 (q, J = 7,6 Hz, 3H)
4-46		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(3-(methoxymethyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 366,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,75 - 12,60$ (s, 1H), 11,86 - 11,78 (s, 1H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,31 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,28 (s, 3H)
4-47		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(3-(hydroxymethyl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 322,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8,68$ (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,14 (s, 2H)
4-48		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-methoxy-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 286,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,41$ (br s, 1H), 8,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,09 - 3,97 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).
4-49		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 290,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,92$ (s, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,52 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)

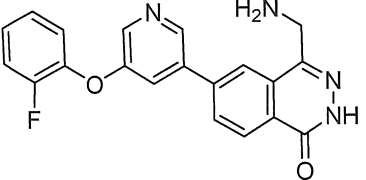
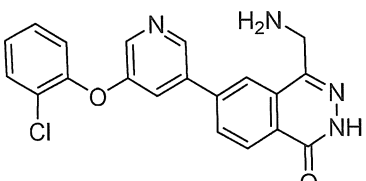
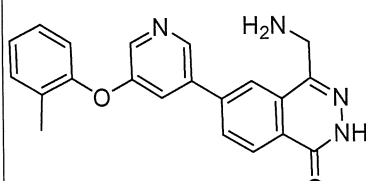
4-50		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-benzylpyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 343,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,35 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,29 - 8,20 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 4H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 4,60 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,12 (s, 2H)
4-51		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(hydroxy(phenyl)methyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 359,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,7$ (br s, 1H), 8,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 6,22 (br d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,91 (br s, 1H), 4,27 (br s, 2H)
4-52		4A	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(phenylsulfonyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 393,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,02$ (s, 1H), 9,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,24 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (br s, 3H), 8,42 - 8,32 (m, 3H), 8,15 (br d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,74 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 4,60 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H).
4-53		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(dimethylamino)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 296,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,06$ (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,68 (s, 3H), 8,46 - 8,35 (m, 3H), 8,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 4,60 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,17 (s, 6H).

4-54		4A	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-phenylisothiazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 335,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,96$ (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,45 (br s, 3H), 8,18 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,6, 8,2$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,38 (s, 2H)
4-55		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(phenylthio)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 361,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,61 (br s, 3H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,46 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 1H), 8,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,30 - 8,26 (m, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 5H), 4,58 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H).
4-56		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-((3-chlorophenyl)thio)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 395,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,50 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,49 - 8,41 (m, 3H), 8,40 - 8,37 (m, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 2H), 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 4,60 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H).
4-57		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-((4-chlorophenyl)thio)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 395,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,11 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,44 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 4H), 8,31 - 8,28 (m, 2H), 7,50 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 4,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H).

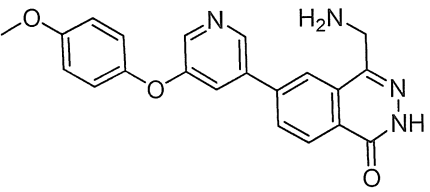
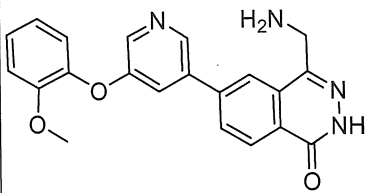
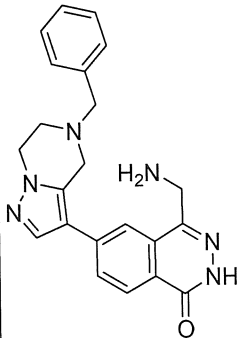
4-58		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(2-chlorophenyl)thio)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 395,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,06 - 12,98$ (s, 1H), 9,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,49 - 8,38 (s, 3H), 8,38 - 8,35 (m, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 2H), 7,65 - 7,57 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H)
4-59		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(o-tolylthio)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 375,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 9,03 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,51 - 8,38 (m, 3H), 8,38 - 8,31 (m, 2H), 8,27 (br s, 1H), 8,27 - 8,26 (m, 1H), 8,24 (br d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 4,59 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H)
4-60		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(p-tolylthio)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 375,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,91$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 2,35 (s, 3H)
4-61		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-(m-tolylthio)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 375,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,95$ (s, 1H), 8,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)

4-62		4A	4-2	4-(aminometyl)-6-(5-(pyridin-3-yloxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 346,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,91$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $8,51$ (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), $8,49$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $8,43$ (dd, $J = 1,2, 4,8$ Hz, 1H), $8,38 - 8,33$ (m, 2H), $8,16$ (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), $8,02$ (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), $7,59$ (ddd, $J = 1,2, 2,8, 8,4$ Hz, 1H), $7,46$ (dd, $J = 4,4, 8,4$ Hz, 1H), $4,12$ (s, 2H)
4-63		4A	4-5	4-(aminometyl)-6-(5-(pyridin-2-yloxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 346,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), $9,03$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $8,59$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $8,38$ (br d, $J = 8,0$ Hz, 4H), $8,35 - 8,29$ (m, 2H), $8,26$ (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), $8,16$ (dd, $J = 1,2, 4,9$ Hz, 1H), $7,94$ (td, $J = 2,0, 7,2, 8,4$ Hz, 1H), $7,24 - 7,16$ (m, 2H), $4,64 - 4,56$ (d, $J = 5,6$ Hz, 2H).
4-64		4B	4-2	4-(aminometyl)-6-(5-(pyrimidin-2-yloxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 347,2$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,55$ (br s, 1H), $9,02$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $8,70$ (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), $8,64$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), $8,40$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), $8,36 - 8,32$ (m, 2H), $8,26 - 8,22$ (m, 1H), $7,37 - 7,32$ (m, 1H), $4,09$ (s, 2H).
4-65		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(5-(3-flophenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 363,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), $9,09$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $8,65$ (br s, 3H), $8,55$ (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), $8,39 - 8,34$ (m, 2H), $8,33 - 8,27$ (m, 2H), $7,51 - 7,43$ (m, 1H), $7,10 - 7,02$ (m, 2H), $7,00 - 6,96$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), $4,61 - 4,54$ (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

4-66		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(m-tolylloxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ 359,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,76 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 - 8,31 (m, 5H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)
4-67		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 379,1; ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,00 (s, 1H), 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,44 (br s, 3H), 8,40 - 8,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,33 - 8,28 (m, 2H), 8,18 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,22 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 4,60 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-68		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ 375,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,76 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 - 6,67 (dd, J = 2,0, 6,8 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)
4-69		4A	4-1	3-((5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 370,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,00 (s, 1H), 9,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (br s, 3H), 8,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,39 -

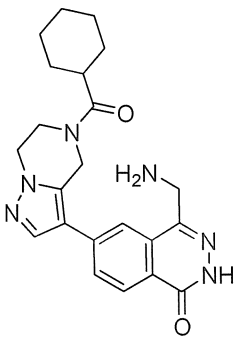
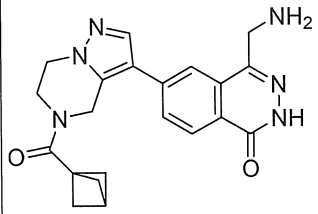
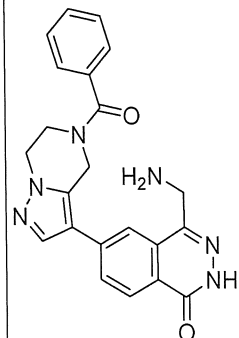
				8,30 (m, 4H), 7,70 - 7,62 (m, 3H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 4,57 (br d, J = 5,6 Hz, 2H).
4-70		4A	4-5	4-(aminometyl)-6-(5-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 363,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 8,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (br d, J = 2,4 Hz, 3H), 8,42 - 8,35 (m, 2H), 8,32 - 8,26 (m, 2H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 3H), 4,61 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-71		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(5-(2-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 379,1$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 9,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (br s, 3H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,39 - 8,35 (m, 2H), 8,31 - 8,27 (m, 1H), 8,25 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 4,58 (br d, J = 5,6 Hz, 2H).
4-72		4A	4-1	4-(aminometyl)-6-(5-(o-tolyloxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 359,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (br s, 3H), 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 2H), 8,26 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (td, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (td, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,59 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H)

4-73		4A	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(2,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 373,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 8,94 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,56 (br s, 3H), 8,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 1,6$, 8,4 Hz, 1H), 8,01 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 2,0$, 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,59 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)
4-74		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-chloro-4-methylphenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 393,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,60 - 12,48$ (s, 1H), 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 1,6$, 8,4 Hz, 1H), 8,07 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 2,4$, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)
4-75		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-chloro-2-methylphenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 393,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,55$ (br s, 1H), 8,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 8,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 1,6$, 8,4 Hz, 1H), 7,99 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (dd, $J = 1,6$, 8,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)
4-76		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-chloro-2,4-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 407,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,54$ (br s, 1H), 8,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (m, 2H), 8,14 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,25 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H),

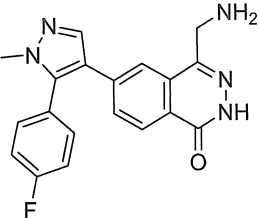
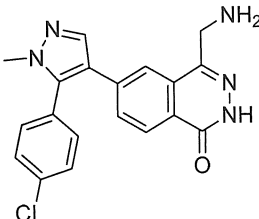
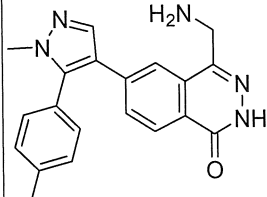
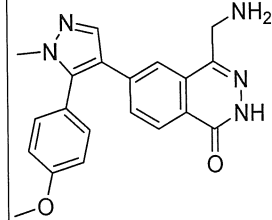
				4,08 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)
4-77		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 375,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 8,95 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,55 (br s, 3H), 8,39 - 8,36 (m, 2H), 8,31 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,26 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 7,04 - 7,00 (m, 2H), 4,58 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H)
4-78		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(2-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 375,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,99$ (s, 1H), 8,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 7,96 - 7,93 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (dt, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (dd, $J = 1,6, 8,4, 1\text{H}$), 7,21 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,04 (dt, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 4,59 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-79		4B	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-benzyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 387,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,40$ (br s, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 4,18 (br t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,98 (br t, $J = 5,4$ Hz, 2H)

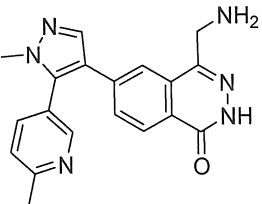
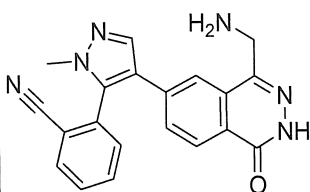
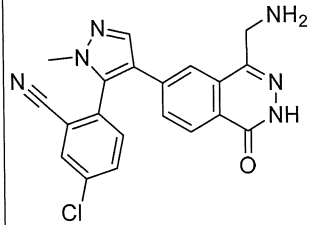
4-80		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ :325,3; ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,44 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (dd, J=1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,64 (br t, J=5,6 Hz, 2H), 4,01 (br s, 2H), 3,58 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,51 (t, J=7,2 Hz, 3H).
4-81		4C	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 339,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,55 (td, J = 2,0, 4,0 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 6 H)
4-82		4B	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-cyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ 337,3; ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,36 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 4,23 (br s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,24 (br s, 2H), 2,07 (br s, 1H), 0,62 (br d, J=5,2 Hz, 2H), 0,54 (br s, 2H).
4-83		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 373,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,88 (s, 1H), 8,56 (br s, 3H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,2, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,58 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (br t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,85 (br t, J = 5,2 Hz, 2H)

4-84		4B	4-1	6-(5-acetyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)-4-(aminomethyl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 339,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,64$ (br s, 1H), 8,55 (br s, 3H), 8,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,05 (br s, 2H), 4,48 (br s, 2H), 4,26 (br s, 2H), 4,01 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H)
4-85		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(cyclopropanecarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 365,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,41$ (br s, 3H), 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 4,17 (br s, 2H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 0,84 - 0,79 (m, 4H).
4-86		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(cyclobutylcarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 379,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,2$ (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,95 (br s, 2H), 3,53 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 4H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H)
4-87		4A	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(cyclopentylcarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 393,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,64$ (br s, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,94 (br d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,07 (br s,

				2H), 4,48 (s, 2H), 4,24 (br t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,07 (br t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 2H), 1,63 - 1,62 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H)
4-88		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(cyclohexanecarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 407,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,65$ (br s, 1H), 8,52 (br s, 3H), 8,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,49 (br s, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 4,09 - 4,04 (m, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 1,73 - 1,70 (m, 5H), 1,45 - 1,23 (m, 5H)
4-89		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(bicyclo[1.1.1]pentane-1-carbonyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 391,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,88$ (s, 1H), 8,45 (br s, 3H), 8,32 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 2H), 5,24 - 4,95 (m, 2H), 4,52 (br s, 2H), 4,32 - 4,09 (m, 4H), 2,22 - 2,06 (m, 7H).
4-90		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-benzoyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 401,0$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,90$ (br s, 1H), 8,59 - 8,37 (s, 3H), 8,36 - 8,25 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 - 7,79 (m, 2H), 7,52 (br d, J = 4,0 Hz, 5H), 5,15 (br s, 2H), 4,52 (br s, 2H), 4,29 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,08 - 3,70 (m, 2H)

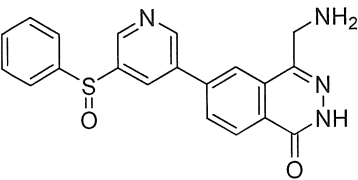
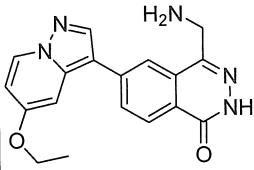
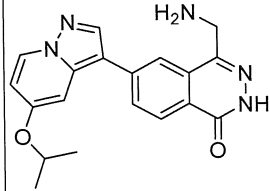
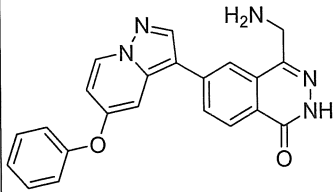
4-91		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 350,0$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,40 (br s, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,76 (s, 3H)
4-92		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 366,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,46 (br s, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (td, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 4,32 - 4,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H)
4-93		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 362,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,39 - 8,29 (s, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,01 - 6,99 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,98 - 6,94 (dt, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,27 (br d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).
4-94		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-5-(3-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 346,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,35 (br s, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,73 (s, 3H),

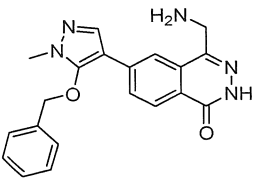
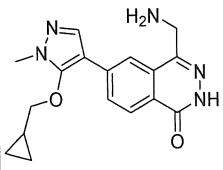
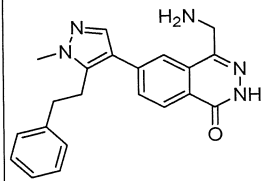
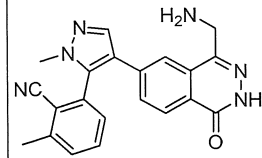
				2,36 (s, 3H)
4-95		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 350,1$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,49 (br s, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 4,28 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H)
4-96		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 366,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,54 (br s, 3H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,48 - 7,45 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 4,33 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,75 (s, 3H)
4-97		4A	4-4	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-5-(p-tolyl)-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 346,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 2H), 4,27 (br s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)
4-98		4A	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 362,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m,

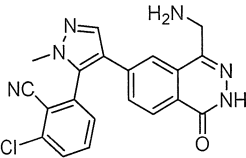
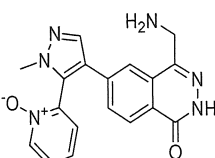
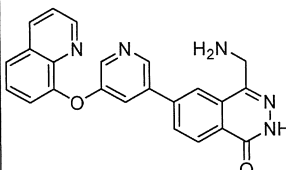
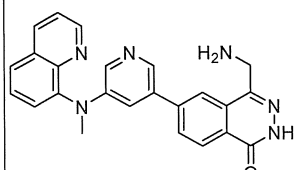
				2H), 4,30 (br d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).
4-99		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-5-(6-methylpyridin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 347,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (br s, 3H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,77 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,31 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,73 (s, 3H)
4-100		4A	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 357,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,09(m, 2H), 7,99 - 7,89 (td, J = 1,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,24 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H).
4-101		4A	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-clobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 391,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,59 - 8,44 (br s, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H)

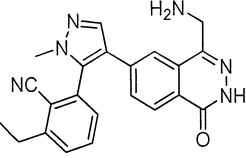
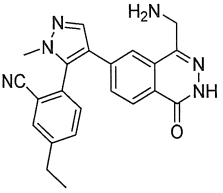
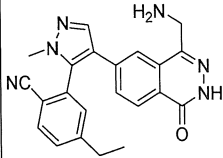
4-102		4G	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-cyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 447,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,52 (br s, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,29 (br s, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 0,90 (br dd, $J = 3,4, 5,9$ Hz, 2H), 0,87 - 0,74 (m, 2H)
4-103		4A	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 391,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H)
4-104		4A	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 387,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,58 - 8,45 (s, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,37 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)
4-105		4A	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-metylbzenonitril LCMS $[M+1]^+ = 371,1$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,20$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)

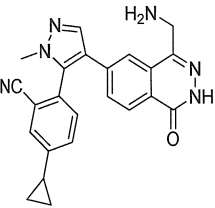
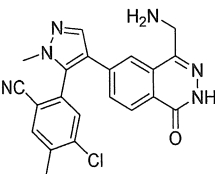
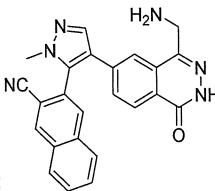
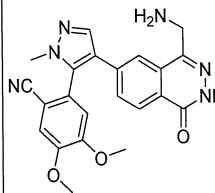
4-106		4A	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 371,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,44 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,45 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)
4-107		4A	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-methoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 387,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,59 (br s, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,24 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,72 (s, 3H)
4-108		4B	4-7	4-(aminomethyl)-6-(1-benzyl-1H-imidazol-5-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 332,1$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,35$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,92 (s, 2H)
4-109		4A	4-3	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)acetone ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,59$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 2,83 (s, 3H)
4-110		4B	4-2	4-(aminomethyl)-6-(2-methyloxazolo[4,5-c]pyridin-7-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 308,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,59$ (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,38

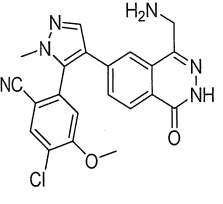
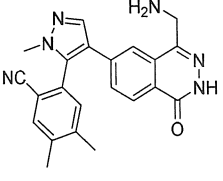
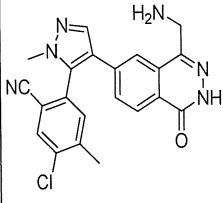
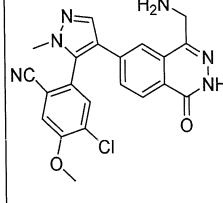
				(br s, 1H), 4,10 (d, J = 5,6Hz, 2H), 2,73 (s, 3H)
4-111		4A	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(phenylsulfinyl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 377,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,0 (s, 1H), 9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,72 - 8,66 (m, 1H), 8,65 - 8,45 (br s, 3H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 3H), 4,59 (br d, J = 5,6 Hz, 2H)
4-112		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 336,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,62 (m, 4H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 4,58 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,24 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H)
4-113		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-isopropoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 350,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,84 (s, 1H), 8,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 4H), 8,33 - 8,28 (m, 1H), 8,21 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 4,94 (td, J = 6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,58 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)
4-114		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-phenoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 384,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s, 1H),

				8,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,43 (br s, 3H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 4,53 (br s, 2H).
4-115		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(benzyloxy)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 362,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,87 (s, 1H), 8,41 (br s, 3H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,45 (br s, 2H), 3,61 (s, 3H)
4-116		4A	4-2	4-(aminomethyl)-6-(5-(cyclopropylmethoxy)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 326,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,78 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,43 (br s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,90 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,26 - 1,21 (m, 1H), 0,53 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H)
4-117		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-5-phenethyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 360,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,88 (s, 1H), 8,63 (br s, 3H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 3H), 4,50 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,19 (br t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86 (br t, J = 7,6 Hz, 2H)
4-118		4A	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-methylbenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 371,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,85 (s, 1H), 8,43 - 8,29 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H),

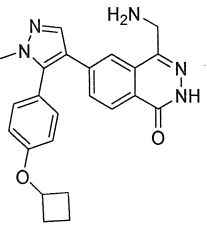
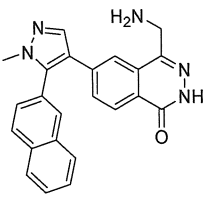
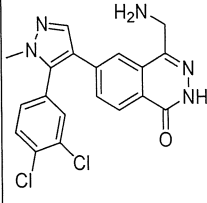
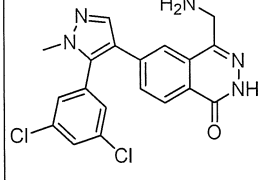
				8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
4-119		4A	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroptalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-clobenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 298,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7,98 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 1,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H)
4-120		4B	4-2	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroptalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin 1-oxit LCMS [M+1] ⁺ = 349,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,72 (br s, 1H), 8,54 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (td, J = 0,8, 7,6 Hz, 1H), 6,97 (br s, 2H), 4,14 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H)
4-121		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(quinolin-8-yloxy)pyridin-3-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 396,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,98 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,87 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 8,43 - 8,33 (m, 4H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 - 8,01 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,90 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 2H)
4-122		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(methyl(quinolin-8-yl)amino)pyridin-3-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 409,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,04 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,73 - 8,60 (m, 4H), 8,41 - 8,37

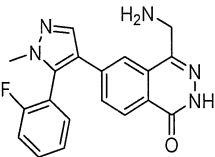
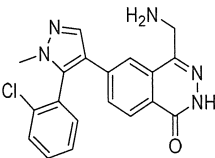
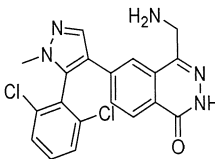
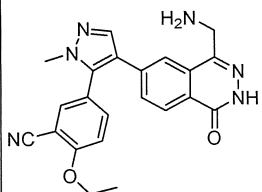
				(m, 2H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,17 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 4,57 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H)
4-123		4B	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethylbenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 385,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,84 (s, 1H), 8,54 (br s, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 4,20 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
4-124		4B	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-ethylbenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 385,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,36 (m, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,43 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,78 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
4-125		4B	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-ethylbenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 385,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,85 (s, 1H), 8,50 - 8,29 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,10 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,78 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

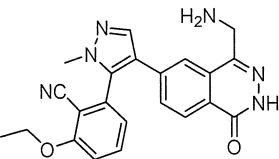
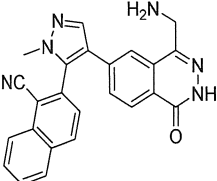
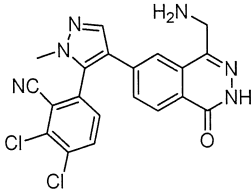
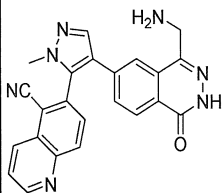
4-126		4B	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-cyclopropylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 397,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,20$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,49 - 4,29 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,23 - 1,09 (m, 2H), 0,95 - 0,79 (m, 2H)
4-127		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-5-methylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 405,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)
4-128		4B	4-4	3-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 407,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 4H), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,36 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 4,31 (br d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H)
4-129		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dimethoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 417,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,37 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,40 - 4,26 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)

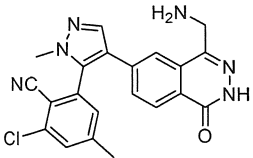
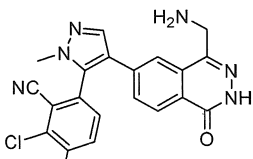
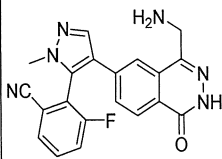
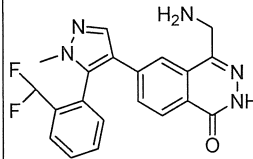
4-130		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-chloro-4-methoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 421,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 8,37 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,45 - 4,29 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
4-131		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-dimethylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 385,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 22,0$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)
4-132		4B	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-chloro-4-methylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 405,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,22$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
4-133		4B	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-5-methoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 421,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,43 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)

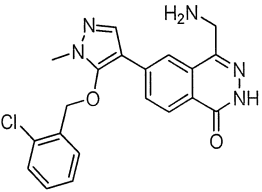
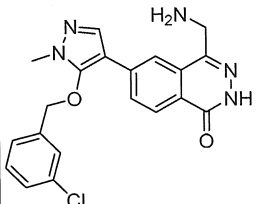
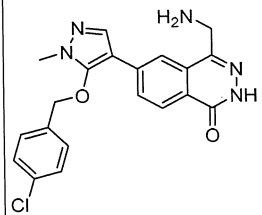
4-134		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-ethylphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 360,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,51 - 8,28 (br s, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,72 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
4-135		4B	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-isopropylphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 374,2$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,13$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)
4-136		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-cyclopropoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 388,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,40 (br s, 3H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,29 (br s, 2H), 3,93 (td, $J = 3,2, 6,0$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 0,88 - 0,79 (m, 2H), 0,75 - 0,67 (m, 2H)
4-137		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(3-cyclobutoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 402,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 4,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,37 - 2,25

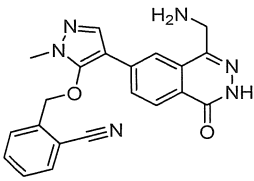
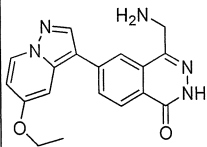
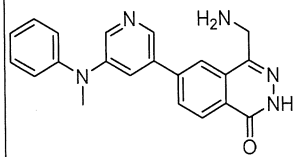
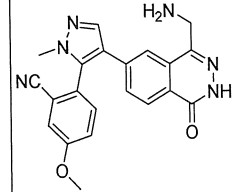
				(m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,73 (q, J = 10,4 Hz, 1H), 1,64 - 1,50 (m, 1H)
4-138		4B	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-cyclobutoxyphenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 402,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,82 (s, 1H), 8,60 - 8,36 (br s, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 4,77 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,29 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,17 - 2,03 (m, 2H), 1,81 (q, J = 10,0 Hz, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H)
4-139		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-5-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 382,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,82 (s, 1H), 8,35 (s, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,10 - 7,95 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 7,68 - 7,57 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (br s, 2H), 3,80 (s, 3H)
4-140		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(3,4-dichlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 400,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,14 - 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-141		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(3,5-dichlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 400,0; ¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,26 (br d, J = 8,4

				Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)
4-142		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(2-fluorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 350,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,85 (s, 1H), 8,40 - 8,28 (br s, 3H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 4,28 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H)
4-143		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(2-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 366,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,83 (s, 1H), 8,42 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,56 (m, 1H), 7,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 3,65 (s, 3H)
4-144		4B	4-5	4-(aminomethyl)-6-(5-(2,6-dichlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 400,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,85 (s, 1H), 8,46 - 8,30 (m, 4H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,74 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,30 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H)
4-145		4B	4-5	5-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-ethoxybenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 401,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,85 (s, 1H), 8,40 (br s, 3H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H),

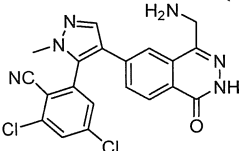
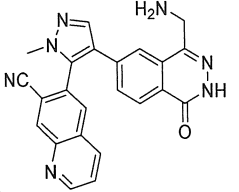
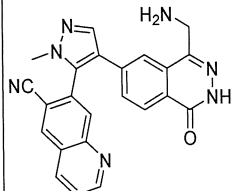
				7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,34 (br s, 2H), 4,28 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,41 (t, J = 6,8 Hz, 3H)
4-146		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethoxybenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 401,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,87 (s, 1H), 8,38 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 2H), 4,28 - 4,21 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
4-147		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril LCMS [M+1] ⁺ = 407,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,85 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,41 - 8,30 (m, 4H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,20 (m, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-148		4B	4-4	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,3-dichlorobenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 425,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,89 (s, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-149		4B	4-4	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)quinolin-5-carbonitril LCMS [M+1] ⁺ = 408,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,84 (s, 1H), 9,20 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 1H), 8,58 -

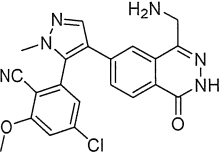
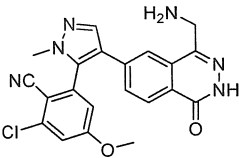
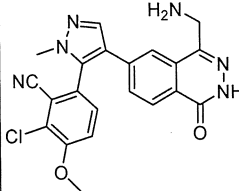
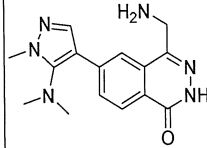
				8,52 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (br s, 3H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,19 (m, 2H), 3,80 (s, 3H)
4-150		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-chloro-4-methylbenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 405,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)
4-151		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-chloro-5-methylbenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 405,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,87 (s, 1H), 8,53 - 8,33 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,33 (br s, 3H)
4-152		4B	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fluorobenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 375,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,88 (s, 1H), 8,39 (br s, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,30 (br d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H)
4-153		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(2-(difluoromethyl)phenyl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 382,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,82 (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m,

				2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,46 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,60 (s, 3H)
4-154		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-((2-clobenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1]⁺ = 396,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,87 (s, 1H), 8,47 - 8,29 (br s, 3H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,38 (dt, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (dt, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,63 (s, 3H)
4-155		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-((3-clobenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1]⁺ = 396,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,43 - 8,30 (br s, 3H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,67 (s, 3H)
4-156		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-((4-clobenzyl)oxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1]⁺ = 396,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,53 - 8,32 (br s, 3H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,47 (br s, 2H), 3,65 (s, 3H)

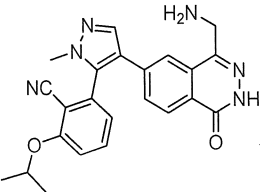
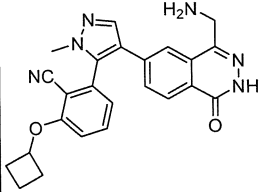
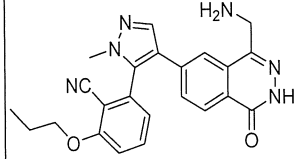
4-157		4B	4-5	2-(((4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)methyl)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 387,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,88$ (s, 1H), 8,57 - 8,34 (m, 3H), 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,54 (br t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,46 (br s, 2H), 3,69 (s, 3H)
4-158		4B	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 322,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (br s, 3H), 8,34 - 8,29 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1H), 4,58 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
4-159		4A	4-7	4-(aminomethyl)-6-(5-(methyl(phenyl)amino)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 358,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 8,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,43 (br s, 3H), 8,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 2H), 7,84 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 0,8, 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,60 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,42 (s, 3H)
4-160		4A	4-1	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-metoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 387,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,50 - 8,35 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,49 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (s, 3H)

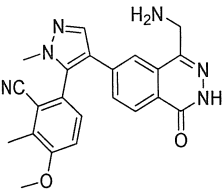
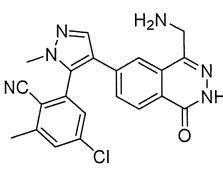
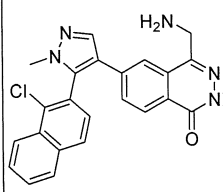
4-161		4B	4-1	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-cyclopropylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 397,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 - 7,44 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (br s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,12 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 2H), 0,95 - 0,81 (m, 2H)
4-162		4A	4-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(2,4-dimethoxyphenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 405,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,99$ (s, 1H), 8,84 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,51 (br s, 3H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,59 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,80 - 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)
4-163		4B	4-5	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-yl)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 393,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,95$ (s, 1H), 12,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,48 - 8,38 (m, 3H), 8,37 - 8,30 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,54 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 4,62 (br s, 2H)
4-164		4B	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,5-diclobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 424,9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,87$ (s,

				1H), 8,52 (br s, 3H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,39 (br t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-165		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,6-dichlorobenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 425,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,90 (s, 1H), 8,46 - 8,31 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,30 (m, 2H), 3,79 (s, 3H)
4-166		4B	4-4	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)quinolin-7-cacbonitril LCMS [M+1] ⁺ = 408,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,84 (s, 1H), 9,18 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,33 - 8,23 (m, 3H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-167		4B	4-4	7-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)quinolin-6-cacbonitril LCMS [M+1] ⁺ = 408,2; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,84 (s, 1H), 9,17 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 - 8,25 (m, 4H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,30 (br t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H)

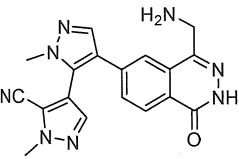
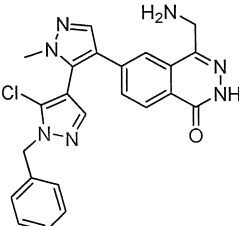
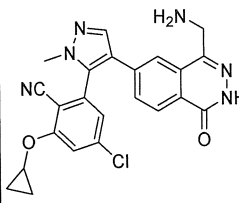
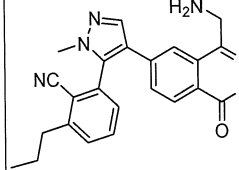
4-168		4B	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-methoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 421,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,88$ (s, 1H), 8,39 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,48 - 4,25 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,75 (s, 3H)
4-169		4B	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-chloro-4-methoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 421,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,60 (br s, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)
4-170		4B	4-4	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-chloro-3-methoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 421,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 8,37 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)
4-171		4B	4-8	4-(aminomethyl)-6-(5-(dimethylamino)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 299,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,43$ (s, 1H), 8,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 - 8,92 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,80 (s, 6H), 2,12 - 2,31 (m, 2H)

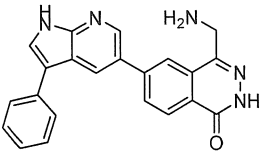
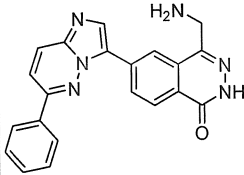
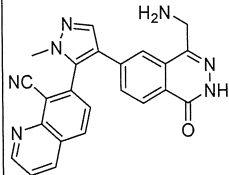
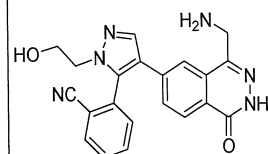
4-172		4B	4-8	N-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-methylbenzamid LCMS $[M+1]^+ = 389,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,47$ (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 1H), 7,02 - 7,12 (m, 2H), 6,83 - 6,93 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,80 - 2,24 (m, 2H).
4-173		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-ethoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 401,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,37 (br s, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 2H), 4,19 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)
4-174		4B	4-5	2-(((4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)oxy)methyl)-3-cyanobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 421,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 8,44 (br s, 3H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,55 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,75 (s, 3H)
4-175		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-oxycyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 413,0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 8,41 - 8,29 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,93 - 7,88 (m, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J =$

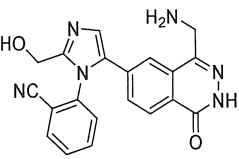
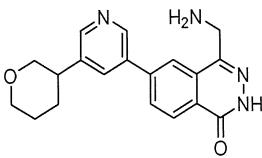
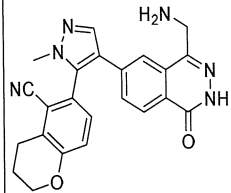
				7,2 Hz, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (tt, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 0,91 - 0,78 (m, 4H)
4-176		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-isopropoxybenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 415,1; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,87 (s, 1H), 8,41 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,6, 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (td, J = 6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,34 (dd, J = 1,2, 6,0 Hz, 6H)
4-177		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xyclobutoxybenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 427,3; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,87 (s, 1H), 8,38 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,93 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 2,21 - 2,05 (m, 2H), 1,83 (q, J = 10,2 Hz, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 1H)
4-178		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-propoxybenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 415,3; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,59 (br s, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,0, 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz,

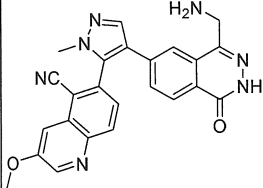
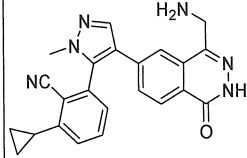
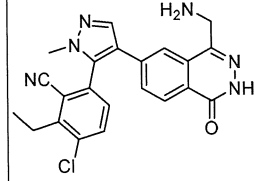
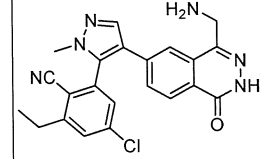
				1H), 4,30 - 4,13 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 1,77 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
4-179		4B	4-4	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-methoxy-2-methylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 401,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,35 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)
4-180		4B	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-methylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 405,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 8,37 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)
4-181		4D	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(1-clonaphthalen-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phthalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 416,3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,82$ (s, 1H), 8,38 - 8,26 (m, 5H), 8,21 - 8,11 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,23 (m, 2H), 3,67 (s, 3H)

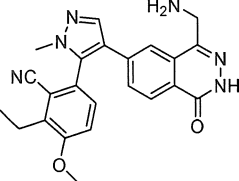
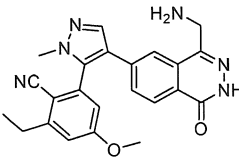
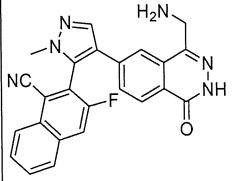
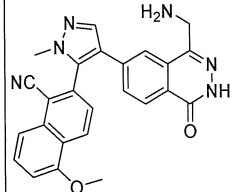
4-182		4D	4-4	4-(aminomethyl)-6-(1-methyl-5-(quinolin-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 383,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (br s, 3H), 8,16 - 8,11 (m, 2H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,87 (dt, $J = 1,2$, 7,6 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,2$, 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,36 (br d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H)
4-183		4D	4-4	3-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-phenylpropanitril LCMS $[M+1]^+ = 385,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,90$ (s, 1H), 8,47 (br d, $J = 14,0$ Hz, 3H), 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 3H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 4,65 - 4,45 (m, 2H), 4,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 1H)
4-184		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-clo-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 441,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,54 - 8,39 (m, 3H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 3H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 4,34 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-185		4D		4-(aminomethyl)-6-(5'-clo-1',2'-dimethyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 370,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,43 - 8,30 (br s, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 1,6$, 8,4 Hz, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)

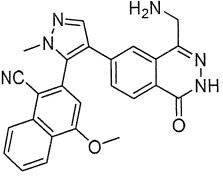
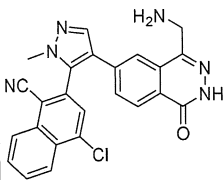
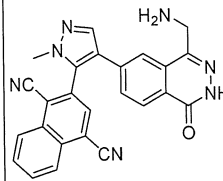
4-186		4D		4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1',2-dimethyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-5'-carbonitril LCMS [M+1] = 361,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,89 (s, 1H), 8,40 - 8,31 (br s, 3H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)
4-187		4D		4-(aminomethyl)-6-(1'-benzyl-5'-clo-2-methyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 446,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 3H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 3,75 (s, 3H).
4-188		4D		2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-6-xyclopropoxybenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 447,1; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,87 (s, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,48 - 4,26 (m, 2H), 4,21 (td, <i>J</i> = 3,2, 6,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 0,98 - 0,87 (m, 2H), 0,86 - 0,73 (m, 2H)
4-189*		4D	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-propylbenzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 399,2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD- <i>d</i> ₄) δ = 8,19 - 8,13 (m, 2H), 7,87 - 7,81 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2 H) 0,97 - 0,91 (m, 3H)

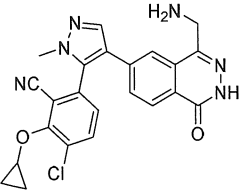
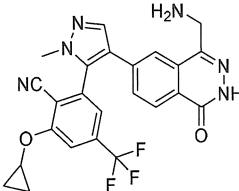
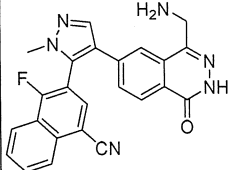
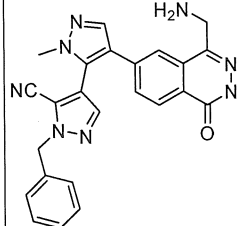
4-190		4B	4-6	4-(aminomethyl)-6-(3-phenyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 368,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,94$ (s, 1H), 12,19 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,57 (br d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 8,38 (s, 2H), 8,31 (br s, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,63 (br s, 2H)
4-191		4B	4-4	4-(aminomethyl)-6-(6-phenylimidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 369,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,98$ (s, 1H), 8,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,78 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 3H), 4,63 (br s, 2H)
4-192		4D	4-9	7-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)quinolin-8-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 408,2$; ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) $\delta = 9,09$ (dd, $J = 1,6, 4,0$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (dd, $J = 4,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,46 - 4,30 (m, 2H), 3,88 (s, 3H)
4-193		4D	4-2	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 387,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,50 - 12,33$ (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 2H), 7,65 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,98 - 4,76 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (br s, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,79 -

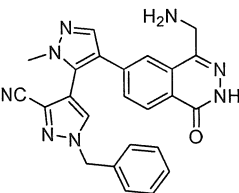
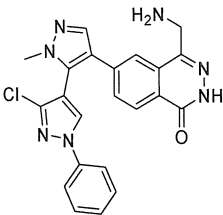
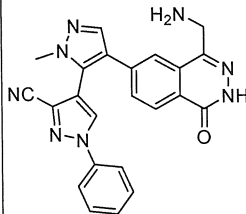
				3,73 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,63 (br s, 2H)
4-194		4D	4-2	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-2-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 373,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,91$ (s, 1H), 8,50 - 8,33 (br s, 3H), 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 3H), 7,75 (ddd, $J = 2,8, 6,4, 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 5,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,46 (br d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 5,6, 13,2$ Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,04 (br d, $J = 16,0$ Hz, 1H)
4-195		4D	4-4	4-(aminomethyl)-6-(5-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 337,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,07 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,49 (br s, 3H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,34 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 4,62 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,98 - 3,85 (m, 2H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 1H), 2,07 - 1,86 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 2H)
4-196		4D	4-4	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)croman-5-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 435,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,39 (br s, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,90 (br t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 2H)

4-197		4D	4-4	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-methoxyquinolin-5-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 438,2$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,86$ (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), $8,48$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), $8,19$ (s, 1H), $8,15$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), $7,85$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), $7,77$ (s, 1H), $7,73$ (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), $7,55 - 7,49$ (m, 1H), $4,50 - 4,20$ (m, 2H), $4,05$ (s, 3H), $3,87$ (s, 3H)
4-198		4E	4-2	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-cyclopropylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 397,3$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,23$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $8,14$ (s, 1H), $7,81 - 7,75$ (m, 1H), $7,70$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,57$ (s, 1H), $7,50 - 7,45$ (m, 1H), $7,30$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $3,85$ (s, 2H), $3,80$ (s, 3H), $2,36 - 2,19$ (m, 1H), $1,24 - 1,17$ (m, 2H), $0,98 - 0,86$ (m, 2H)
4-199		4D	4-4 4-11	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-chloro-2-ethylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 419,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,83$ (br s, 1H), $8,28$ (s, 1H), $8,10$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $8,01$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $7,79$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), $7,66$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,41$ (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), $4,36 - 4,20$ (m, 2H), $3,74$ (s, 3H), $2,95$ (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), $1,17$ (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
4-200		4D	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-ethylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 419,2$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,88$ (s, 1H), $8,38$ (br s, 3H), $8,28$ (s, 1H), $8,11$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), $7,85$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $7,82$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), $7,75$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), $7,42$ (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), $4,39 - 4,22$ (m, 2H), $3,75$ (s, 3H), $2,83$ (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), $1,21$ (t, $J =$

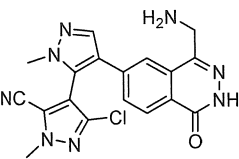
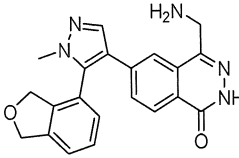
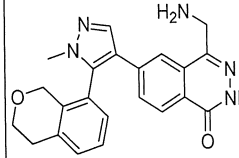
				7,6 Hz, 3H)
4-201		4D	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethyl-5-methoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 415,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,40 (br d, $J = 9,6$ Hz, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,80 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
4-202		4D	4-1 4-10	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethyl-4-methoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 415,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,85$ (br s, 1H), 8,47 - 8,15 (m, 4H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,36 - 4,16 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,80 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
4-203		4E	4-1	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fluoro-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,2$; ^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) $\delta = 8,28$ (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (br dd, $J = 3,6, 5,2$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,46 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 4,47-4,31 (m, 2H), 3,86 (s, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, CD$_3$OD) $\delta -116,45$ (s, 1F)
4-204		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-methoxy-1-naphthonitril LCMS $[M + 1]^+ = 437,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,51 (br

				s, 3H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 4,34 (br dd, $J = 5,6, 10,0$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)
4-205		4D	4-1	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-methoxy-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 437,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,33 (s, 4H), 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 1,2, 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,43 - 4,23 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)
4-206		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 444,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,57 (br s, 3H), 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 - 8,19 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,32 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,45 - 4,20 (m, 2H), 3,81 (s, 3H)
4-207		4D	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)naphthalen-1,4-dicacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 432,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,42 - 8,37 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 2H), 3,82 (s, 3H)

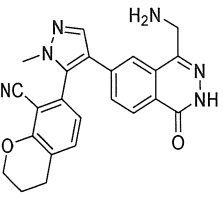
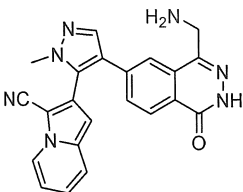
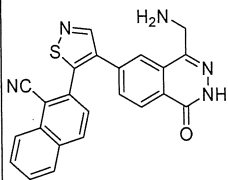
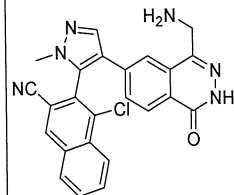
4-208		4D	4-1	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-cyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 447,0$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,90$ (s, 1H), 8,37 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,4, 17,6$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,2, 8,0$ Hz, 1H), 4,47 (tt, $J = 2,8, 6,0$ Hz, 1H), 4,43 - 4,27 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 0,88 - 0,80 (m, 1H), 0,79 - 0,70 (m, 1H), 0,65 (td, $J = 2,8, 6,0$ Hz, 2H)
4-209		4D	4-1	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-cyclopropoxy-4-(trifluoromethyl)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 481,2$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,88$ (s, 1 H), 8,55 (br s, 3 H), 8,33 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,84-7,77 (m, 2 H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1 H), 4,38-4,29 (m, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 0,98- 0,91 (m, 2 H), 0,89- 0,79 (m, 2 H)
4-210		4E	4-1	3-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-flo-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,2$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,53 (d, $J = 18,5$ Hz, 3H), 8,44 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 2H), 8,06 - 7,97 (m, 3H), 7,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,82 (s, 3H)
4-211		4D	4-6	4-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1'-benzyl-2-methyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-5'-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 437,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,89$ (s, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,24 -

				7,20 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 3,84 (s, 3H)
4-212		4D	4-6	4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1'-benzyl-2-methyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-3'-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 437,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,89$ (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,5, 8,4$ Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,38 (br s, 2H), 3,81 (s, 3H)
4-213		4D	4-1	4-(aminomethyl)-6-(3'-chloro-2-methyl-1'-phenyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 432,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,44 - 8,26 (m, 4H), 7,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (br d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (br d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 4,06 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)
4-214		4D	4-1	4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-2-methyl-1'-phenyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-3'-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 423,2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) $\delta 12,90$ (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,56 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,70 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 4,41 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H)

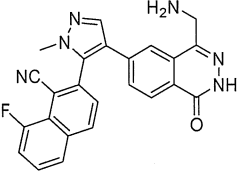
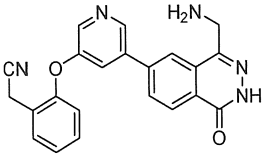
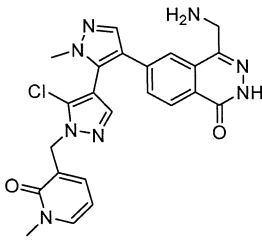
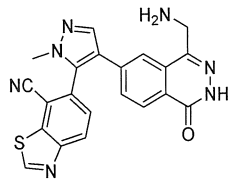
4-215		4E	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-chloro-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 441,3$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,67$ (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,55 - 4,30 (m, 2H), 3,82 (s, 3H)
4-216		4D	4-12	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-fluoro-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,1$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,37$ (br s, 1H), 8,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 5,2, 9,2$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 2,4, 9,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 2H)
4-217		4D	4-1	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-fluoro-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,0$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,52 - 8,38 (m, 4H), 8,36 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,8, 17,2$ Hz, 3H), 7,35 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,37 - 4,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-218		4D	4-1	3-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-chloro-2-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 441,2$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,47 - 8,39 (m, 5H), 8,37 (s, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 3H), 7,38 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 2H), 3,79 (s, 3H)

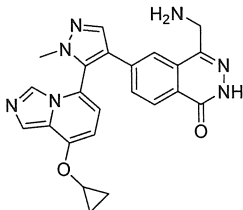
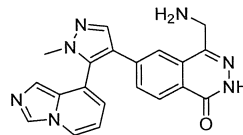
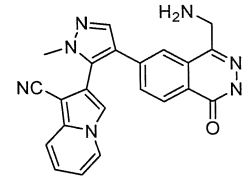
4-219		4D	4-6	4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-3'-chloro-1',2'-dimethyl-1'H,2H-[3,4'-bipyrazol]-5'-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 395,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,89$ (s, 1H), 8,55 (br d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 4,39 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)
4-220		4D	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 374,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta =$ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8,21$ (m, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,09 - 5,18 (m, 2H), 4,80 (m, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 3,76 (s, 3 H); (400 MHz, T = 353K, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,65$ (s, 1H), 8,51 (s, 3H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 4H), 7,41 - 7,40 (m, 1H), 5,11 - 5,09 (m, 2H), 4,77 - 4,74 (m, 1H), 4,40 - 4,34 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,73 (s, 3H)
4-221		4D	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(isocroman-8-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 388,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,24 - 8,19$ (m, 2H), 7,77 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 3H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,04 - 2,89 (m, 2H); (400 MHz, T = 352K, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,64$ (s, 1H), 8,48 (s, 3H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 3H), 3,91 - 3,73 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,03 - 2,84 (m, 2H)

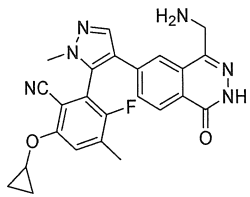
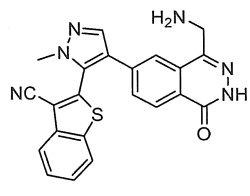
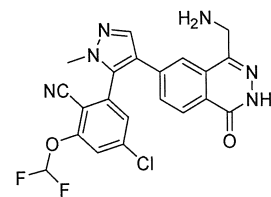
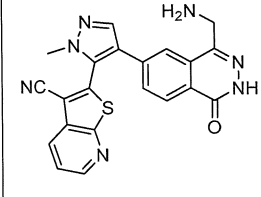
4-222		4D	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(isoquinolin-8-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phthalazin-1(2H)-one LCMS $[M+1]^+ = 383,1$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 9,20$ (s, 1H), 8,68 - 8,60 (m, 2H), 8,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,80 (s, 3H)
4-223		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-fluoro-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,1$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,41 - 8,25 (m, 4H), 8,07 - 7,96 (m, 2H), 7,96 - 7,84 (m, 3H), 7,71 (dd, $J = 8,0, 10,0$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,39 - 4,20 (m, 2H), 3,80 (s, 3H)
4-224		4D	4-13	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-fluoro-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,44 (br s, 3H), 8,37 - 8,33 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 2H), 7,98 - 7,95 (m, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 3,80 (s, 3H)
4-225		4D	4-6	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-chloroquinolin-5-carbonitril LCMS $[M + 1]^+ = 442,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 9,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,54 - 8,52 (m, 1H), 8,44 (br s, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 3,80 (s, 3H)

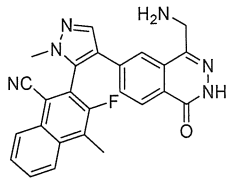
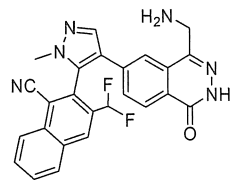
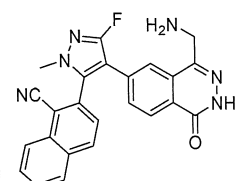
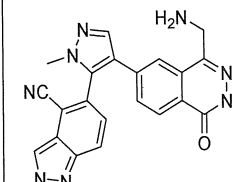
4-226		4D	4-2	7-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)croman-8-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 413,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,40$ (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,35 (br t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 2,89 (br t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,05 - 2,00 (m, 2H)
4-227		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)indolizin-3-carbonitril LCMS $[M + 1]^+ = 396,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,48 - 8,45 (m, 1H), 8,41 (br s, 3H), 8,24 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 8,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,08 (dt, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,37 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H)
4-228		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)isothiazol-5-yl)-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 409,9$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,96$ (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,49 - 8,36 (m, 4H), 8,21 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 - 7,77 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H)
4-229		4D	4-6	3-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-2-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 441,0/443,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,82$ (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,49 - 8,39 (m, 5H), 8,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 3,71 (s, 3H)

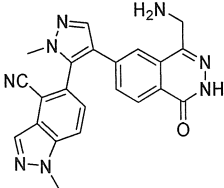
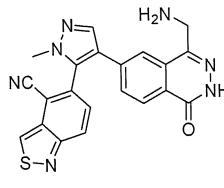
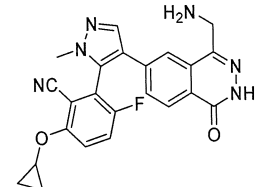
4-230		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-chloro-6-(cyclopropoxy)-3-fluorobenzonitrile LCMS $[M+1]^+ = 465,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,88$ (s, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 4,22 (br d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), 0,87 - 0,76 (m, 2H)
4-231		4D	4-6	3-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-(cyclopropoxy)-2-naphthonitrile LCMS $[M+1]^+ = 215,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,39 (br s, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,96 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,89 - 7,78 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 4,61 (tt, $J = 2,8, 6,0$ Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,00 - 0,90 (m, 2H), 0,80 - 0,64 (m, 2H)
4-232		4D	4-6	2-((4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-3'-chloro-2-methyl-1H,2H-[3,4'-bipyrazol]-1'-yl)methyl)benzonitrile LCMS $[M+1]^+ = 471,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,43 (s, 4H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,77 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,41 (br s, 2H), 3,74 (s, 3H)
4-233		4D	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5-(imidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-one LCMS $[M+1]^+ = 372,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,72$ (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 4,34 - 4,11 (m, 2H), 3,82 (s, 3H)

4-234		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-fluoro-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,57 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 8,47 (br s, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,67 (dd, $J = 7,6, 12,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,43 - 4,21 (m, 2H), 3,76 (s, 3H)
4-235		4D	4-6	2-(2-((5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)pyridin-3-yl)oxy)phenyl)axetonitril LCMS $[M+1]^+ = 384,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 9,05 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,60 (br s, 3H), 8,48 - 8,43 (m, 1H), 8,40 - 8,36 (m, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 1H), 8,19 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J = 1,5, 7,9$ Hz, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 4,58 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H)
4-236		4D	4-6	4-(aminomethyl)-6-(5'-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1'-(1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1H,2H-[3,4'-bipyrazol]-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 477,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,43 (s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 1H), 6,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,45 (s, 3H)
4-237		4D	4-6	6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzo[d]thiazol-7-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 414,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 8,4$ Hz,

				1H), 8,45 (br s, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 4,39 - 4,19 (m, 2H), 3,78 (s, 3H)
4-238		4B	4-13	4-(aminomethyl)-6-(5-(8-cyclopropoxyimidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 428,0$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,42 - 8,37 (m, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,40 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 3,81 - 3,79 (m, 2H), 3,81 - 3,79 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 0,99 - 0,79 (m, 4H)
4-239		4D	4-13	4-(aminomethyl)-6-(5-(imidazo[1,5-a]pyridin-8-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 372,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 3,77 (s, 3H)
4-240		4F	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)indolizin-1-cacbonitril LCMS $[M+1]^+ = 396,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,64 - 8,58 (m, 1H), 8,49 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J = 1,2, 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,04 (dt, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,37 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H)

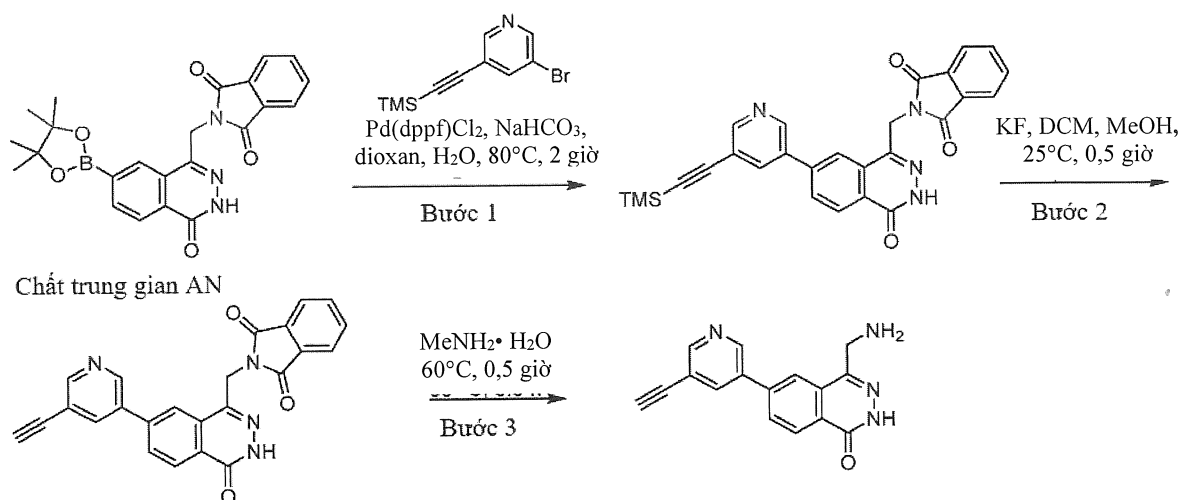
4-241		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-cyclopropoxy-3-fluoro-4-methylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 445,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 8,77 - 8,36 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 2H), 4,11 (td, $J = 2,8, 5,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 0,92 - 0,86 (m, 2H), 0,82 - 0,74 (m, 2H)
4-242		4D	4-8	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzo[b]thiophen-3-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 413,1$; ^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ (ppm) = 8,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 - 8,09 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,78 - 7,75 (m, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 2H)
4-243		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(difluoromethoxy)benzonitril LCMS $[M]^+ = 457,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) = 12,89 (s, 1H), 8,55 (br s, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,83 - 7,79 (m, 1H), 7,79 - 7,52 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 3H)
4-244		4D	4-8	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 414,1$; ^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD) δ (ppm) = 8,79 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 4,01 (s,

				3H), 3,92 (s, 2H)
4-245		4G	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroptalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fluoro-4-methyl-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 439,2$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,34$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 1H), 4,52 - 4,29 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,79 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H)
4-246		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroptalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(difluoromethyl)-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 457,3$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,70$ (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,49 - 8,41 (m, 2H), 8,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,08 - 7,92 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 - 6,77 (m, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 2H), 3,66 (s, 3H)
4-247		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroptalazin-6-yl)-3-fluoro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril LCMS $[M + 1]^+ = 425,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,88$ (s, 1H), 8,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,46 (br s, 3H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 4,25 (br d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,06 (br d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H)
4-248		4D	4-6	5-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydroptalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methyl-2H-indazol-4-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 411,2$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,49 (br s, 3H),

				8,33 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 5H), 3,75 (s, 3H)
4-249		4D	4-6	5-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-methyl-1H-indazol-4-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 411,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,48 - 8,37 (m, 3H), 8,36 - 8,26 (m, 3H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,22 (m, 5H), 3,74 (s, 3H)
4-250		4D	4-6	5-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzo[c]isothiazol-4-carbonitril LCMS $[M+1]^+ = 414,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 10,07 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 8,39 - 8,25 (m, 5H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 3H)
4-251		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-(cyclopropoxy)-3-fluorobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 431,1$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,88$ (s, 1 H), 8,45 (s, 3 H), 8,35 (s, 1 H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,4, 1,10$ Hz, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 4,12 - 4,20 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 0,85 - 0,93 (m, 2 H), 0,75 - 0,84 (m, 2 H)

4-252		4D	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xylopropoxy-4-(trifluoromethoxy)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 497,1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 8,51$ (br s, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 4,32 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 0,96 - 0,77 (m, 4H)
-------	--	----	-----	---

VÍ DỤ 4-253



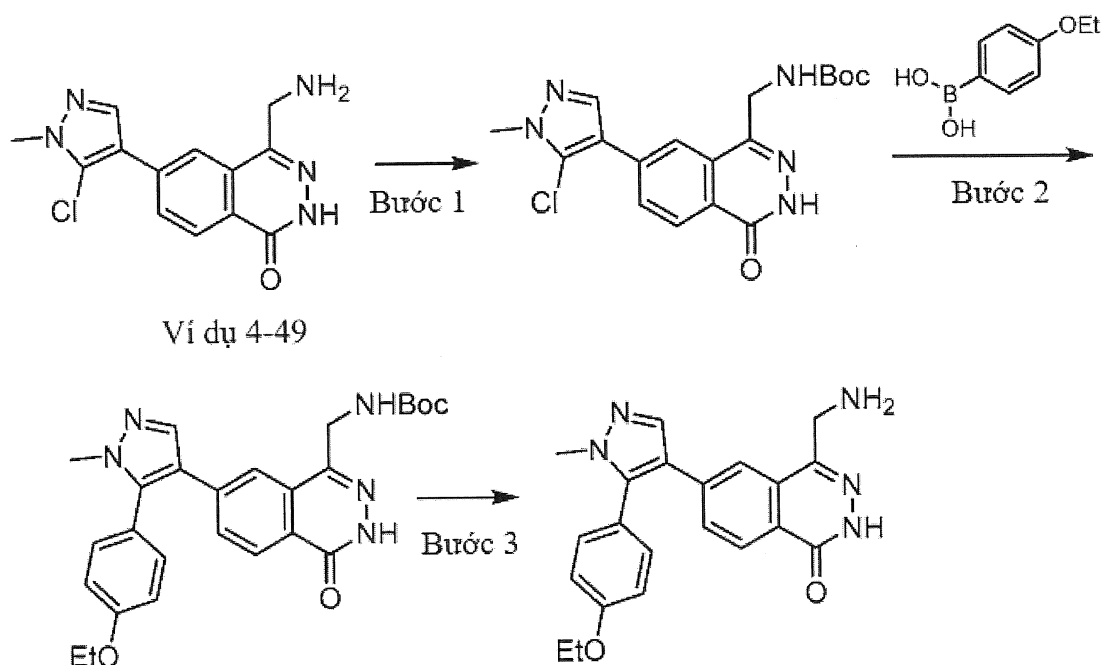
Bước 1: Dung dịch của Chất trung gian AN (136 mg, 315 μmol , 1,00 đương lượng) trong dioxan (4 mL) và nước (0,80 mL) được bổ sung thêm $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23 mg, 32 μmol , 0,10 đương lượng) và natri bicacbonat (79 mg, 944 μmol , 37 μL , 3,00 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc trong chân không thành phần bã, phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ:etyl axetat 10-100%) để tạo ra 2-[[4-oxo-7-[5-(2-trimethylsilyl)ethyl]-3-pyridyl]-3H-phthalazin-1-yl]methyl] isoindolin-1,3-dion (100 mg, 209 μmol , hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,32$ (s, 1H), 8,96 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 0,09 (s, 9H).

Bước 2: Dung dịch của 2-[[4-oxo-7-[5-(2-trimethylsilyl)ethyl]-3-pyridyl]-3H-phthalazin-1-yl]methyl]isoindolin-1,3-dion (100 mg, 209 μmol , 1,00 đương lượng) trong metanol (2 mL) và diclometan (2 mL) được bổ sung thêm kali florua (36 mg, 627 μmol ,

14,7 μL , 3,00 *đương lượng*), và phản ứng được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ. Phản ứng được cô đặc dưới chân không và phần bã được tán nhỏ với nước (5 mL), được lọc và bánh lọc được làm khô trong chân không để tạo ra 2-[[7-(5-etylnyl-3-pyridyl)-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl] metyl]isoindolin-1,3-dion (80 mg, 197 μmol , hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS $[M+1]^+ = 407,0$.

Bước 3: Hỗn hợp của 2-[[7-(5-etylnyl-3-pyridyl)-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl] metyl]isoindolin-1,3-dion (80 mg, 197 μmol , 1,00 *đương lượng*) trong dung dịch chứa nước metylamin (4 mL) được khuấy tại 60°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này phản ứng được cô đặc dưới chân không và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 0%-25%, 10 phút) và đông khô lạnh để tạo ra 4-(aminometyl)-6-(5-etylnyl-3-pyridyl)-2*H*-phtalazin-1-on, ví dụ 4-253 (10 mg, 32,1 μmol , hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 277,2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,60 - 8,49 (m, 4H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,36 - 8,30 (m, 2H), 4,65 - 4,55 (m, 3H).

VÍ DỤ 4-254



Bước 1: Hỗn hợp của 4-(aminometyl)-6-(5-clo-1-metyl-pyrazol-4-yl)-2*H*-phtalazin-1-on, Ví dụ 4-49 (45 mg, 155 μmol , 1,00 *đương lượng*), di-*tert*-butyl dicacbonat (68 mg, 311 μmol , 71 μL , 2,00 *đương lượng*) và trietylamin (47 mg, 466 μmol , 65 μL , 3,00 *đương lượng*) trong diclometan (1,00 mL) được làm sạch bằng khí

nitơ 3 lần và khuấy tại 25°C trong 3 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn để thu được phần bã. Hỗn hợp được tán nhỏ với ete dầu mỏ (3 mL) và được lọc để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-(5-clo-1-metyl-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (40 mg, 96 μ mol, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 390,2$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,41$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,96 - 3,92 (s, 3H), 1,48 - 1,40 (s, 9H).

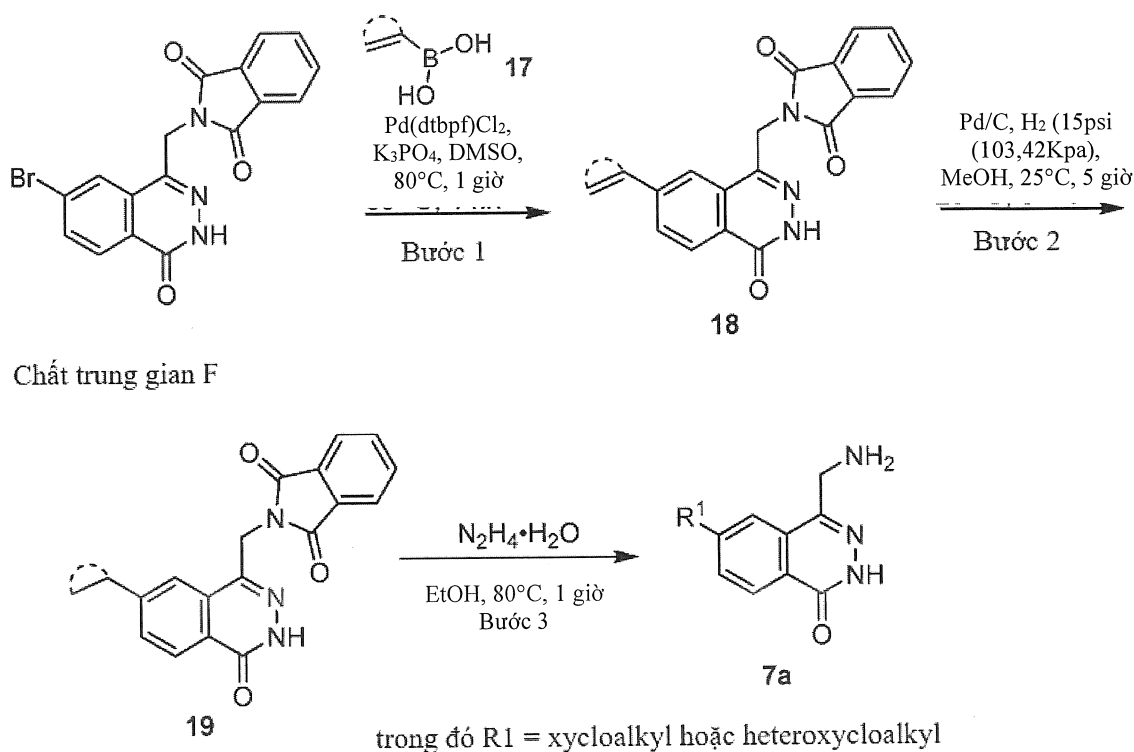
Bước 2: Hỗn hợp của axit (4-etoxyphenyl)boronic (16 mg, 98,5 μ mol, 1,20 *đương lượng*), *tert*-butyl *N*-[[7-(5-clo-1-metyl-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (32 mg, 82 μ mol, 1,00 *đương lượng*), natri cacbonat (26 mg, 246 μ mol, 3,00 *đương lượng*) và Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 8 μ mol, 0,10 *đương lượng*) trong dioxan (3 mL) và nước (0,6 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần và khuấy tại 110°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/ etyl axetat 10-100%) để tạo ra *tert*-butyl-*N*-[[7-[5-(4-etoxyphenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (28 mg, 45 μ mol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 476,2$.

Bước 3: Hỗn hợp của *tert*-butyl-*N*-[[7-[5-(4-etoxyphenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (28 mg, 59 μ mol, 1,00 *đương lượng*) và axit trifloaxetic (1,08 g, 9,45 mmol, 700 μ L, 161 *đương lượng*), trong diclometan (3 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần và khuấy tại 25°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 20%-30%, 7 phút) để tạo ra 4-(aminometyl)-6-[5-(4-etoxyphenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-2*H*-phtalazin-1-on, Ví dụ 4-254 (25 mg, 49 μ mol, hiệu suất 83%, muối TFA) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS $[M+1]^+ = 376,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,31 (br d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,11 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

VÍ DỤ 5-1 VÀ 5-2

PHƯƠNG PHÁP GHÉP CẶP CHUNG ĐỂ ĐIỀU CHẾ VÍ DỤ 5-1 VÀ 5-2

Phương pháp ghép cặp 5:



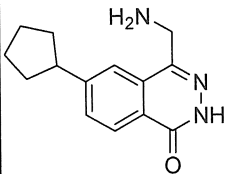
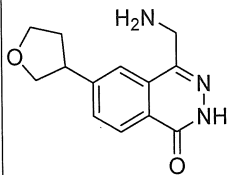
Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian F (200 mg, 521 μ mol, 1,00 đương lượng), axit R^{1a}-boronic 17 trong đó R^{1a} là xycloalkenyl hoặc heteroxycloalkenyl (781 μ mol, 1,50 đương lượng), di-*tert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi; sắt (34 mg, 52 μ mol, 0,10 đương lượng), kali phosphat (221 mg, 1,04 mmol, 2,00 đương lượng) trong dimetylsulfoxit (2,5 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ và để nguội xuống nhiệt độ phòng. Nước (50 mL) sau đó được thêm vào và hỗn hợp được chiết với etyl axetat (40 mL x 3). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, diclometan/metanol 0 đến 10% metanol) để tạo ra sản phẩm ghép cặp 18 tương ứng dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp 18 tương ứng (296 μ mol, 1,00 đương lượng) trong metanol (6 mL) được bổ sung thêm paladi 10% trên cacbon hoạt tính (10 mg). Hỗn hợp được làm sạch bằng khí hydro một vài lần và khuấy dưới không khí chứa nhiều hydro (15 psi (103,42 Kpa)) tại 25°C trong 5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc để tạo ra sản phẩm khử 19 tương ứng dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 3: Hỗn hợp của sản phẩm khử **19** tương ứng và hydrazin hydrat (27 mg, 536 μ mol, 26 μ L) trong etanol (5 mL) được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi và phân bố được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μ m; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 16%-36%, 9 phút) để tạo ra hợp chất R¹ amino mong muốn trong đó R¹ là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl.

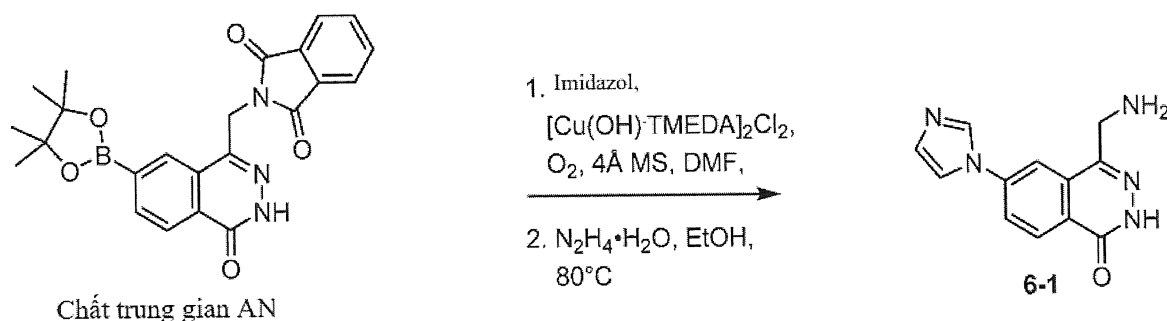
Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, phương pháp ghép cặp 5 và Chất trung gian được mô tả ở đây, Ví dụ **5-1** đến **5-2** được điều chế như trình bày trong bảng 5:

Bảng 5

Ví dụ	Cấu trúc	Tên và đặc tính của hợp chất
5-1		4-(aminometyl)-6-xyclopentylphthalazin-1(2H)-on; LCMS [M+1] ⁺ 244,2; ¹ H NMR (400 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,83 (s, 1H), 8,43 (br s, 3H), 8,22 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 4,47 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,77 - 1,61 (m, 4H).
5-2		(R,S)-4-(aminometyl)-6-(THF-3-yl)phthalazin-1(2H)-on; LCMS [M+1] ⁺ 246,1; ¹ H NMR (400 Hz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 12,86 (s, 1H), 8,53 (s, 3H), 8,24 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 4,46 (br d, J=5,2 Hz, 2H), 4,14 - 3,98 (m, 2H), 3,85 (q, J=7,6 Hz, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H).

ĐIỀU CHẾ VÍ DỤ 6-1 ĐẾN 6-5

VÍ DỤ 6-1

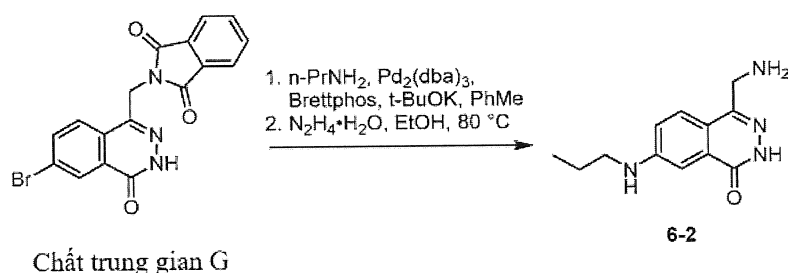


Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian AN (86 mg, 200 μ mol, 1,00 đương lượng), imidazol (68 mg, 1,00 mmol, 5,00 đương lượng), clo(hydroxy)đồng-N,N,N',N'-tetrametyletan-1,2-diamin (9 mg, 20 μ mol, 0,10 đương lượng) và sàng phân tử 4 Å (10 mg) trong DMF (5 mL) được khử khí và được làm sạch bằng oxy 3 lần. Hỗn hợp sau đó

được khuấy tại 25°C trong 12 giờ dưới không khí chứa nhiều oxy (15 psi (103,42 Kpa)). Sau thời gian này hỗn hợp được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 μm; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 3%-33%, 10 phút) để tạo ra 2-[(7-imidazol-1-yl-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)methyl]isoindolin-1,3-dion (4 mg, 10,8 μmol, hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu trắng LCMS $[M+1]^+ = 372,1$.

Bước 2: Dung dịch của 2-[(7-imidazol-1-yl-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)methyl]isoindolin-1,3-dion (3 mg, 8 μmol, 1,00 đương lượng) trong rượu etyl (1,00 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (4 mg, 81 μmol, 3 μL, 10,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ và sau đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã đặc sau đó được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 150 × 25 × 10 μm; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 0%-20%, 9 phút) để tạo ra 4-(aminometyl)-6-imidazol-1-yl-2H-phtalazin-1-on, ví dụ **6-1** (1,4 mg, 5 μmol, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS $[M+1]^+ = 242,1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,12$ (s, 1H), 9,71 - 9,57 (s, 1H), 8,70 - 8,61 (brs, 3H), 8,49 (d, J = 8,8 Hz 1H), 8,47 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,77 (br s, 1H), 4,53 (br d, J = 5,6 Hz, 2H).

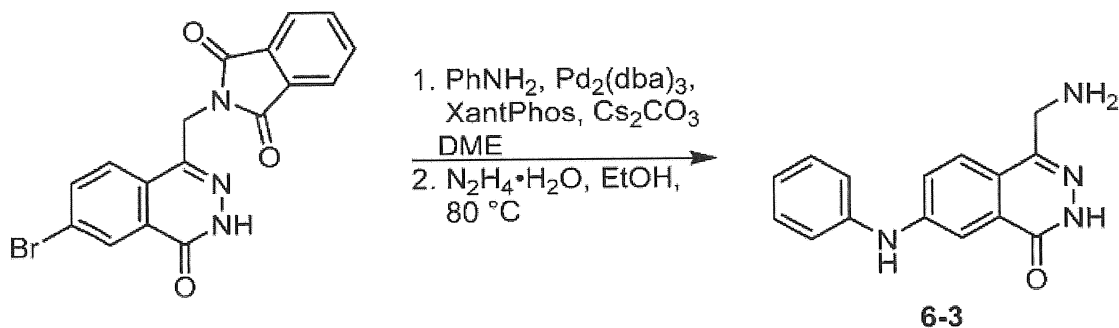
VÍ DỤ 6-2



Bước 1: Dung dịch của Chất trung gian G (50 mg, 130 μmol, 1,00 đương lượng) và propan-1-amin (9 mg, 156 μmol, 13 μL, 1,20 đương lượng) trong toluen (2 mL) được bổ sung thêm $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 mg, 26 μmol, 0,20 đương lượng), kali *tert*-butoxit (29 mg, 260 μmol, 2,00 đương lượng) và BrettPhos (140 mg, 260 μmol, 2,00 đương lượng) dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được hòa tan trong hỗn hợp nước: rượu metyl 2: 1 (3 mL) và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để tạo ra axit 2-[[4-oxo-6-(propylamino)-3H-phtalazin-1-yl]methylcacbamoyl]benzoic (35 mg,

thô) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 381,1$.

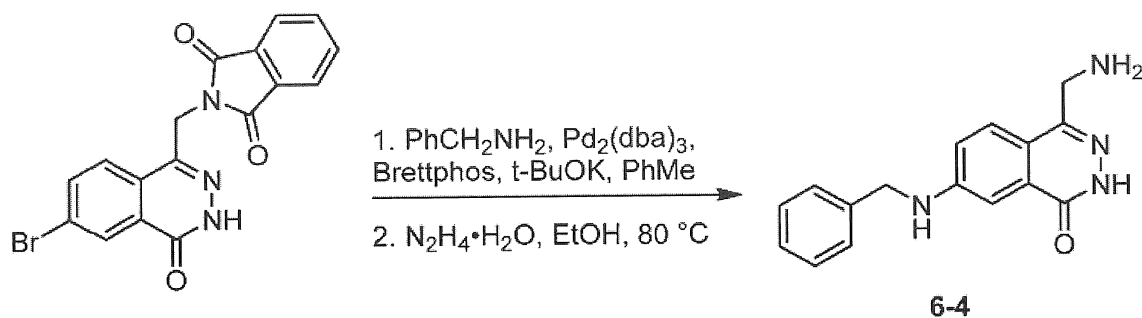
VÍ DỤ 6-3



Bước 1: Dung dịch của Chất trung gian G (200 mg, 521 μmol , 1,00 đương lượng) và anilin (58 mg, 624 μmol , 57,0 μL , 1,20 đương lượng) trong DME (3 mL) được bổ sung thêm xesi cacbonat (678 mg, 2,08 mmol, 4,00 đương lượng), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48 mg, 52 μmol , 0,10 đương lượng) và Xantphos (331 mg, 572 μmol , 1,10 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 95°C trong 12 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được hấp thu trong nước (5 mL) và sau đó rượu metyl (5 mL) được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để tạo ra axit 2-[(6-anilino-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylic (200 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

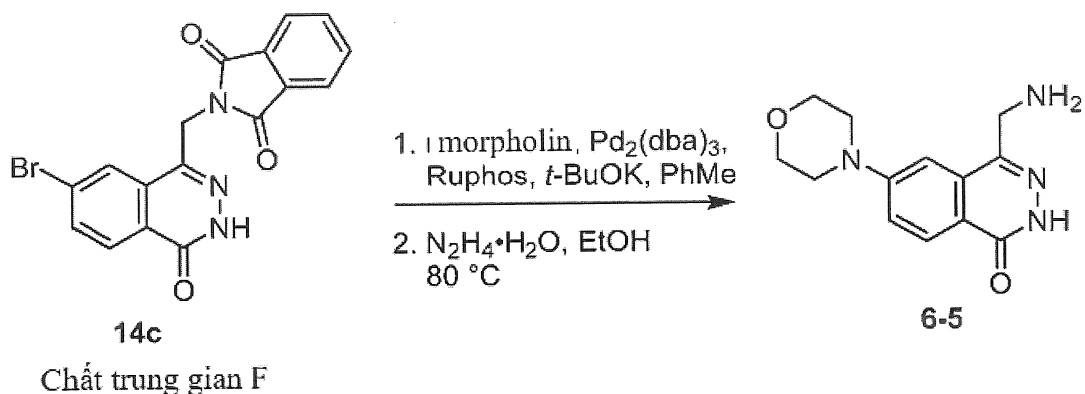
Bước 2: Dung dịch của axit 2-[(6-anilino-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)methyl]cyclohexanecarboxylic (50 mg, thô) trong rượu etyl (1 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (12,9 mg, 252 μmol , 12,5 μL). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 $150 \times 25 \times 10 \mu\text{m}$; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 2%-32%, 10 phút) để tạo ra 4-(aminomethyl)-7-anilino-2H-phtalazin-1-on, ví dụ **6-3** (10 mg, 33 μmol , hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 267,0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 12,63$ (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,43 (br s, 3H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,37 (br s, 2H).

VÍ DỤ 6-4



Bước 1: Dung dịch của Chất trung gian G (50 mg, 130 μmol , 1,00 đương lượng) và phenylmetanamin (17 mg, 156 μmol , 17,0 μL , 1,20 đương lượng) trong toluen (2 mL) được bổ sung thêm $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 mg, 26 μmol , 0,20 đương lượng), kali *tert*-butoxit (29 mg, 260 μmol , 2,00 đương lượng) và BrettPhos (140 mg, 260 μmol , 2,00 đương lượng) dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được hòa tan trong hỗn hợp nước:rượu metyl 2:1 (3 mL) và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để tạo ra axit 2-[[6-(benzylamino)-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]methylcyclohexanecarbonyl]benzoic (35 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 429,1$. Dung dịch của axit 2-[[6-(benzylamino)-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]methylcyclohexanecarbonyl] benzoic (35 mg, thô) trong rượu etyl (1 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (9 mg, 171 μmol , 8 μL). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 2%-32%, 10 phút) để tạo ra 4-(aminomethyl)-7-(benzylamino)-2H-phtalazin-1-on, ví dụ 6-4 (7 mg, 22 μmol , hiệu suất 17%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 281,2$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,49 (s, 1H), 8,32 (br s, 3H), 7,67 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 3H), 4,45 (br s, 2H), 4,31 (br d, $J=6,0$ Hz, 2H).

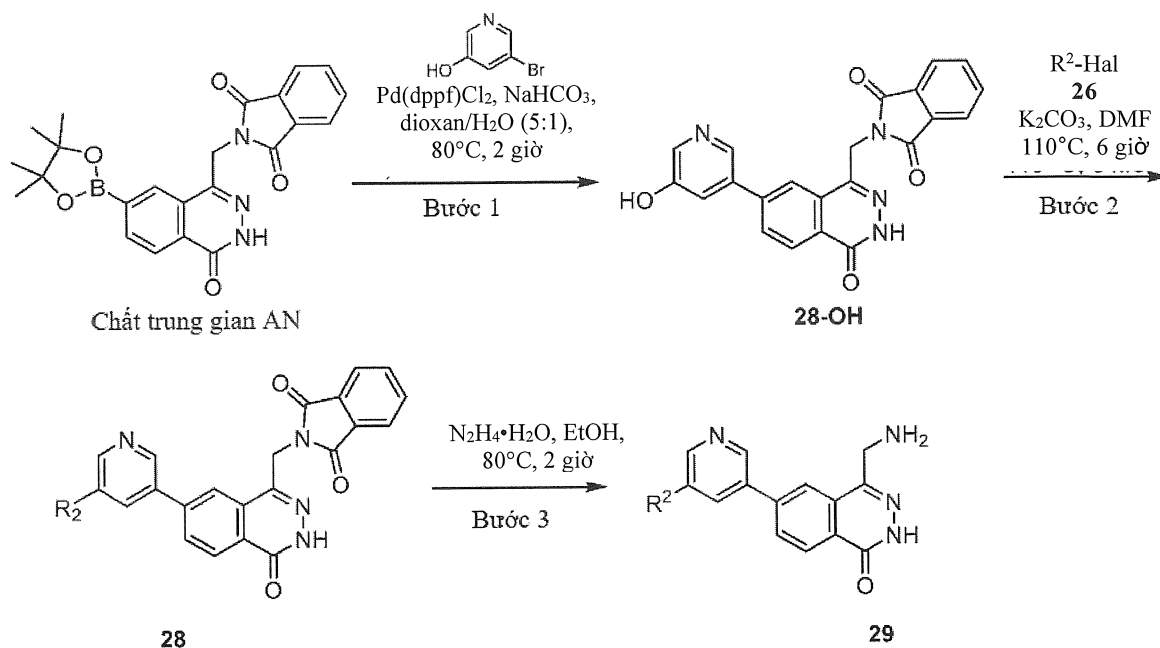
VÍ DỤ 6-5



Bước 1: Dung dịch của chất trung gian F (50 mg, 130 μmol , 1,00 đương lượng) và morpholin (17 mg, 195 μmol , 17 μL , 1,50 đương lượng) trong toluen (2 mL) được bổ sung thêm $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 13 μmol , 0,10 đương lượng), kali *tert*-butoxit (44 mg, 390 μmol , 3,00 đương lượng) và RuPhos (121 mg, 260 μmol , 2,00 đương lượng) dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được hòa tan trong hỗn hợp nước: rượu methyl 2:1 (3 mL) và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong chân không để tạo ra 2-(morpholin-4-cacbonyl)-*N*-[(7-morpholino-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)metyl]benzamid (35,0 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 478,2$. Dung dịch của 2-(morpholin-4-cacbonyl)-*N*-[(7-morpholino-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)metyl]benzamid (35 mg, thô) trong rượu etyl (1 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (9 mg, 176 μmol , 9 μL). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 μm ; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 3%-23%, 9 phút) để tạo ra 4-(aminometyl)-6-morpholino-2*H*-phtalazin-1-on, ví dụ **6-5** (9 mg, 28 μmol , hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1] = 261,0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12,56 (s, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,08 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J=2,4, 9,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,38 (q, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,79 - 3,76 (m, 4H), 3,47 - 3,41 (m, 4H).

PHƯƠNG PHÁP GHEP CẶP CHUNG VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP TINH SẠCH ĐỂ
ĐIỀU CHẾ VÍ DỤ 7-1 ĐẾN 7-6

PHƯƠNG PHÁP CHUNG 7



Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian AN (150 mg, 348 μmol , 1,00 đương lượng), 5-brompyridin-3-ol (522 μmol , 1,5 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 35 μmol , 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (58 mg, 696 μmol , 27 μL , 2,00 đương lượng) trong dioxan (1 mL) và nước (0,2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần. Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 3 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với etyl axetat (30 mL $\times$ 3). Pha chứa nước được lọc, và bánh lọc được làm khô để thu được sản phẩm ghép cặp R²-Pyridyl-Suzuki **28-OH** tương ứng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp Pyridyl-Suzuki **28-OH** (80 mg, thô) trong DMF (1 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (83 mg, 602 μmol) và florua/bromua được thế bằng aryl/heteroaryl **26** (54 mg, 402 μmol). Hỗn hợp được khuấy tại 120°C trong 6 giờ để thu được sản phẩm ghép cặp R²-Pyridyl-S_NAr **28**. Hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 3: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp R²-Pyridyl-S_NAr **28** (50 mg, thô) tương ứng trong rượu etyl (10 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (11,0 mg, 210 μmol , 10 μL). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 2 giờ và hỗn hợp đông lạnh được cô đặc trong chân không. Phần bã đặc **29** được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 7-1 đến 7-3 để quay trở lại hợp chất mong muốn được trình bày

trong bảng 7.

Các phương pháp tinh sạch (PM)

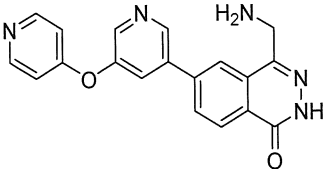
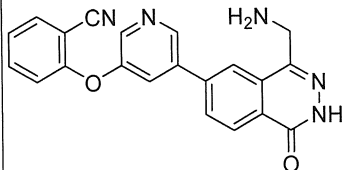
PM 7-1: cột: Phenomenex Synergi C18 150 × 25 mm × 10 μm; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 5%-25%, 11 phút.

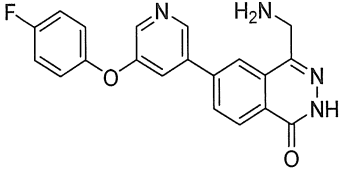
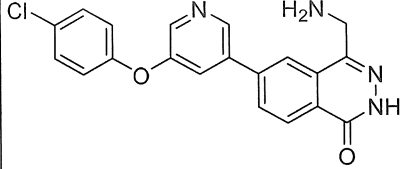
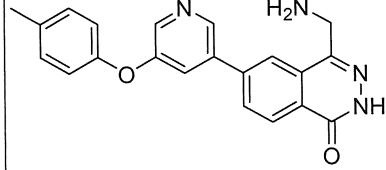
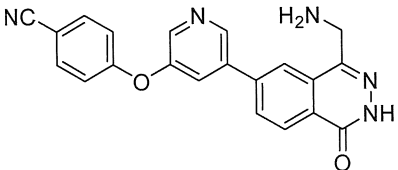
PM 7-2: cột: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; pha động: [nước (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 2%-32%, 10 phút.

PM 7-3: cột: Shim-pack C18 150 × 25 mm × 10 μm; pha động: [nước (0,1 % TFA)-ACN]; B%: 1%-20%, 10 phút.

Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, phương pháp ghép cặp 7 và sử dụng các phương pháp tinh sạch 7-1 đến 7-3 và Chất trung gian được mô tả ở đây, Ví dụ 7-1 đến 7-6 được điều chế như trình bày trong bảng 7.

Bảng 7

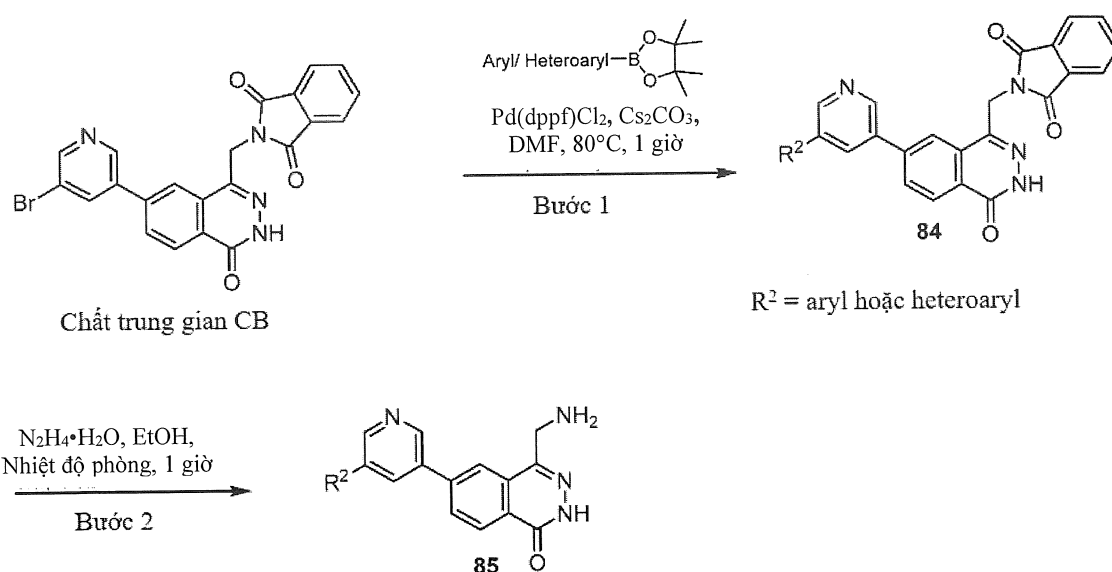
Các ví dụ	Cấu trúc	PM	Tên và đặc tính của hợp chất
7-1		7-3	4-(aminometyl)-6-(5-(pyridin-4-yloxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS [M+1] ⁺ = 346,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 13,02 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,63 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,46 - 8,37 (m, 5H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,25 (br s, 2H), 4,59 (br d, J = 5,6 Hz, 2H).
7-2		7-2	2-((5-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril LCMS [M+1] ⁺ = 370,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8,99 (s, 1H), 8,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,41 - 8,36 (m, 2H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H).

7-3		7-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 363,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 9,02 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,66 - 8,51 (brs, 3H), 8,47 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,40 - 8,25 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 4H), 4,57 (br d, $J = 5,6$ Hz, 2H).
7-4		7-1	4-(aminomethyl)-6-(5-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 379,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,00$ (s, 1H), 9,05 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,60 (br s, 3H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,40 - 8,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 2H), 8,22 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54 - 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,63 - 4,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H).
7-5		7-2	4-(aminomethyl)-6-(5-(p-tolyl)oxy)pyridin-3-yl)phtalazin-1(2H)-on LCMS $[M+1]^+ = 359,3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,82$ (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 2H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).
7-6		7-2	4-((5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)pyridin-3-yl)oxy)benzonitril LCMS $[M+1]^+ = 370,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 8,98$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 2H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J = 2,4$ Hz,

			1H), 7,90 - 7,83 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 2H), 7,31 - 7,25 (dd, J = 2,4, 6,8 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H).
--	--	--	--

PHƯƠNG PHÁP GHÉP CẶP (CM) VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP TINH SẠCH ĐỀ
ĐIỀU CHẾ VÍ DỤ 8-1 ĐẾN 8-9

CM 8A

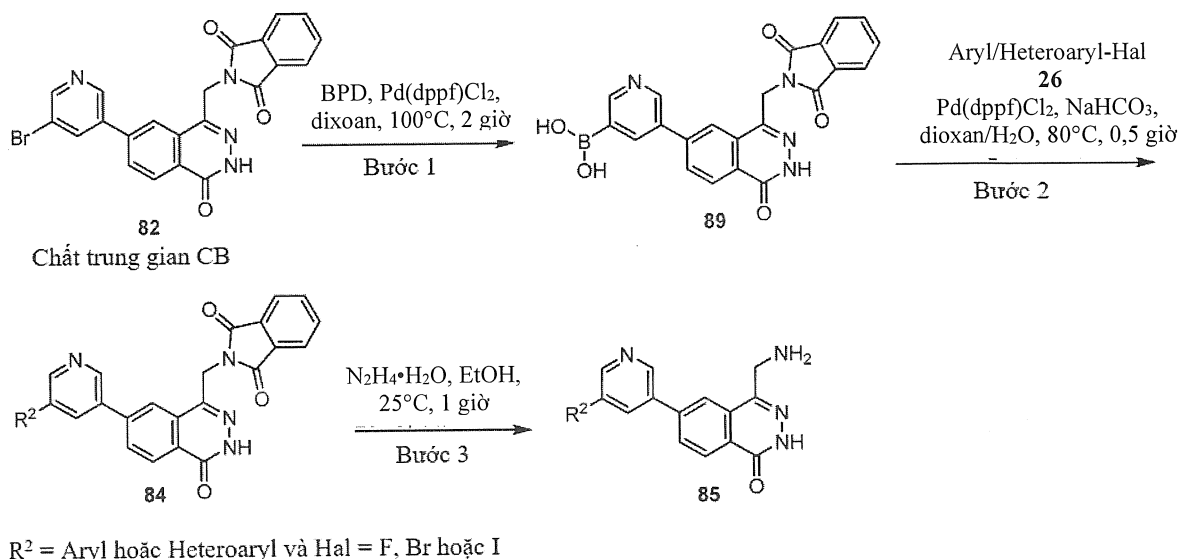


Bước 1: Hỗn hợp của chất trung gian CB (100 mg, 217 μ mol, 1,00 đương lượng), este aryl/heteroaryl boronic thích hợp (260 μ mol, 1,20 đương lượng), xesi cacbonat (141 mg, 434 μ mol, 2,00 đương lượng) và Pd(dppf)Cl₂ (16,0 mg, 22 μ mol, 0,10 đương lượng) trong dimetylfomamit (2 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần và khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (50 mL), được lọc và bánh lọc được làm khô dưới áp suất rút gọn để tạo ra sản phẩm ghép cặp R²-pyridyl **84** thích hợp (113 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

Bước 2: Dung dịch của **84** (63 mg, thô) trong rượu etyl (10 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (13 mg, 251 μ mol, 12 μ L). Hỗn hợp được khuấy tại 35°C trong 1 giờ và khi hoàn thành hỗn hợp được điều chỉnh pH thành 1 bằng axit clohydric (1 M, 1 mL) và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được pha loãng với axit clohydric (1 M,

40,0 mL) và được rửa với etyl axetat (30 mL $\times$ 3) và pha chứa nước được cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 8-1 hoặc 8-2 để tạo ra hợp chất mong muốn **85**.

CM 8B



Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian CB (300 mg, 650 μmol , 1,00 đương lượng), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (BPD) (198 mg, 780 μmol , 1,20 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (47 mg, 65 μmol , 0,10 đương lượng) và kali axetat (128 mg, 1,30 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (5 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và khuấy tại 100°C trong 2 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ để thu được axit [5-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-3-pyridyl]boronic **89**. Hỗn hợp phản ứng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 427,2$.

Bước 2: Hỗn hợp của axit [5-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-3-pyridyl]boronic **89** (130 mg, 305 μmol , 1,00 đương lượng), R² bromua **42** thích hợp (610 μmol , 2,00 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (22 mg, 31 μmol , 0,10 đương lượng), natri bicarbonat (51 mg, 610 μmol , 24 μL , 2,00 đương lượng) trong dioxan (4 mL) và nước (0,8 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, khuấy tại 80°C trong 0,5 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/ etyl axetat 10:1 đến 0:1, sau đó là diclometan/ metanol 10/ 1) để tạo ra sản phẩm ghép cặp R²-pyridyl **84** (150 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu đen.

Bước 3: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp R²-pyridyl **84** (109 mg, 215 μ mol, 1,00 đương lượng) trong rượu etyl (3,0 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (110 mg, 2,15 mmol, 106 μ L, 10,0 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 1 giờ. Khi hoàn thành hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được axit hóa thành pH 3 bằng axit clohydric (1M, 2 mL) và được chiết với etyl axetat (2 mL $\times$ 3). Pha chứa nước được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch 8-1 hoặc 8-2 để tạo ra hợp chất mong muốn **85** dưới dạng chất rắn màu trắng nhò.

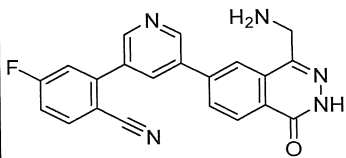
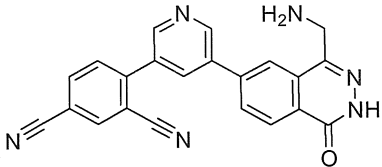
Các phương pháp tinh sạch

PM 8-1: cột: Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 10%-35%, 6,5 phút.

PM 8-2: cột: Phenomenex Luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 phút.

Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, phương pháp ghép cặp 8A và 8B và sử dụng các phương pháp tinh sạch 8-1 và 8-2 và Chất trung gian được mô tả ở đây, Ví dụ **8-1** đến **8-9** được điều chế như trình bày trong bảng 8.

Bảng 8

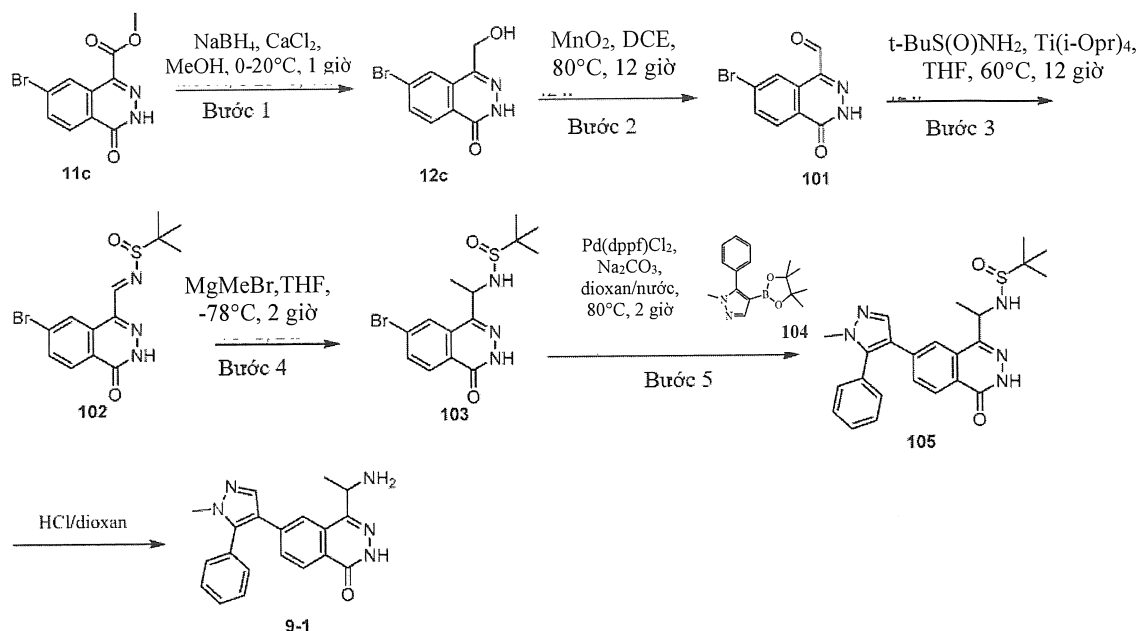
Ví dụ #	Cấu trúc	CM	PM	Tên và đặc tính của hợp chất
8-1		8A	8-1	2-(5-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-4-flobenzonitril; LCMS [M+1] ⁺ = 372,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 13,01 (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (br s, 3H), 8,42 (m, 3H), 8,18 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 4,59 (br d, J = 5,6 Hz, 2H).
8-2		8B	8-1	4-(5-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)pyridin-3-yl)isophthalonitril LCMS [M+1] ⁺ = 379,0; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 13,02 (s, 1H), 9,33

				(d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (br s, 3H), 8,45 - 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H)
8-3		8A	8-3	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-5-methoxybenzonitril; LCMS $[M+1]^+ = 384,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 2H), 8,41 - 8,36 (s, 3H), 8,36 - 8,34 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,61 (br d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H)
8-4		8B	8-1	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-5-clobenzonitril; LCMS $[M+1]^+ = 388,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (br s, 3H), 8,44 - 8,37 (m, 3H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 - 7,98 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,66 - 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H)
8-5		8A	8-1	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-5-flobenzonitril; LCMS $[M+1]^+ = 372,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,68 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,61 (br s, 3H), 8,44 - 8,37 (m, 3H), 8,11 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,58 (br d, J = 5,6 Hz, 2H).
8-6		8B	8-3	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-4-clobenzonitril; LCMS $[M+1]^+ = 388,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (br s, 3H), 8,42 (m, 3H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,59 (br d, J = 5,6 Hz,

				2H)
8-7		8A	8-3	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-4-methylbenzonitril; LCMS $[M+1]^+ = 368,1$; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 9,11$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,62 - 8,52 (m, 2H), 8,34 (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)
8-8		8A	8-1	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)-4-methoxybenzonitril; LCMS $[M+1]^+ = 384,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,01$ (s, 1H), 9,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,63 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,59 (br s, 3H), 8,45 - 8,36 (m, 3H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 4,64 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)
8-9		8B	8-2	2-(5-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)pyridin-3-yl)terephthalonitril LCMS $[M+1]^+ = 379,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 13,02$ (s, 1H), 9,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,65 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,44 - 8,40 (m, 4H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 4,60 (br d, $J = 5,2$ Hz, 2H)

ĐIỀU CHẾ VÍ DỤ 9-1 ĐẾN 9-3

VÍ DỤ 9-1



Bước 1: Dung dịch đã khuấy của natri borohydrua (382 mg, 10,1 mmol, 2,60 đương lượng) trong rượu etyl (150 mL) được xử lý từng phần với metyl 7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-carboxylat **11c** (1,10 g, 3,89 mmol, 1,00 đương lượng) tại 0°C sau đó là thêm từng giọt dung dịch canxi clorua (518 mg, 4,66 mmol, 1,20 đương lượng) trong rượu etyl (150 mL). Khuấy liên tục trong 3 giờ nữa tại 0°C, và sau đó là 1 giờ tại 20°C. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được pha loãng với nước (30 mL) và được điều chỉnh thành pH 5 bằng axit clohydric 1N (5 mL). Chất rắn thu được được lọc và được rửa với nước (5 mL × 3) và sau đó được tán nhỏ bằng rượu etyl (20 mL) để thu được 6-brom-4-(hydroxymetyl)-2H-phtalazin-1-on **12c** (990 mg, 3,88 mmol, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: Dung dịch của 6-brom-4-(hydroxymetyl)-2H-phtalazin-1-on **12c** (300 mg, 1,18 mmol, 1,00 đương lượng) trong DCE (10 mL) được bổ sung thêm mangan dioxit (1,02 g, 11,8 mmol, 10,0 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 10:1 đến 1:1) để tạo ra 7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-carbandehyt **101** (73 mg, 288 μmol, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13,66 (br s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H).

Bước 3: Dung dịch của 7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-carbandehyt **101** (300 mg,

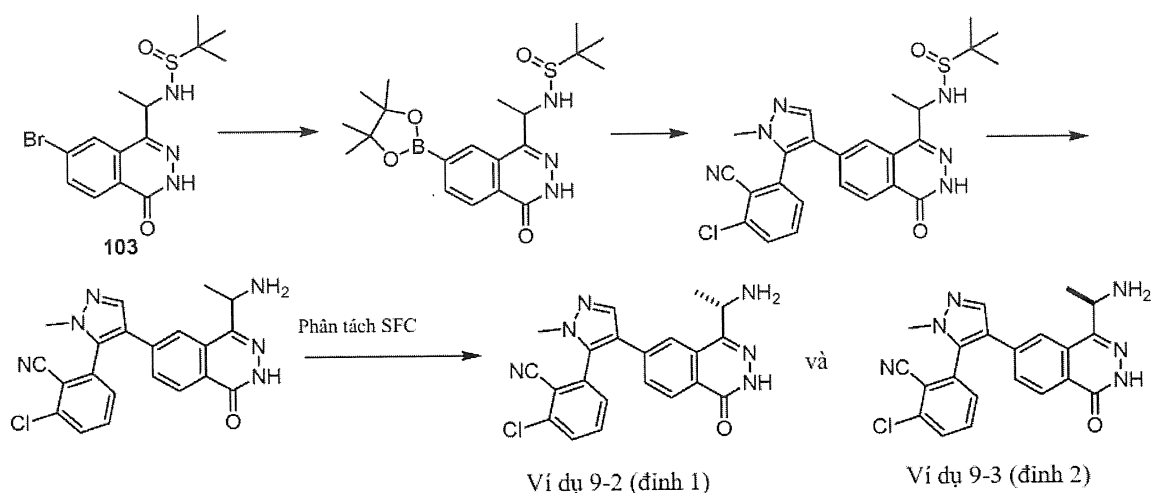
1,19 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (50 mL) được bổ sung thêm titan iso-propoxit (674 mg, 2,37 mmol, 700 μ L, 2,00 đương lượng) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (216 mg, 1,78 mmol, 1,50 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 60°C trong 12 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (1 mL) và chất rắn thu được được lọc. Dịch lọc được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc để tạo ra phân bã. Phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ/ etyl axetat = 5/ 1 đến 1/ 1) để tạo ra *N*-[(7-brom-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)metylen]-2-metyl-propan-2-sulfinamit **102** (100 mg, 171 μ mol, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 358,1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 13,58$ (br s, 1H), 9,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 - 8,10 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 1,26 (s, 9H).

Bước 4: Dung dịch của *N*-[(7-brom-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)metylen]-2-metyl-propan-2-sulfinamit **102** (100 mg, 281 μ mol, 1,00 đương lượng) trong THF (5 mL) được bổ sung thêm từng giọt metylmagie bromua (3M, 281 μ L, 3,00 đương lượng) tại -78°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy tại -78°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (2 mL) và được chiết với etyl axetat (2 mL $\times$ 3). Các phân hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để tạo ra phân bã. Phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ/ etyl axetat = 10/ 1) để tạo ra *N*-[1-(7-brom-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit **103** (40 mg, 98,2 μ mol, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 374,2$.

Bước 5: Hỗn hợp của *N*-[1-(7-brom-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit **103** (35 mg, 94 μ mol, 1,00 đương lượng), 1-metyl-5-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol **104** (35 mg, 122 μ mol, 1,30 đương lượng), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7 mg, 9 μ mol, 0,10 đương lượng), natri cacbonat (20 mg, 188 μ mol, 2,00 đương lượng) trong nước (0,2 mL) và dioxan (1 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (2 mL) và được chiết với etyl axetat (2 mL $\times$ 3) và pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để tạo ra phân bã. Phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (ete dầu mỏ:etyl axetat 1:1) để tạo ra 2-metyl-*N*-[1-[7-(1-metyl-5-phenyl-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]etyl]propan-2-sulfinamit **105** (40 mg, 60 μ mol, hiệu suất 63%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 450,4$.

Bước 6: Hỗn hợp của 2-metyl-*N*-[1-[7-(1-metyl-5-phenyl-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]etyl]propan-2-sulfinamit **105** (36 mg, 80 μ mol, 1,00 đương lượng) và axit clohydric/ dioxan (4M, 9 mL) được khuấy tại 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; pha động: [nước (0,05% axit clohydric)-ACN]; B%: 12%-32%, 6,5 phút) để tạo ra 4-(1-aminoetyl)-6-(1-metyl-5-phenyl-pyrazol-4-yl)-2*H*-phtalazin-1-on, Ví dụ **9-1** (7 mg, 19 μ mol, hiệu suất 23%, HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 346,1$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta =$ 8,30 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 4,66 - 4,53 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

VÍ DỤ 9-2 & 9-3



Bước 1: Hỗn hợp của (*R*)-*N*-(1-(7-brom-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit **103** (410 mg, 1,10 mmol, 1,00 đương lượng), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (839 mg, 3,30 mmol, 3,00 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (81 mg, 0,11 mmol, 0,10 đương lượng) và kali axetat (324 mg, 3,30 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 0,5 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được tán nhỏ với ete dầu mỏ (40 mL) để tạo ra (*R*)-2-metyl-*N*-(1-(4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)etyl)propan-2-sulfinamit (724 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu xám được sử dụng

trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M-81]^- = 338,2$.

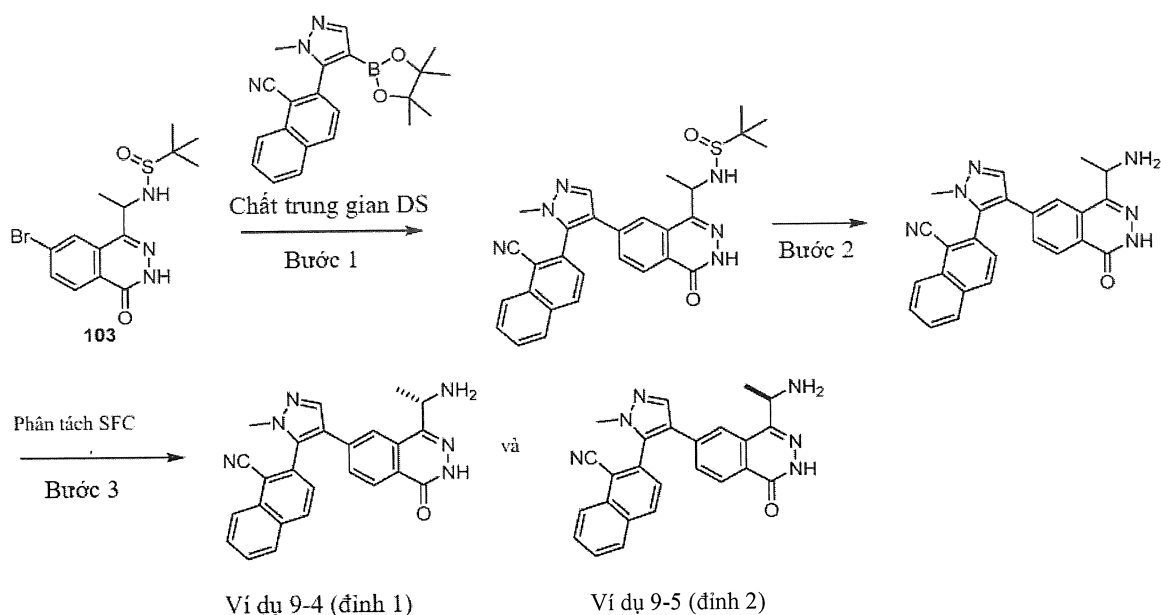
Bước 2: Hỗn hợp của (R)-2-metyl-N-(1-(4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)etyl)propan-2-sulfinamit (670 mg, 1,60 mmol, 1,00 đương lượng), 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-clo-benzonitril (308, mg, 1,04 mmol, 0,65 đương lượng), *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi; sắt (104 mg, 0,160 mmol, 0,10 đương lượng), natri cacbonat (339 mg, 3,20 mmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 0,5 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (200 mL) và được chiết với etyl axetat (150 mL $\times$ 3). Lốp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat = 1: 1 đến 0: 1, diclometan: rượu metyl = 10: 1) để tạo ra (R)-N-(1-(7-(5-(3-clo-2-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (281 mg, 0,552 mmol, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS $[M+1]^+ = 509,2$.

Bước 3: Dung dịch của (R)-N-(1-(7-(5-(3-clo-2-xyanophenyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (140 mg, 0,275 mmol, 1,00 đương lượng) trong hydroclorua/ dioxan (4,00 M, 5,4 mL) và hỗn hợp được khuấy tại 15°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 12%-32%, 7 phút) để tạo ra 2-[4-[4-(1-aminoetyl)-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-6-clo-benzonitril (40 mg, 0,097 mmol, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 405,1$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8,33 - 8,23 (m, 1H), 8,13 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,02 - 7,84 (m, 2H), 7,82 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 4,87 (br s, 1H), 3,83 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,54 - 1,41 (m, 3H).

Bước 4: Đồng phân đối quang được phân tách bằng SFC không đối xứng (DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μ m); pha động: [0,1% NH_4OH /EtOH]; B%: 50%-50%, 4,2 phút; 46 phút) sau đó là bằng SFC không đối xứng Chiralpak IC-3 (50 $\times$ 4,6 mm I.D., 3 μ m); pha động: Pha A đối với CO_2 , và Pha B đối với EtOH (0,05%DEA); Rửa giải Gradient: 50% EtOH (0,05% DEA) trong CO_2 Tốc độ dòng chảy: 3mL/phút; Đầu dò: PDA; Nhiệt độ cột: 35°C; Áp lực ngược: 100 Bar

(10.000Kpa) để tạo ra đỉnh 1, Ví dụ 9-2, (11 mg, 0,025 mmol, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng và đỉnh 2, Ví dụ 9-3 (18 mg, 0,444 mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Mỗi ví dụ được chuyển hóa thành muối HCl. Ví dụ 9-2, đỉnh 1, chỉ một đồng phân đối quang, không xác định hóa học lập thể: LCMS $[M+1] = 405,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,31$ (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), $8,12$ (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), $7,92 - 7,87$ (m, 2H), $7,80 - 7,67$ (m, 3H), $4,88 - 4,84$ (m, 1H), $3,83$ (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), $1,51 - 1,43$ (m, 3H). Ví dụ 9-3, đỉnh 2, chỉ một đồng phân đối quang, không xác định hóa học lập thể d: LCMS $[M+1] = 405,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,29$ (dd, $J = 8,2, 10,4$ Hz, 1H), $8,13$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), $7,90 - 7,85$ (m, 2H), $7,79 - 7,60$ (m, 3H), $4,91 - 4,85$ (m, 1H), $3,82$ (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), $1,52 - 1,41$ (m, 3H).

VÍ DỤ 9-4 & 9-5



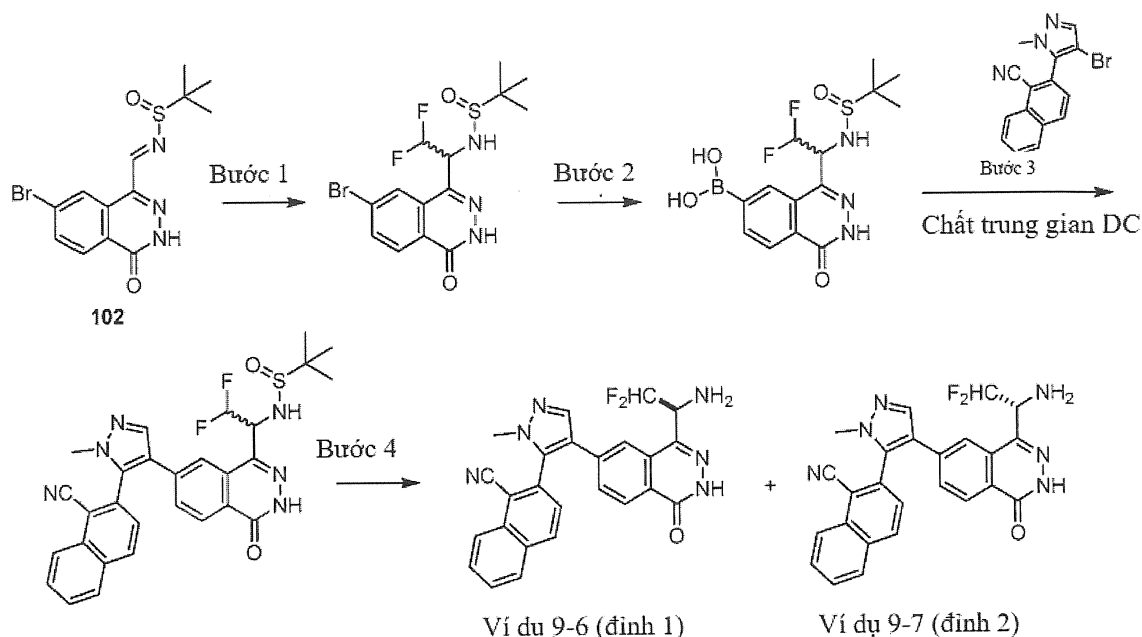
Bước 1: Hỗn hợp của 2-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (80 mg, 0,222 mmol, 1,00 đương lượng), *N*-[1-(7-brom-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (100 mg, 0,267 mmol, 1,20 đương lượng), *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan-diclopaladi-sắt (29 mg, 0,044 mmol, 0,20 đương lượng), kali phosphat (142 mg, 0,668 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (4 mL) và nước (0,8 mL) và được khử khí và được làm sạch bằng nitơ và sau đó được khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 $150 \times 30 \text{ mm} \times 4 \mu\text{m}$; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 35%-64%,

11 phút) để tạo ra *N*-[1-[7-[5-(1-cyano-2-naphthyl)-1-methyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]etyl]-2-methyl-propan-2-sulfinamit (48 mg, 0,091 mmol, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 525,2$.

Bước 2: Hỗn hợp của *N*-[1-[7-[5-(1-cyano-2-naphthyl)-1-methyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]etyl]-2-methyl-propan-2-sulfinamit (40,mg, 0,076 mmol, 1,00 đương lượng) trong HCl/dioxan (1 mL, 4 M) và metanol (1 mL) được khuấy tại 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để tạo ra 2-[4-[4-(1-aminoetyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-methyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (30 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 421,2$.

Bước 3: Tinh sạch SFC, Chiralpak IG-3 50 Å 4,6 mm, 3 µm pha động: A: CO₂ B: etanol (0,05% DEA) Đẳng dòng: 40% B. Tốc độ dòng chảy: 4 mL/phút. Nhiệt độ cột 35°C. ABPR 1500 psi thu được đỉnh 1, Ví dụ 9-4 2-[4-[4-(1-aminoetyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-methyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (12 mg, 29 µmol, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,42 (br s, 1H), 8,59 - 8,50 (m, 1H), 8,30 - 8,22 (m, 2H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 7,78 - 7,54 (m, 5H), 3,95 - 3,70 (m, 4H), 0,50 - 0,80 (m, 3H). Và đỉnh 2, Ví dụ 9-5 và 2-[4-[4-(1-aminoetyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-methyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (12 mg, 29 µmol, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,41 (br s, 1H), 8,60 - 8,50 (m, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 2H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,92 - 7,54 (m, 6H), 3,90 - 3,70 (m, 4H), 0,83 - 0,55 (m, 3H).

VÍ DỤ 9-6 & 9-7



Bước 1: Dung dịch của *N*-[1-(7-brom-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)metylen]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (276 mg, 0,775 mmol, 1,00 đương lượng) và diflometyl(trimetyl)silan (289 mg, 2,32 mmol, 3,00 đương lượng) trong THF (2,0 mL) được bổ sung thêm kali tert-butoxit (1 M, 2,3 mL, 3,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại -78°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được dập tắt bằng nước (2 mL) và được chiết với etyl axetat (2 mL × 3). Pha hữu cơ kết hợp sau đó được rửa với nước muối (2 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: rượu metyl 10: 1) để tạo ra *N*-[1-(7-brom-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)-2,2-diflo-etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (107 mg, 0,182 mmol, hiệu suất 24%) dưới dạng chất rắn màu đen. LCMS [M+1]⁺ = 410,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-*d*) δ = 10,58 - 10,26 (m, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 6,22 - 5,86 (m, 1H), 4,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H).

Bước 2: Hỗn hợp của *N*-[1-(7-brom-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl)-2,2-diflo-etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (97 mg, 0,238 mmol, 1,00 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (78 mg, 0,309 mmol, 1,30 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (17 mg, 0,024 mmol, 0,10 đương lượng), kali axetat (67 mg, 0,713 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (1,0 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó được khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra axit [4-[1-(*tert*-butylsulfinylamino)-2,2-diflo-etyl]-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]boronic (100 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu đen. LCMS [M+1]⁺ = 374,1.

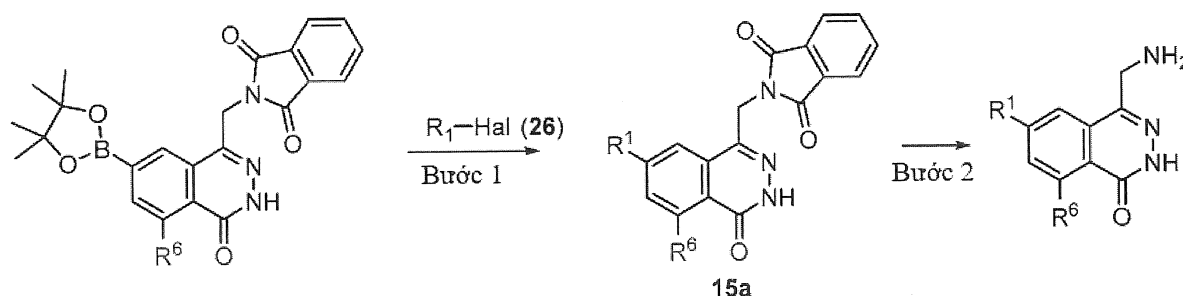
Bước 3: Hỗn hợp của axit [4-[1-(tert-butylsulfinylamino)-2,2-diflo-etyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]boronic (100 mg, thô), 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (77 mg, 0,247 mmol), natri bicacbonat (62 mg, 0,740 mmol), *ditert-butyl(xyclopentyl)phosphan*; diclopaladi; sắt (16 mg, 0,024 mmol, 0,10 *đương lượng*) trong dioxan (3,0 mL) và nước (0,6 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó được khuấy tại 100°C trong 2 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (diclometan: rượu metyl 10: 1) để tạo ra *N*-[1-[7-[5-(1-xyano-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]-2,2-diflo-etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (36 mg, 0,037 mmol, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 561,2$.

Bước 4: Hỗn hợp của *N*-[1-[7-[5-(1-xyano-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]-2,2-diflo-etyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit (30 mg, 0,053 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong axit clohydric/ dioxan (1,0 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và hỗn hợp được khuấy tại 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; pha động: [nước (0,05% axit clohydric)-ACN]; B%: 18%-38%, 7 phút) sau đó được phân tách thêm bằng SFC (Daicel ChiralPak IG (250 × 30 mm, 10 μm); pha động: [Pha động: A: CO₂ B: ACN/ EtOH (0,1% NH₃•nước)] đẳng dòng 60%, 50 phút) để tạo ra Ví dụ 9-6, 2-[4-[4-[(1*S*)-1-amino-2,2-diflo-etyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (5,2 mg, 0,011 mmol, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu nâu và Ví dụ 9-7, 2-[4-[4-[(1*R*)-1-amino-2,2-diflo-etyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (4,3 mg, 0,009 mmol, hiệu suất 17%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Ví dụ 9-6: LCMS $[M+1]^+ = 457,1$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,61 (br d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,8, 10,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,2, 14,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,74 (m, 4H), 7,63 (ddd, *J* = 1,6, 8,4, 17,2 Hz, 1H), 6,14 - 5,59 (m, 1H), 4,17 - 3,95 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 3,31 (br s, 2H). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,43 (dd, *J* = 8,4, 18,0 Hz, 1H), 8,30 - 8,11 (m, 4H), 7,89 - 7,61 (m, 5H), 5,95 - 5,29 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H). Ví dụ 9-7: LCMS $[M+1]^+ = 457,0$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,71 - 12,36 (m, 1H), 8,58 - 8,48 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,0, 14,4 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 6,8, 8,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,74 (m, 4H), 7,63 (ddd, *J* = 1,6, 8,4, 17,2 Hz, 1H), 6,10 - 5,59 (m, 1H), 4,10

(q, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 3,31 (br s, 2H). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,44$ (dd, $J = 8,4, 17,6$ Hz, 1H), 8,29 - 8,12 (m, 4H), 7,90 - 7,62 (m, 5H), 5,94 - 5,36 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

PHƯƠNG PHÁP GHÉP CẶP (CM) VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP TINH SẠCH
(PM) ĐỂ ĐIỀU CHẾ CÁC VÍ DỤ TRONG BẢNG 10

PHƯƠNG PHÁP GHÉP CẶP CHUNG 10A



$R^6 = \text{Cl}$ Chất trung gian DK
 $R^6 = \text{F}$ Chất trung gian DL
 $R^6 = \text{CH}_3$ Chất trung gian DM
 $R^6 = \text{CF}_3$ Chất trung gian EG
 $R^6 = \text{OCH}_3$ Chất trung gian EX

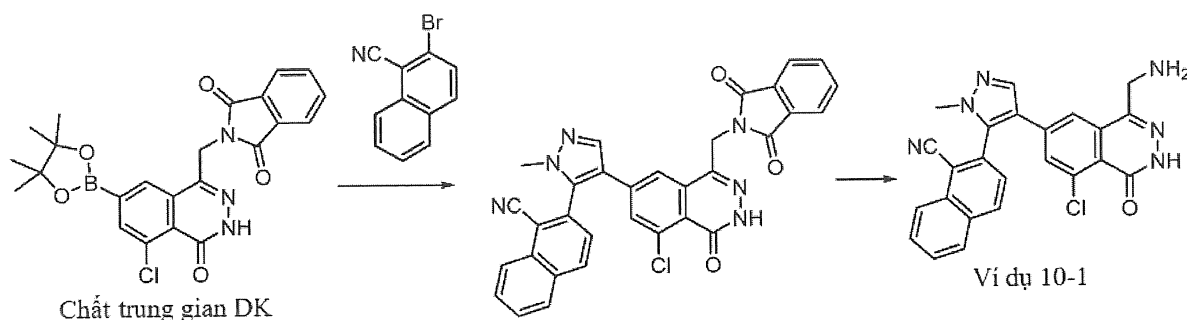
trong đó $R^1 = \text{aryl}$ hoặc heteroaryl và Hal = Cl, Br, I

Bước 1: Hỗn hợp của aryl/heteroaryl-halogenua **26** thích hợp (390 μmol , 1,5 đương lượng), chất trung gian AN (260 μmol , 1,00 đương lượng), chất xúc tác paladi chẳng hạn như $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ hoặc $\text{Ad}_2\text{n-BuP-Pd}$ (26,0 μmol , 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (0,521 μmol , 2,0-3,0 đương lượng) trong dioxan (1,0 mL) và nước (0,2 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được tinh sạch sử dụng phương pháp được mô tả cho CM 10A-1 hoặc CM 10A-2 để tạo ra sản phẩm ghép cặp **15a**.

Bước 2: Dung dịch của sản phẩm ghép cặp **15a** tương ứng trong rượu etyl (1,0 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (20 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc trong chân không và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế theo một trong số các phương pháp tinh sạch (PM) 4-1 đến 4-13.

CM 10A-1

VÍ DỤ 10-1

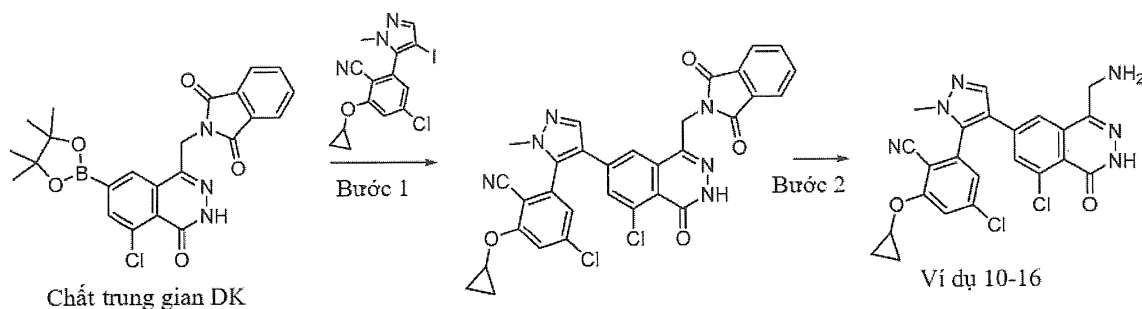


Bước 1: Hỗn hợp của 2-((5-clo-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophtalazin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion, Chất trung gian DK (35 mg, 0,75 mmol, 1,00 đương lượng), 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (24 mg, 0,75 mmol, 1,00 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (4,9 mg, 0,08 mmol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (19 mg, 0,23 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (2,0 mL) và nước (0,4 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitor 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan/rượu metyl 10:1) để tạo ra 2-[4-[8-clo-4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (20 mg, 0,035 mmol, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 571,2.

Bước 2: Hỗn hợp của 2-[4-[8-clo-4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (15 mg, 0,026 mmol, 1,00 đương lượng) và hydrazin hydrat (0,525 mmol, 25 µL, 20,0 đương lượng) trong rượu etyl (0,8 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitor 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng phương pháp HPLC điều chế PM 4-6 để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-8-clo-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril, Ví dụ 10-1 (10 mg, 0,018 mmol, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

CM 10A-2

VÍ DỤ 10-16



Bước 1: Hỗn hợp của 4-clo-2-(xyclopropoxy)-6-(4-iot-2-metyl-pyrazol-3-yl)benzonitril, Chất trung gian DK (18 mg, 0,45 mmol, 1,00 đương lượng), 2-[[5-clo-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3H-phtalazin-1-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion (25 mg, 0,54 mmol, 1,20 đương lượng), natri bicarbonat (11 mg, 0,13 mmol, 3,00 đương lượng), [2-(2-aminophenyl)phenyl]paladi(1+); bis(1-adamantyl)-butylphosphan; metansulfonat ($\text{Ad}_2\text{n-BuP}$)-Pd (3,3 mg, 0,005 mmol, 0,10 đương lượng) trong nước (0,2 mL) và dioxan (1,0 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phân bã được pha loãng với etyl axetat (30 mL) và được rửa với nước muối (40 mL $\times$ 3), làm khô trên natri sulfat, được lọc, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat = 3: 1) để tạo ra 4-clo-2-[4-[8-clo-4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-6-(xyclopropoxy)benzonitril (20 mg, 0,032 mmol, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 611,1$.

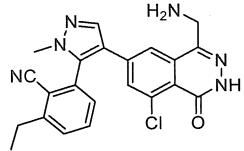
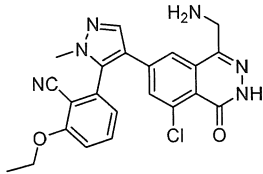
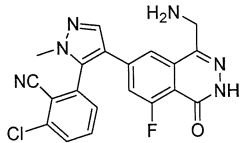
Bước 2: Dung dịch của 4-clo-2-[4-[8-clo-4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-6-(xyclopropoxy)benzonitril (15 mg, 0,025 mmol, 1,00 đương lượng) trong rượu etyl (2 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (2,5 mg, 0,049 mmol, 2,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. pH của hỗn hợp phản ứng sau đó được điều chỉnh thành pH 7 bằng axit clohydric (6,0 M, 0,5 mL), sau đó cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng phương pháp HPLC điều chế PM 4-6 để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-8-clo-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-4-clo-6-(xyclopropoxy)benzonitril (3 mg, 0,005 mmol, hiệu suất 21%, HCl) dưới dạng gồm màu vàng.

Theo những chỉ dẫn trong Sơ đồ phản ứng chung, phương pháp ghép cặp chung CM 10A-1 và CM 10A-2 và sử dụng các phương pháp tinh sạch 4-4 đến 4-6, tổng hợp Ví dụ 10-1, Ví dụ 10-16 và Chất trung gian được mô tả ở đây, Ví dụ 10-1 đến 10-20 được

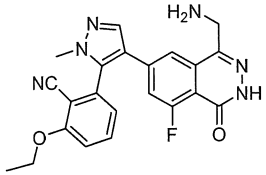
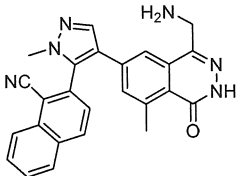
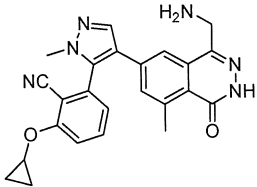
điều chế như trình bày trong bảng 10.

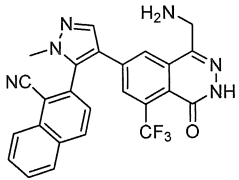
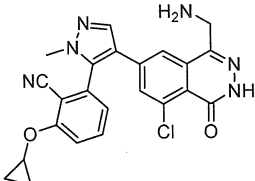
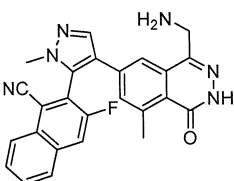
Bảng 10

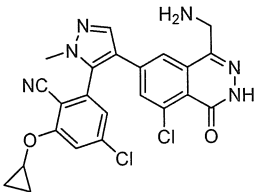
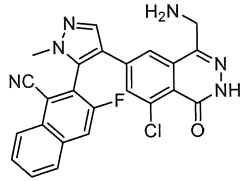
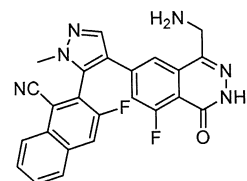
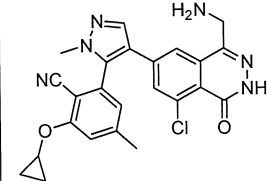
Ví dụ	Cấu trúc	CM	PM	Tên và đặc tính của hợp chất
10-1		10A-1	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-clo-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 441,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,81$ (s, 1H), 8,57 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,40 - 8,24 (m, 4H), 8,16 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,33 - 4,02 (m, 2H), 3,78 (s, 3H)
10-2		10A-1	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-flo-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,81$ (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 4H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,27 - 4,08 (m, 2H), 3,78 (s, 3H)
10-3		10A-1	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-clo-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-clobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 425,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 4H), 8,04 - 7,96 (m, 2H), 7,84 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H)

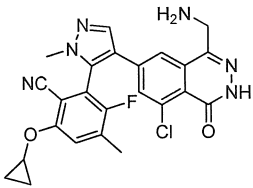
10-4		10A-1	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-chloro-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 419,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,82$ (s, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,42 (s, 1H), 7,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,87 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
10-5		10A-1	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-chloro-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 435,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,44 - 8,26 (m, 4H), 7,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (br d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (br d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 4,06 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)
10-6		10A-1	4-5	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-chlorobenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 409,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,39 - 8,28 (m, 4H), 8,04 - 7,93 (m, 2H), 7,81 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 3,76 (s, 3H)

10-7		10A-1	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-methyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 399,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,64$ (s, 1H), 8,31 (s, 4H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 0,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,87 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
10-8		10A-1	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 403,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,82$ (s, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,39 (s, 1H), 7,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,20 - 3,99 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,88 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)
10-9		10A-1	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-methyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 415,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,64$ (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 3H), 7,87 (dd, $J = 7,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 4,30 (dq, $J = 2,8, 6,8$ Hz, 2H), 4,21 - 4,01 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

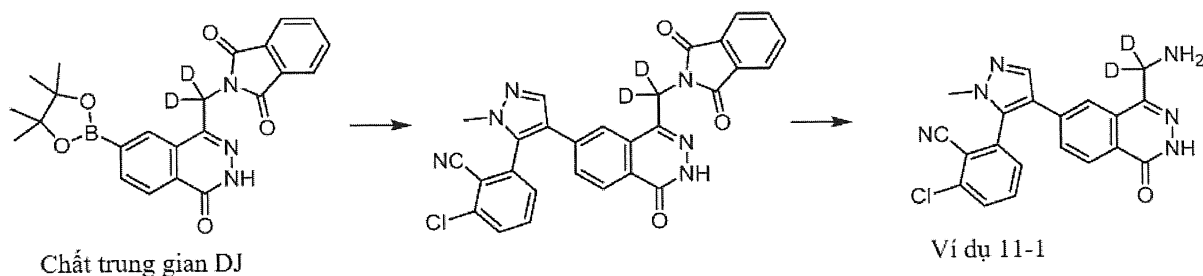
10-10		10A-1	4-4	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-ethoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 419,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,84$ (s, 1H), 8,45 - 8,25 (m, 4H), 7,89 (dd, $J = 7,6$, 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 2H), 4,25 - 4,07 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,39 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)
10-11		10A-1	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-methyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 421,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,60$ (s, 1H), 8,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,42 (br s, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 4,07 - 3,94 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
10-12		10A-1	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-methyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-cyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 427,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,63$ (s, 1H), 8,44 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,6$, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 0,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 0,8$, 7,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,83 - 0,74

				(m, 2H)
10-13		10A-1	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-8-(trifluoromethyl)-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 475,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,98$ (s, 1H), 8,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (br d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 8,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 4,48 - 4,24 (m, 2H), 3,80 (s, 3H)
10-14		10A-1	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-chloro-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-cyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 447,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,47 (br s, 3H), 8,38 (s, 1H), 7,96 (dd, $J = 7,7$, 8,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,6$, 7,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 0,94 - 0,76 (m, 4H)
10-15		10A-1	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-methyl-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-fluoro-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 439,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) $\delta = 12,15$ (s, 1H), 8,53 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,35 (br s, 2H), 2,69 (s, 3H)

10-16		10A-2	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-clo-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-6-xyclopropoxybenzonitril LCMS $[M+H]^+ = 481,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,86$ (s, 1H), 8,45 (br s, 3H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 2H), 4,19 (br d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 2H), 0,75 - 0,85 (m, 2H)
10-17		10A-2	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-clo-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flo-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 459,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) $\delta = 12,82$ (s, 1H), 8,58 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,49 (br s, 3H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,35 - 4,06 (m, 2H), 3,82 (s, 3H)
10-18		10A-2	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-flo-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-flo-1-naphthonitril LCMS $[M+1]^+ = 443,1$
10-19		10A-2	4-6	2-(4-(4-(aminomethyl)-8-clo-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xyclopropoxy-4-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 461,1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 8,50 (br s, 3H), 8,38 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53

				(d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,80 - 0,74 (m, 2H)
10-20		10A-1	4-6	2-(4-(4-(aminometyl)-8-clo-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xyclopropoxy-3-flo-4-metylbenzonitril LCMS $[M+1]^+ = 479,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,52 (br s, 3H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,27 - 4,05 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,83 - 0,68 (m, 2H)

VÍ DỤ 11-1

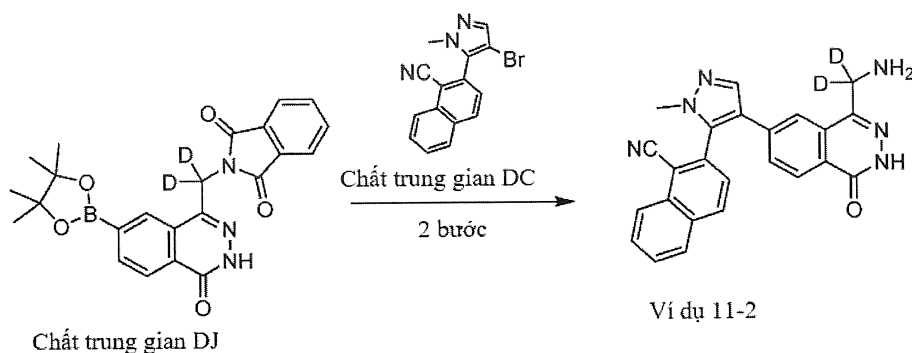


Bước 1: Hỗn hợp của 2-((4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydrophthalazin-1-yl)metyl-d₂)isoindolin-1,3-dion, Chất trung gian DJ (100 mg, 0,152 mmol, 1,00 đương lượng), 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-6-clo-benzonitril (58 mg, 0,197 mmol, 1,30 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (10 mg, 0,015 mmol, 0,10 đương lượng) và natri bicacbonat (38 mg, 0,455 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (3,0 mL) và nước (0,6 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần và khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 10/1 đến 0/1) để tạo ra 2-clo-6-(4-(4-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl-d₂)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (50 mg, 0,089 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ =$

523,1.

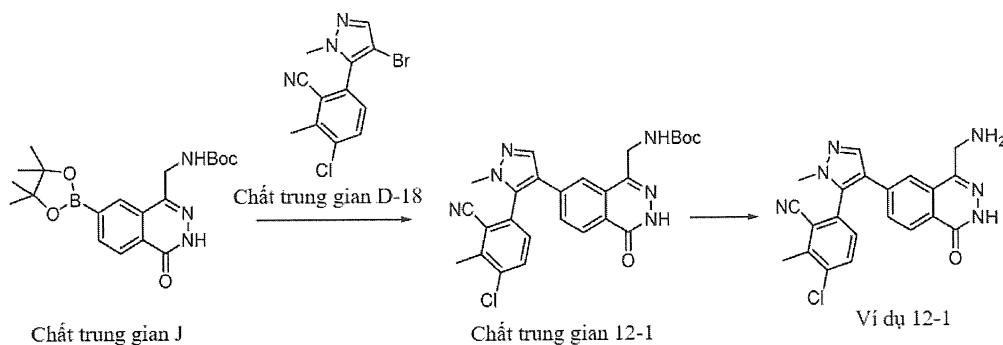
Bước 2: Hỗn hợp của 2-clo-6-(4-(4-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl-d₂)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)benzonitril (50 mg, 0,089 mmol, 1,00 đương lượng) và hydrazin hydrat (0,044 mL, 0,89 mmol, 10,0 đương lượng) trong rượu etyl (2 mL) được khuấy tại 80°C trong 1 giờ dưới không khí chứa nhiều nito. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; pha động: [nước (0,1% axit trifloaxetic)-ACN]; B%: 7%-37%, 10 phút) để tạo ra 2-(4-(4-(aminometyl-d₂)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-clobenzonitril (31 mg, 0,059 mmol, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 393,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,88 (s, 1H), 8,34 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 - 7,97 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

VÍ DỤ 11-2



2-(4-(4-(aminometyl-d₂)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-naphthonitril, Ví dụ 11-2 được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (19 mg, 0,046 mmol, hiệu suất 35%) theo quy trình tương tự như ví dụ 11-1 sử dụng chất trung gian DJ (60 mg, 0,138 mol, 1,00 đương lượng) và Chất trung gian DC 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphthalen-1-cacbonitril (56 mg, 0,18 mmol, 1,30 đương lượng). LCMS [M+1]⁺ = 409,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,85 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 4H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 4H), 7,32 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

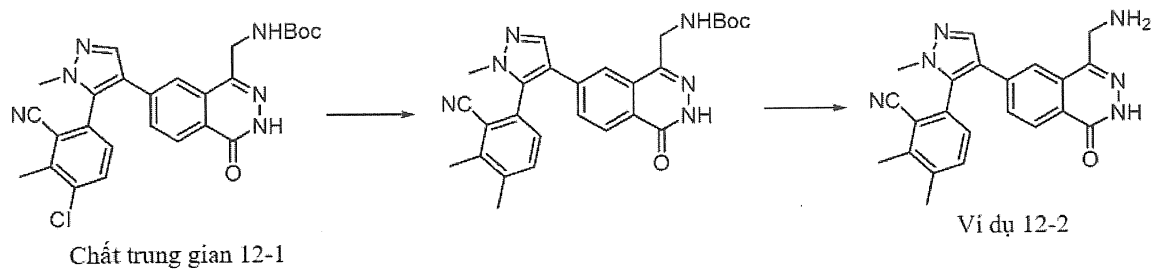
VÍ DỤ 12-1



Bước 1: Hỗn hợp của 6-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-3-clo-2-metyl-benzonitril, Chất trung gian D-18 (200 mg, 0,64 mmol, 1,00 đương lượng), Chất trung gian J, (310 mg, 0,77 mmol, 1,20 đương lượng), natri bicacbonat (108 mg, 1,29 mmol, 2,00 đương lượng) và Pd(dtbpf)Cl₂ (42 mg, 0,064 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (3 mL) và nước (0,6 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan/rượu metyl 20/1) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(4-clo-2-xyano-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat, Chất trung gian 12-1 (150 mg, 0,30 mmol, hiệu suất 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 505,2.

Bước 2: Dung dịch của *tert*-butyl ((7-(5-(4-clo-2-xyano-3-metylphenyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-4-oxo-3,4-dihdrophtalazin-1-yl)metyl)cacbamat (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (1,5 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,4 mL). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ, cô đặc trong chân không để tạo ra phần bã. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 mm × 3 μm; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 22%-32%, 7 phút) để tạo ra 6-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihdrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-clo-2-metylbenzonitril, Ví dụ 12-1 (14 mg, 0,026 mol, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 405,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,87 (s, 1H), 8,55 - 8,34 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

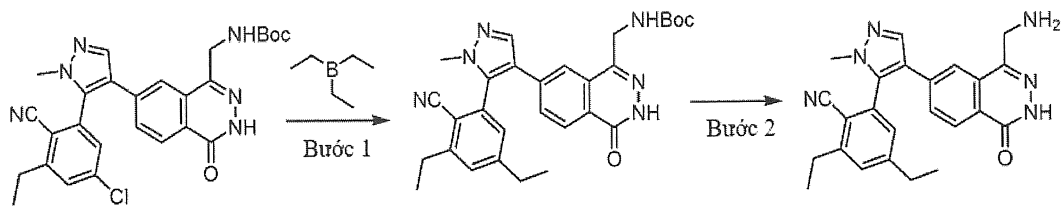
VÍ DỤ 12-2



Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian 12-1 (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 đương lượng), axit metylboronic (18 mg, 0,30 mmol, 3,00 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (6,5 mg, 0,010 mmol, 0,10 đương lượng) và kali cacbonat (41 mg, 0,30 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (2 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 100°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan/rượu metyl 20/1) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(2-xyano-3,4-dimetyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (30 mg, 0,062 mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 485,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,22 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Bước 2: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(2-xyano-3,4-dimetyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (30 mg, 0,062 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (1,5 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ sau đó cô đặc trong chân không. Phân bố tạo thành được tinh sạch bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 6%-36%, 10 phút) để tạo ra 6-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-2,3-dimetylbenzonitril, Ví dụ 12-2 (7,8 mg, 0,016 mmol, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 385,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,84 (s, 1H), 8,32 (br s, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,26 (br d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,48 (br s, 3H), 2,42 (s, 3H).

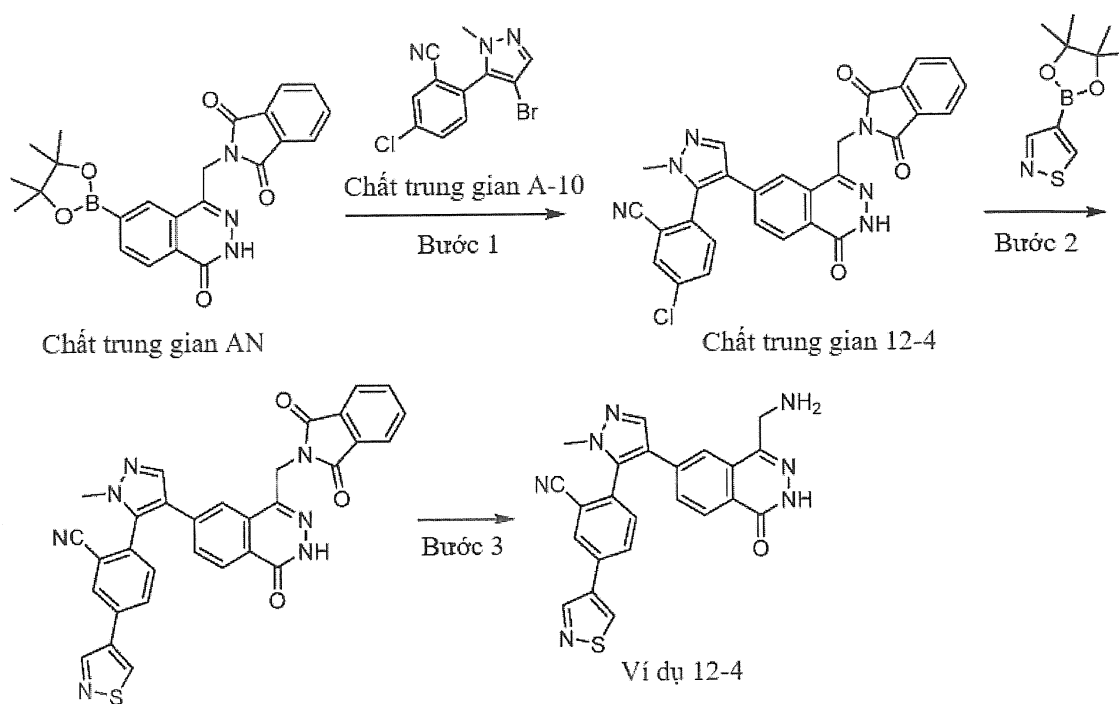
VÍ DỤ 12-3



Bước 1: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-2-xyano-3-etyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (80 mg, 0,154 mmol, 1,00 đương lượng) và trietylboran (1,00 M, 0,450 mmol, 3,00 đương lượng) trong THF (5 mL) và nước (0,5 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (64 mg, 0,462 mmol, 3,00 đương lượng) và XPhos Pd G3 (13 mg, 15 μ mol, 0,10 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 85°C trong 8 giờ sau đó cô đặc và phân bã được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với etyl axetat (20 mL $\times$ 2). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: metanol 20: 1) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(2-xyano-3,5-dietyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (40 mg thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 513,5$.

Bước 2: Hỗn hợp của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(2-xyano-3,5-dietyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (40 mg, 78 μ mol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (2 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,8 mL) trong một phần tại 0°C dưới không khí chứa nhiều nito. Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 1 giờ sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bã tạo thành được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μ m; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 17%-47%, 10 phút) và được tinh sạch thêm bằng SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm $\times$ 30 mm, 5 μ m); pha động: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; B%: 40%) để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-4,6-dietyl-benzonitril, Ví dụ 12-3 (14 mg, 34 μ mol, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 413,3$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,27 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,88 (br s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,91 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,74 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,32 (br t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,28 - 1,23 (m, 3H).

VÍ DỤ 12-4



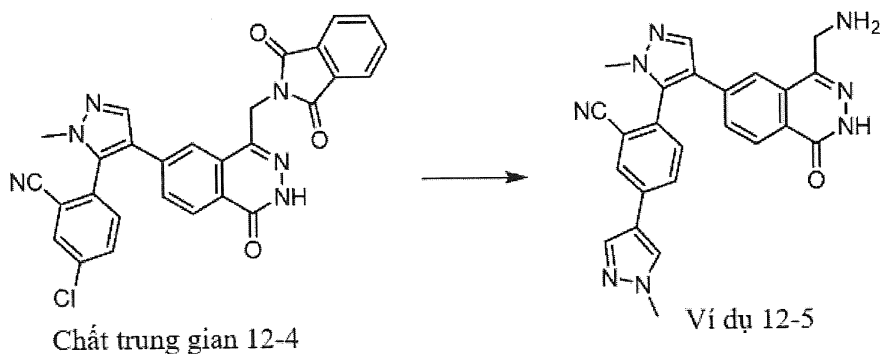
Bước 1: Hỗn hợp của 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-5-clo-benzonitril, Chất trung gian A-10 (300 mg, 1,01 mmol, 1,00 đương lượng), 2-[[4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3H-phtalazin-1-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion, Chất trung gian J (523 mg, 1,21 mmol, 1,20 đương lượng), *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan-diclopaladi sắt (66 mg, 0,101 mmol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (170 mg, 2,02 mmol, 79 μ L, 2,00 đương lượng) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần sau đó được khuấy tại 80°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung thêm nước (30 mL) tại 20°C sau đó được chiết với diclometan (30 mL $\times$ 2). Lốp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 5-clo-2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]benzonitril, Chất trung gian 12-4 (300 mg, thô) dưới dạng chất lỏng màu nâu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 521,1$

Bước 2: Hỗn hợp của 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isothiazol (39 mg, 0,184 mmol, 1,20 đương lượng), 5-clo-2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]benzonitril (80 mg, 0,153 mmol, 1,00 đương lượng), G2 tiền xúc tác Xphos (36 mg, 0,046 mmol, 0,30 đương lượng) và kali phosphat (65 mg, 0,307 mmol, 2,00 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 mL) và nước (0,4 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần sau đó được khuấy

tại 110°C trong 1 giờ. Sau thời gian này phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ phòng, được pha loãng với diclometan (20 mL), được rửa với nước (5 mL × 2) và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc để tạo ra 2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl]-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-5-isothiazol-4-yl-benzonitril (66 mg, thô) dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 570,1$.

Bước 3: Dung dịch của 2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl]-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-5-isothiazol-4-yl-benzonitril (60 mg, 0,105 mmol, 1,00 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (53 mg, 1,05 mmol, 51 μ L, 10 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 20°C trong 15 giờ sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (YMC-Actus Triart C18 150 × 30 mm × 5 μ m; pha động: [nước (0,1%TFA)-ACN]; B%: 17%-43%, 11 phút) để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-5-isothiazol-4-yl-benzonitril, Ví dụ 12-4 (6 mg, hiệu suất 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 440,0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,87$ (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,37 (br d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 8,40 - 8,24 (m, 4H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 8,0$ Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

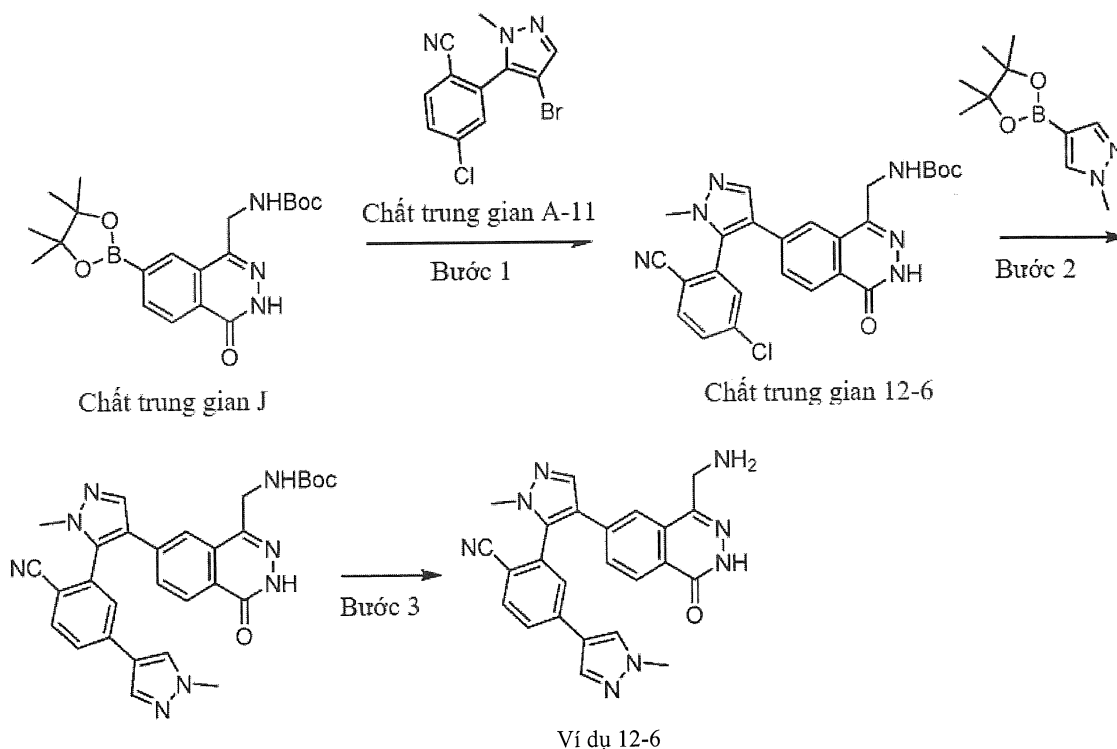
VÍ DỤ 12-5



Ví dụ 12-5, 2-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril được điều chế từ 5-clo-2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl]-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]benzonitril, Chất trung gian 12-4 và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol theo quy trình được mô tả để điều chế Ví dụ 12-4, bước 2 và

3 dưới dạng chất rắn màu trắng (6 mg, 13 μ mol, hiệu suất 25%). LCMS $[M+1]^+ = 437,2$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,24$ (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,09 - 8,04 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,72 - 7,64 (m, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H).

VÍ DỤ 12-6

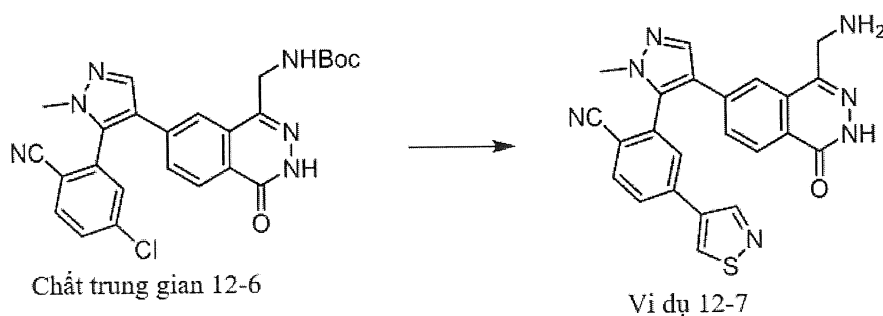


Bước 1: Dung dịch của 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-4-clo-benzonitril, Chất trung gian A-11 (160 mg, 0,539 mmol, 1,00 đương lượng), natri bicacbonat (91 mg, 1,08 mmol, 41,9 μ L, 2,00 đương lượng) và *tert*-butyl-*N*-[[4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat, Chất trung gian J (281 mg, 0,701 mmol, 1,30 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (1 mL) được bổ sung thêm *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan-diclopaladi sắt (35 mg, 54 μ mol, 0,10 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 2 giờ dưới khí nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được phân tách thành etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Pha hữu cơ được phân tách, được rửa với nước muối (10 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký gel silic dioxit nhanh (50 đến 100% ete dầu mỏ: etyl axetat gradient) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-2-xyano-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat, Chất trung gian 12-6 (160 mg, 0,313 mmol, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS $[M+1]^+ = 491,2$.

Bước 2: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-2-xyano-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (50 mg, 0,102 mmol, 1,00 đương lượng), kali cacbonat (42 mg, 0,305 mmol, 3,00 đương lượng) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol (42 mg, 0,204 mmol, 2,00 đương lượng) trong 1,4-dioxan (1,0 mL) và nước (0,1 mL) được bổ sung thêm *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan diclopaladi sắt (13 mg, 20,4 μ mol, 0,20 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 3 giờ dưới khí nitơ. Sau thời gian này phản ứng được làm lạnh xuống 10°C và muối được loại bỏ bằng cách lọc và dịch lọc được cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 1: 1,5) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-[2-xyano-5-(1-metylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (40 mg, 64 μ mol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 537,3$.

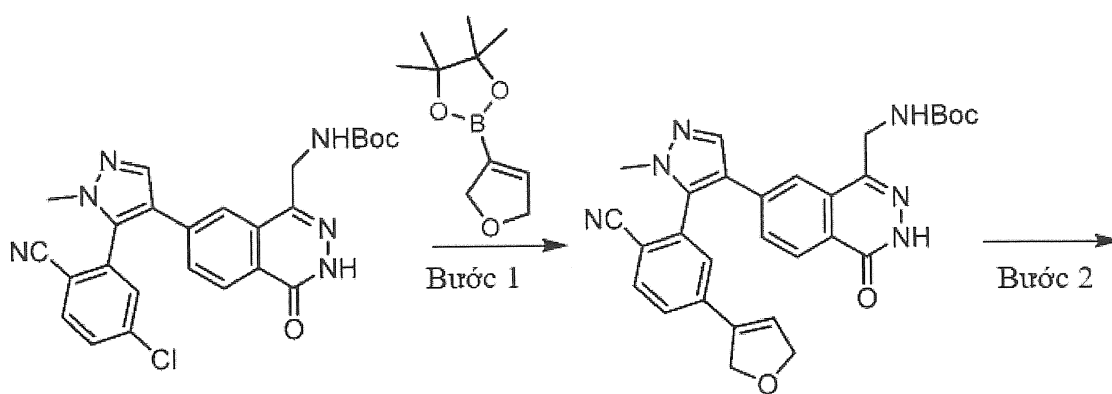
Bước 3: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-[2-xyano-5-(1-metylpyrazol-4-yl)phenyl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (37 mg, 63 μ mol, 1,00 đương lượng) trong metanol (2 mL) được bổ sung thêm dung dịch của hydro clorua trong 1,4-dioxan (4 M, 2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 4 μ m; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 15%-35%, 9 phút) để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-4-(1-metylpyrazol-4-yl)benzonitril, Ví dụ 12-6 (7 mg, 16 μ mol, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 437,2$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,26 (s, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 2H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,92 - 7,87 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

VÍ DỤ 12-7

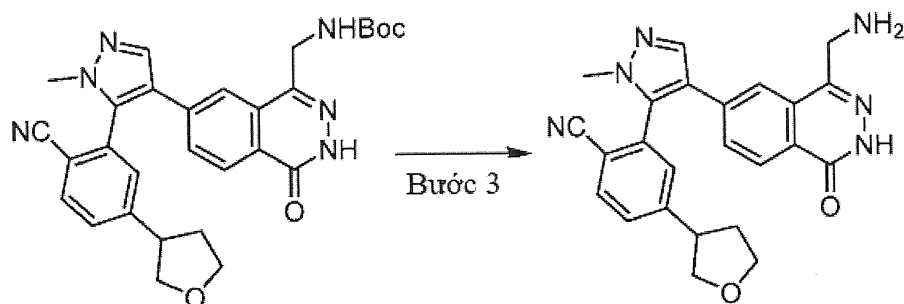


Ví dụ 12-7, 2-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(isothiazol-4-yl)benzonitril được điều chế từ *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-2-xyano-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat, Chất trung gian 12-6 và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isothiazol theo quy trình được mô tả để điều chế Ví dụ 12-6, bước 2 và 3 dưới dạng chất rắn màu trắng (10 mg, 23 μ mol, hiệu suất 21%). LCMS $[M+1]^+ = 440,2$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 9,43$ (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 4H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

VÍ DỤ 12-8



Chất trung gian 12-6



Ví dụ 12-8

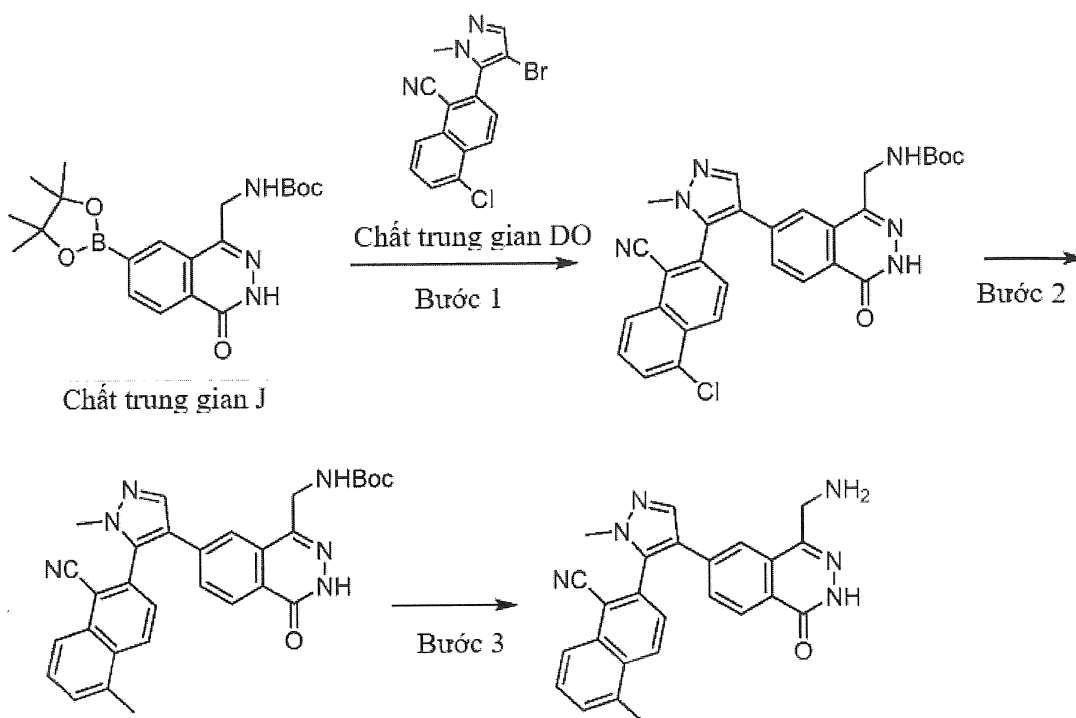
Bước 1: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-2-xyano-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat, Chất trung gian 12-6 (100 mg, 0,204 mmol, 1,00 đương lượng), kali cacbonat (56 mg, 0,407 mmol, 2,00 đương lượng) và 2-(2,5-dihydrofuran-3-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (80 mg, 0,407 mmol, 2,00 đương lượng) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (1 mL) được bổ sung thêm *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphandiclopaladi sắt (26,6 mg, 40,7 μ mol, 0,20 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 90°C trong 16 giờ sau đó làm lạnh xuống 10°C và muối

được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được pha loãng với nước (10 mL) và được chiết với ethyl axetat (10 mL $\times$ 2) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (20 mL), làm khô trên magie sulfat khan, được lọc và cô đặc. Phần bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: metanol 20: 1) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-[2-xyano-5-(2,5-dihydrofuran-3-yl)phenyl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (0,08 g, 0,114 mmol, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu xám. LCMS $[M+1]^+ = 525,3$.

Bước 2: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-[2-xyano-5-(2,5-dihydrofuran-3-yl)phenyl]-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (80 mg, 0,114 mmol, 1,00 đương lượng) trong metanol (20 mL) được bổ sung thêm paladi trên cacbon hoạt tính (6,6 mg, 11 μ mol, 10% Pd, 0,10 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy mạnh tại 25°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(2-xyano-5-THF-3-yl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (75 mg, 105 μ mol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 527,3$

Bước 3: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(2-xyano-5-THF-3-yl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (74,0 mg, 105 μ mol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (2 mL) được bổ sung thêm dung dịch của hydro clorua trong 1,4-dioxan (4,00 M, 0,26 mL, 10,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 1 giờ sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 5 μ m; pha động: [nước (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 12%-42%, 10 phút) để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-4-THF-3-yl-benzonitril, Ví dụ 12-8 (6 mg, 13 μ mol, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 427,3$; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ = 12,37 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,84 (m, 3H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 - 3,48 (m, 5H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H).

VÍ DỤ 12-9



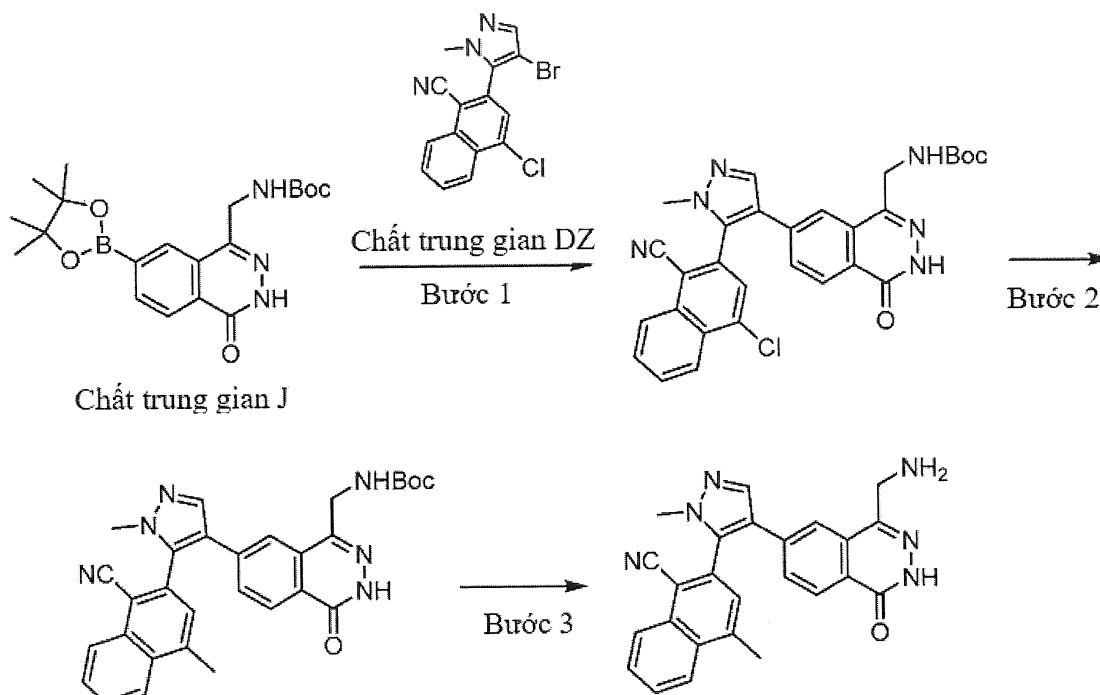
Bước 1: Hỗn hợp của 2-(4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-5-clo-1-naphtonitril, Chất trung gian DO, (130 mg, 0,375 mmol, 1,00 đương lượng), *tert*-butyl *N*-[[4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat, Chất trung gian J (181 mg, 0,45 mmol, 1,20 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (24 mg, 38 μmol, 0,10 đương lượng), natri cacbonat (80 mg, 0,75 mmol, 2,00 đương lượng) trong dung môi đã trộn dioxan (5 mL) và nước (1 mL) được khử khí với nitơ và khuấy tại 80°C trong 1 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: rượu metyl 20: 1) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-1-xyano-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (120 mg, 0,222 mmol, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 541,1.

Bước 2: Hỗn hợp của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-1-xyano-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (70 mg, 129 μmol, 1,00 đương lượng), axit metylboronic (23 mg, 0,388 mmol, 3,00 đương lượng), Pd(dtbpf)Cl₂ (8,4 mg, 12 μmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (36 mg, 259 μmol, 2,00 đương lượng) trong dioxan (2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ và khuấy tại 100°C trong 1 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: rượu metyl 20: 1) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-5-metyl-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (50

mg, 96 μmol , hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 521,5$.

Bước 3: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-5-metyl-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbammat (50 mg, 96 μmol , 1,00 *đương lượng*) trong diclometan (1,5 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (417 μL) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm ; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 17%-37%, 7 phút) để tạo ra 2-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-5-metyl-1-naphthonitril, Ví dụ 12-9 (21 mg, 45 μmol , hiệu suất 47%, HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 421,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,83 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 8,45 (br s, 3H), 8,35 (s, 1H), 8,05 - 7,96 (m, 2H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,17 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

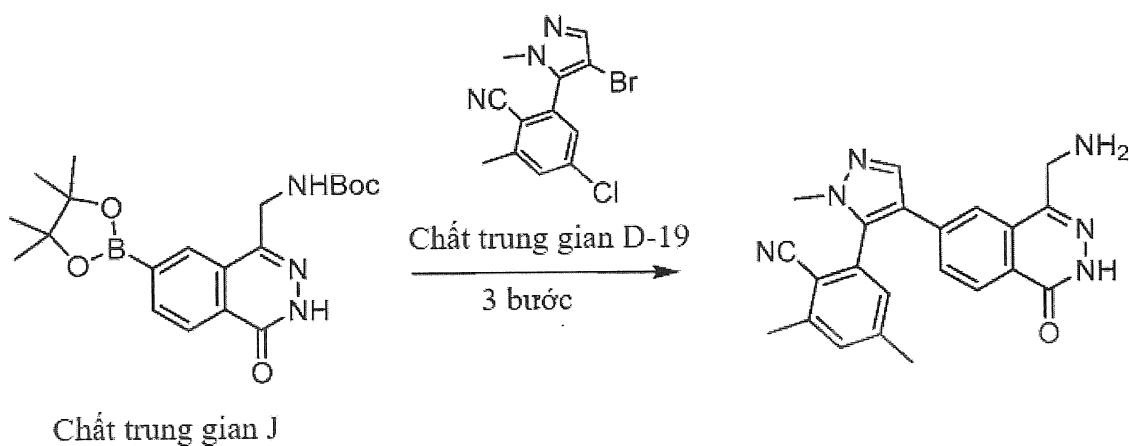
VÍ DỤ 12-10



Ví dụ 12-10, 2-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-4-metyl-1-naphthonitril được điều chế từ Chất trung gian J (346 mg, 0,863 mmol, 1,30 *đương lượng*), và Chất trung gian DZ (230 mg, 0,664 μmol , 1,00 *đương lượng*), theo quy trình được mô tả để tổng hợp Ví dụ 12-9 dưới dạng chất rắn màu vàng (20 mg, 0,042 mmol, bước cuối cùng hiệu suất 55%). LCMS $[M+1]^+ = 421,1$; ^1H NMR

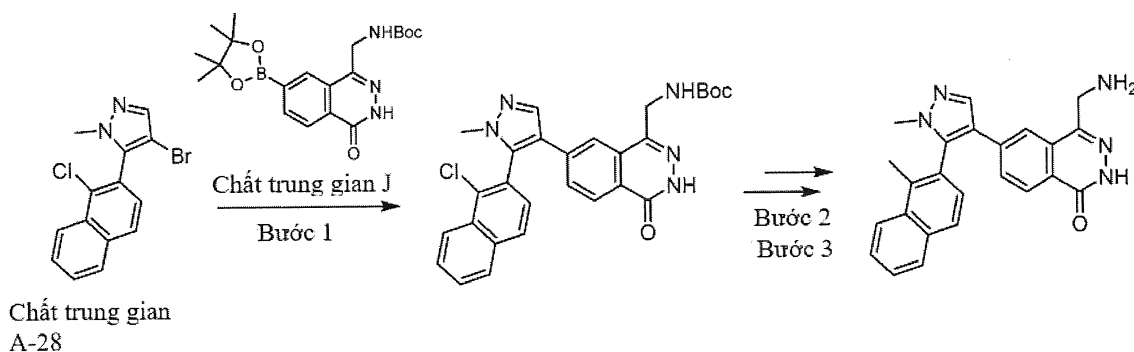
(400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,83 (s, 1H), 8,55 - 8,43 (m, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,36 - 8,32 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 3H), 7,75 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,11 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

VÍ DỤ 12-11



2-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4,6-dimethylbenzonitril, Ví dụ 12-11 được điều chế sử dụng phương pháp tương tự như Ví dụ 12-9 bắt đầu từ Chất trung gian DO trong Chất trung gian D-19, dưới dạng chất rắn màu trắng (7,6 mg, 0,015 mmol, hiệu suất 37%). LCMS $[M+1]^+ = 385,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,89 - 12,85 (m, 1H), 8,36 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,35 - 4,11 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,52 - 2,51 (m, 3H), 2,44 (s, 3H).

VÍ DỤ 12-12



Bước 1: Hỗn hợp của 4-brom-5-(1-clo-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol (1,20 g, 3,73 mmol, 1,00 đương lượng), *tert*-butyl *N*-[[4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (1,50 g, 3,73 mmol, 1,00 đương

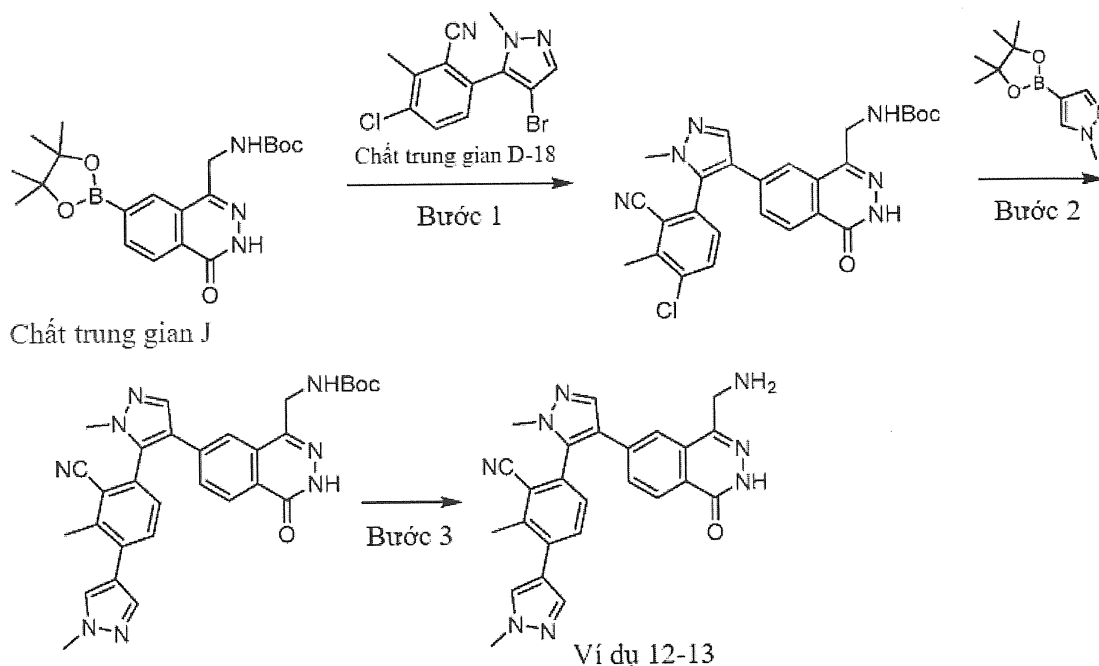
lượng), natri bicacbonat (627 mg, 7,46 mmol, 2,00 đương lượng) và *ditert-butyl*(xyclopentyl)phosphan-diclopaladi; sắt (243 mg, 0,373 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và khuấy tại 80°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và cô đặc và phần bã được pha loãng với nước (30 mL) và được chiết với etyl axetat (30 mL × 2), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat = 10: 1 đến 0: 1) để tạo ra *tert-butyl N-[[7-[5-(1-clo-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat* (1,20 g, 2,33 mmol, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 516,1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10,08 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,4, 16,0 Hz, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,15 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Bước 2: Dung dịch của *tert-butyl N-[[7-[5-(1-clo-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat* (100 mg, 0,194 mmol, 1,00 đương lượng) trong toluen (2 mL) được bổ sung thêm kali phosphat (123 mg, 0,581 mmol, 3,00 đương lượng), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (292 mg, 1,16 mmol, độ tinh sạch 50%, 6,00 đương lượng) và SPhos Pd G2 (15 mg, 0,194 mmol, 0,10 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 10 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp được lọc, được pha loãng với nước (5 mL) và được chiết với etyl axetat (5 mL) và lớp hữu cơ làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra *tert-butyl N-[[7-[1-metyl-5-(1-metyl-2-naphtyl)pyrazol-4-yl]-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat* (150 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 496,5.

Bước 3: Dung dịch của *tert-butyl N-[[7-[1-metyl-5-(1-metyl-2-naphtyl)pyrazol-4-yl]-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat* (150 mg, 0,303 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (1 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (462 mg, 4,05 mmol, 0,30 mL, 13,4 đương lượng). Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ sau đó cô đặc và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 23%-43%, 10 phút) để tạo ra 4-(aminometyl)-6-[1-metyl-5-(1-metyl-2-naphtyl)pyrazol-4-yl]-2H-phtalazin-1-on (16 mg, 0,038, mmol, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. LCMS [M+1]⁺ =

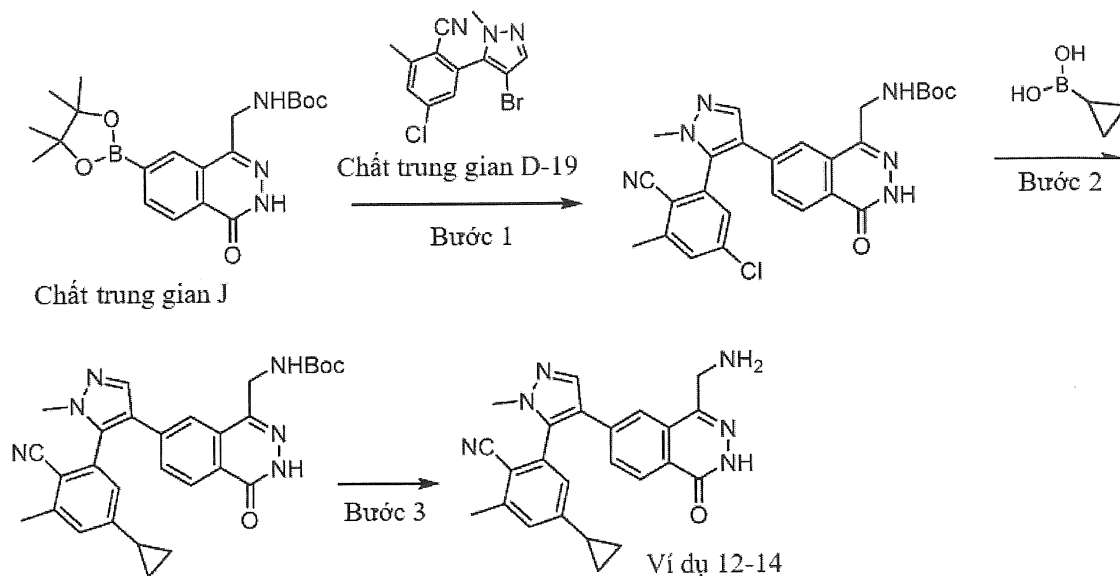
396,1; ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ = 8,23 - 8,21 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 2H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

VÍ DỤ 12-13



Ví dụ 12-13, 6-(4-(4-(aminomethyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-methyl-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)benzonitril được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (10 mg, 0,018 mmol, hiệu suất 33%), bắt đầu từ Chất trung gian J và Chất trung gian D-18 theo quy trình tương tự như được mô tả với Ví dụ 12-6. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 451,2$; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,86 (s, 1H), 8,33 (br s, 3H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 1H), 4,31 (br t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

VÍ DỤ 12-14



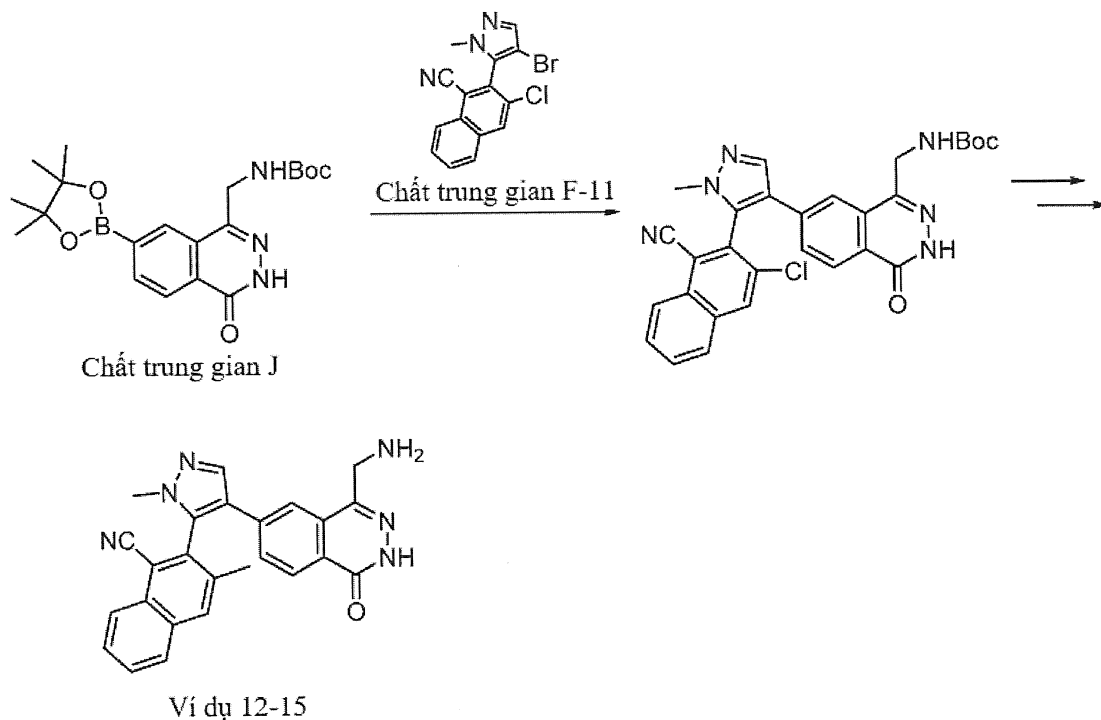
Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian J (350 mg, 0,872 mmol, 1,00 đương lượng), 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-4-clo-6-metyl-benzonitril, chất trung gian D-19 (271 mg, 0,872 mmol, 1,00 đương lượng), natri bicacbonat (220 mg, 2,62 mmol, 3,00 đương lượng) và *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi; sắt (57 mg, 0,087 mmol, 0,10 đương lượng) trong dioxan (3 mL) và nước (0,6 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần và khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bả được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: rượu metyl = 10: 1) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-2-xyano-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (135 mg, 0,174 mmol, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 505,2.

Bước 2: Hỗn hợp của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-clo-2-xyano-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (35 mg, 0,069 mmol, 1,00 đương lượng), axit xyclopropylboronic (24 mg, 0,277 mmol, 4,00 đương lượng), trixyclohexyl-phosphin (2 mg, 0,007 mmol, 2,3 µL, 0,10 đương lượng), Pd₂(dba)₃ (6,4 mg, 0,007 mmol, 0,10 đương lượng) và kali phosphat (44 mg, 0,208 mmol, 3,00 đương lượng) trong dioxan (2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và khuấy tại 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bả được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: rượu metyl = 10: 1) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(2-xyano-5-xyclopropyl-3-metyl-phenyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (23 mg, 0,038 mmol, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 511,3.

Bước 3: Hỗn hợp của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(2-cyano-5-cyclopropyl-3-methyl-phenyl)-1-methyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phthalazin-1-yl]methyl]cacbammat (18 mg, 0,035 mmol, 1,00 đương lượng) trong axit trifloaxetic (0,5 mL) và diclometan (1,5 mL) được làm sạch bằng khí nitơ 3 lần, và khuấy tại 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 μm; pha động: [nước (0,1% axit trifloaxetic)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 phút) để tạo ra

2-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phthalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-4-xyclopropyl-6-metyl-benzonitril (11 mg, 0,021 mmol, hiệu suất 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 411,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,88$ (s, 1H), 8,37 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,29 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,34 - 3,34 (m, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,10 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 2H), 0,95 - 0,80 (m, 2H); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,20$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,18 - 1,11 (m, 2H), 0,92 - 0,79 (m, 2H).

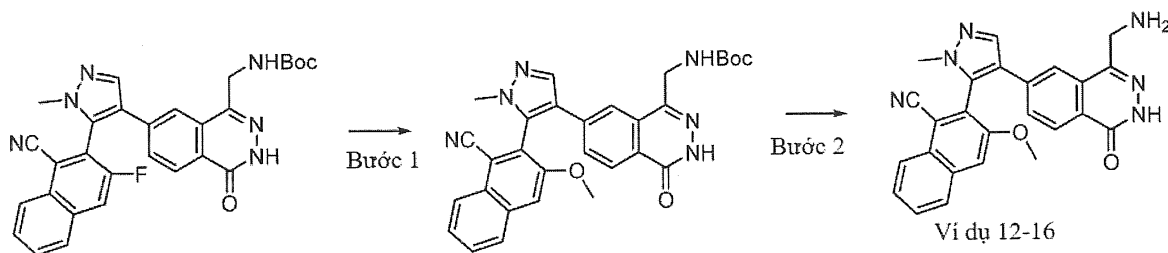
VÍ DỤ 12-15



Ví dụ 12-15, 2-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phthalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-metyl-naphtalen-1-cacbonitril được điều chế dưới dạng gồm màu vàng bắt đầu từ Chất trung gian F-11 và Chất trung gian J theo phương pháp tương tự như được mô tả

với Ví dụ 12-9 (2,6 mg, 0,006 mmol, hiệu suất 3% trên 3 bước). LCMS $[M+H]^+ = 421,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,80$ (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

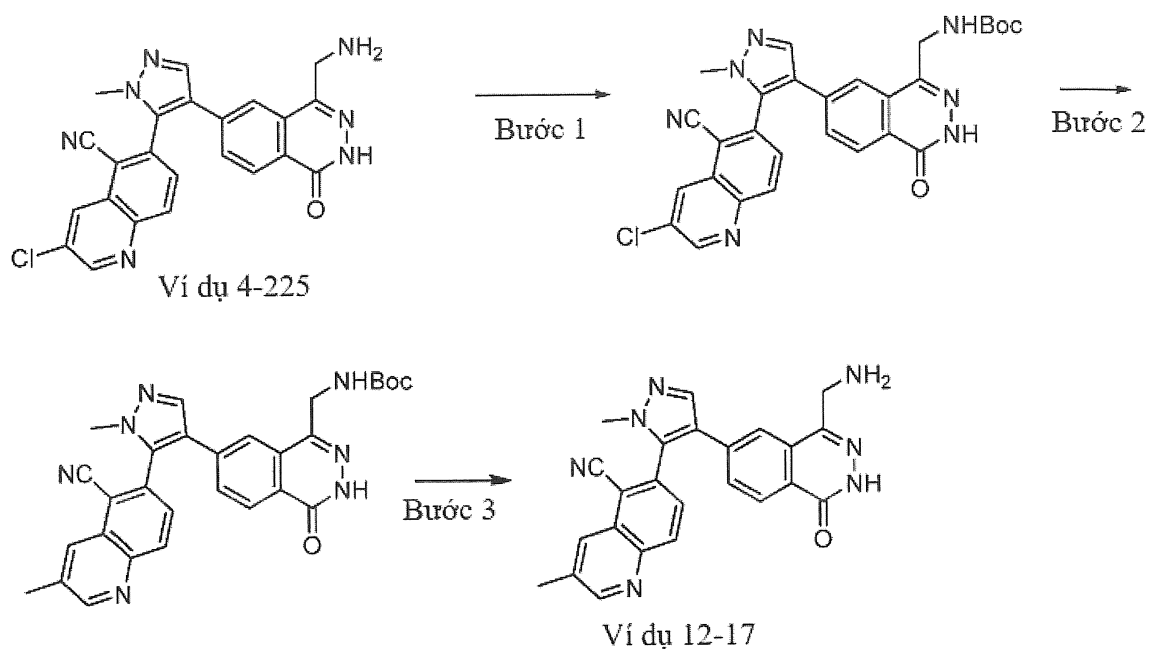
VÍ DỤ 12-16



Bước 1: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-3-flo-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (100 mg, 0,19 mmol, 1,00 đương lượng) trong rượu metyl (3 mL) được bổ sung thêm natri metoxit (309 mg, 5,72 mmol, 30,0 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat (20 mL) và được rửa với nước muối (20 mL $\times$ 3), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , diclometan: rượu metyl = 5%) để thu được *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-3-metoxi-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (30 mg, 0,056 mmol, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 537,2$.

Bước 2: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-3-metoxi-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (30 mg, 0,056 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (1,5 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,5 mL) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế, phương pháp tinh sạch 4-6 để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-metoxi-naphtalen-1-cacbonitril (8,33 mg, 0,017 mmol, hiệu suất 31%, HCl) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 437,2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,81$ (s, 1H), 8,51 (br s, 3H), 8,36 (s, 1H), 8,23 - 8,10 (m, 2H), 8,00 (br t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,81 - 7,61 (m, 2H), 7,33 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,41 - 4,14 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

VÍ DỤ 12-17



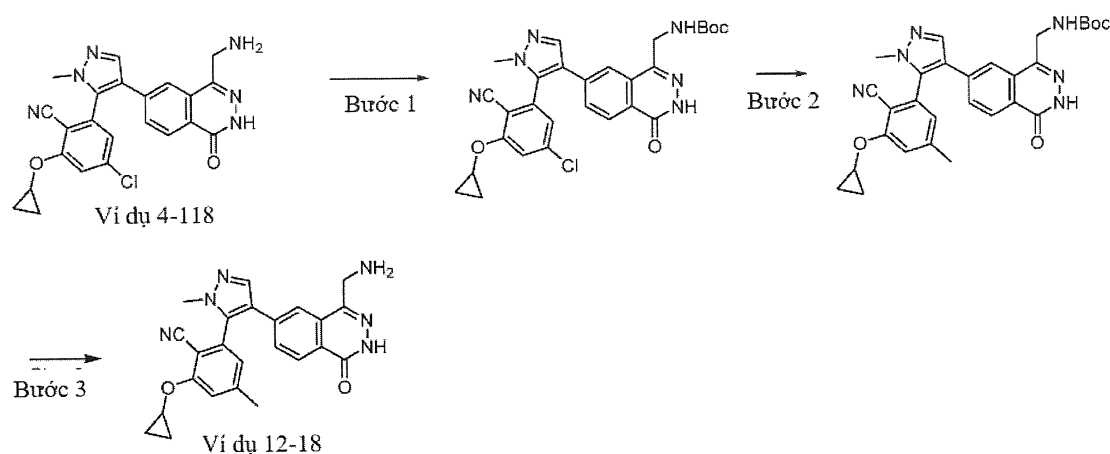
Bước 1: Dung dịch của Ví dụ 4-225, 6-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-clo-quinolin-5-cacbonitril (150 mg, 0,34 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (10 mL) được bổ sung thêm diisopropyletylamin (1,02 mmol, 0,18 mL, 3,00 đương lượng) và di-*tert*-butyl dicacbonat (111 mg, 0,51 mmol, 1,50 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với nước (50 mL), được chiết với etyl axetat (50 mL × 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 50%) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(3-clo-5-xyano-6-quinolyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl] metyl]cacbamat (130 mg, 0,24 mmol, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 542,1.

Bước 2: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(3-clo-5-xyano-6-quinolyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (120 mg, 0,22 mmol, 1,00 đương lượng) trong dioxan (5 mL) được bổ sung thêm kali cacbonat (92 mg, 0,66 mmol, 3,00 đương lượng), di-*tert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi-sắt (14 mg, 0,022 mmol, 0,10 đương lượng) và axit metylboronic (66 mg, 1,11 mmol, 5,00 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy tại 100°C trong 2 giờ và sau đó phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết với etyl axetat (50 mL × 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô trên natri sulfat, được lọc, cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, etyl axetat) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-xyano-3-metyl-6-

quinolyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (56 mg, 0,107 mmol, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 522,3$.

Bước 3: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(5-xyano-3-metyl-6-quinolyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (66 mg, 0,127 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (1 mL) được bổ sung thêm axit trifloaxetic (0,3 mL) và hỗn hợp được khuấy tại 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc và phân bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (phương pháp tinh sạch 4-6) để tạo ra 6-[4-[4-(aminometyl)-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-metyl-quinolin-5-cacbonitril (14 mg, 0,030 mmol, hiệu suất 24%, HCl) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 422,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,83$ (s, 1H), 9,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,52 (br d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 8,37 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

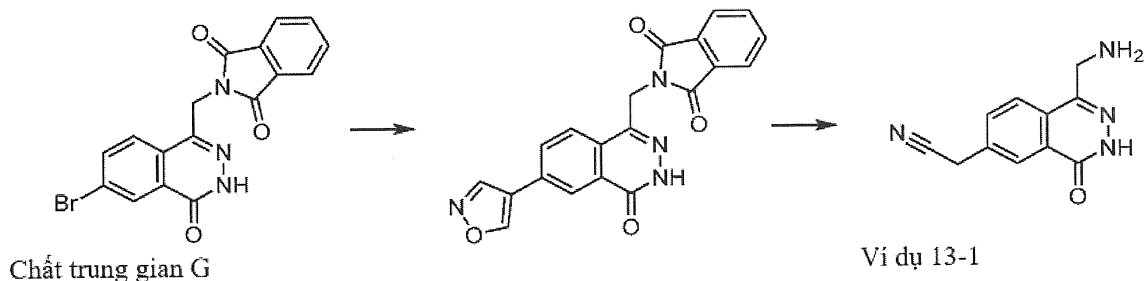
VÍ DỤ 12-18



Ví dụ 12-18, 2-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-xycloropoxi-4-metylbenzonitril, được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng bắt đầu từ Ví dụ 4-118 theo phương pháp tương tự như được mô tả cho Ví dụ 12-17 (11 mg, 0,022 mmol, hiệu suất 65%, hiệu suất 3% trên 3 bước). LCMS $[M+1]^+ = 427,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,85$ (s, 1H), 8,54 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,34 - 4,10 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,50 (br s, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 2H), 0,84 - 0,71 (m, 2H); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) $\delta = 8,20$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,54 - 4,35

(m, 2H), 4,05 (tt, $J = 2,8, 6,0$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 0,92 (m, 2H), 0,86 - 0,73 (m, 2H).

VÍ DỤ 13-1

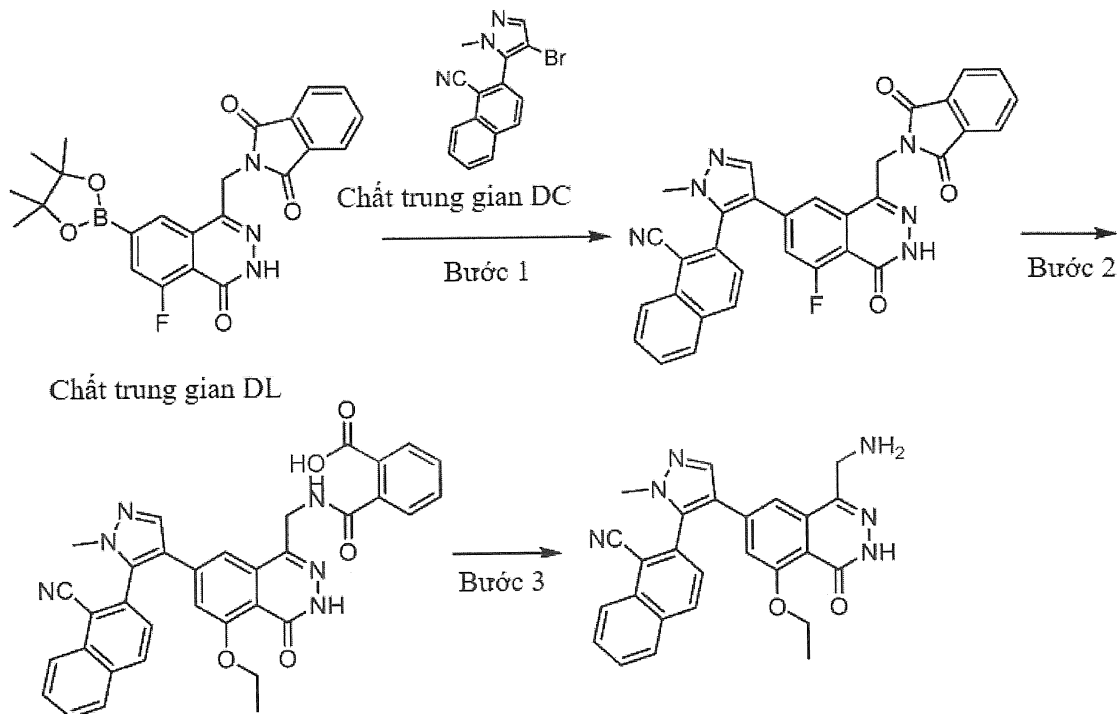


Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian G (1,00 g, 2,60 mmol, 1,00 đương lượng), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (609 mg, 3,12 mmol, 1,20 đương lượng), kali florua (1,00 M, 7,81 mL, 3,00 đương lượng) và Pd(dppf)Cl₂ (170 mg, 0,26 mmol, 0,10 đương lượng) trong DMSO (30 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitor 3 lần sau đó được khuấy tại 130°C trong 16 giờ. Sau thời gian này phản ứng hỗn hợp được pha loãng với nước (100 mL) và được chiết với etyl axetat (30 mL × 3). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (80 mL), làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ/etyl axetat 1/1 đến 1/0, sau đó rượu metyl/etyl axetat 1/10 sau đó là diclometan/rượu metyl 10/1) để tạo ra 2-[(6-isoxazol-4-yl-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)metyl]isoindolin-1,3-dion (239 mg, 0,642 mmol, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS $[M+1]^+ = 373,1$.

Bước 2: Dung dịch của 2-[(6-isoxazol-4-yl-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl)metyl]isoindolin-1,3-dion (200 mg, 0,537 mmol, 1,00 đương lượng) trong rượu etyl (10 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (0,053 mL, 1,07 mmol, 2,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này pH hỗn hợp phản ứng lạnh được điều chỉnh thành pH 1 bằng axit clohydric (1,00 M, 2,00 mL) và cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được pha loãng với axit clohydric (1,00 M, 40 mL) và được chiết với etyl axetat (30 mL × 3) và pha chứa nước được cô đặc dưới áp suất rút gọn. Phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 μm; pha động: [nước (0,05% amoniac hydroxit thể tích/thể tích)-ACN]; B%: 0%-20%, 10 phút) để tạo ra 2-[1-(aminometyl)-4-oxo-3H-phtalazin-6-yl]axetonitril, ví dụ 13-1 (32 mg, 0,145 mmol, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[M+1]^+ = 215,2$; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,03 (s, 2H).

VÍ DỤ 13-2



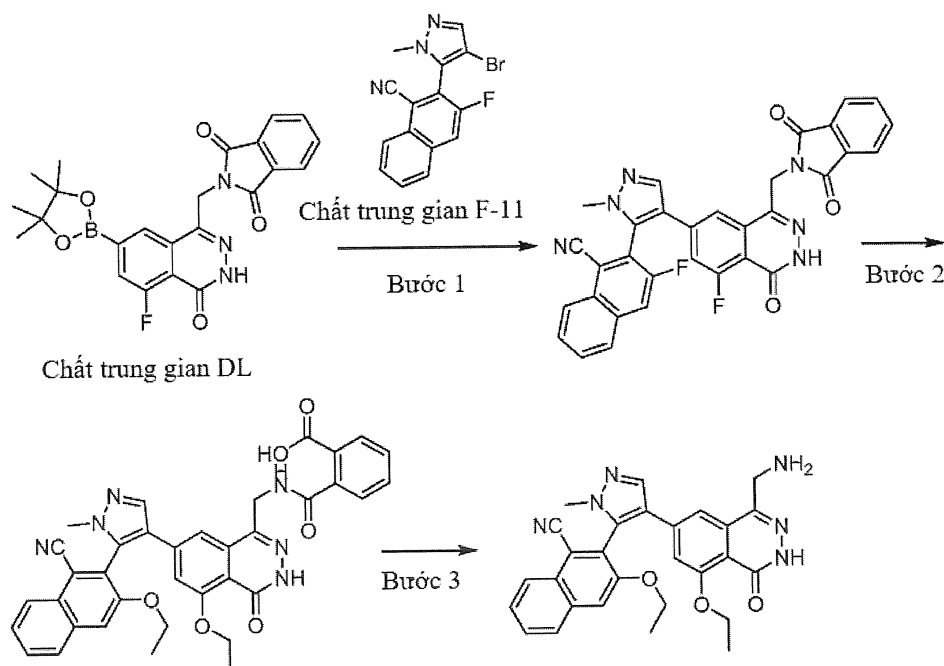
Bước 1: Hỗn hợp của 2-[[5-flu-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3H-phtalazin-1-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion, Chất trung gian DL (100 mg, 0,223 mmol, 1,00 đương lượng), 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril, Chất trung gian DC (70 mg, 0,223 mmol, 1,00 đương lượng) và natri bicacbonat (56 mg, 0,668 mmol, 26,0 μ L, 3,00 đương lượng) trong dioxan (4 mL) và nước (0,8 mL) được bổ sung thêm *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi-sắt (14,5 mg, 0,022 mmol, 0,10 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khử khí và được làm sạch bằng nitơ và khuấy tại 80°C trong 1 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phân bố được tinh sạch bằng prep-TLC (SiO_2 , diclometan: metanol = 10:1) để tạo ra 2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-8-flu-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (50 mg, 0,074 mmol, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS $[\text{M}+1]^+ = 555,2$.

Bước 2: Hỗn hợp của 2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-8-flu-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (30 mg, 0,054 mmol, 1,00 đương lượng) trong rượu etyl (2 mL) được bổ sung thêm natri etoxit (74 mg, 3,20 mmol, 76 μ L, 59 đương lượng) trong một phần tại 20°C dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn

hợp được khuấy tại 110°C trong 2 giờ trong ống bít kín sau đó dập tắt bằng HCl đặc (0,1 mL) thành pH=5. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra axit 2-[[7-[5-(1-xyano-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-etoxy-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]metylcacbamoyl]benzoic (20,0 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 599,1$.

Bước 3: Hỗn hợp của axit 2-[[7-[5-(1-xyano-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-etoxy-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]metylcacbamoyl]benzoic (20 mg, thô) trong rượu etyl (4 mL) được bổ sung thêm một phần hydrazin hydrat (334 μmol , 16 μL , 10,0 đương lượng) tại 20°C dưới khí nitơ. Sau đó hỗn hợp được khuấy tại 70°C trong 12 giờ và sau thời gian này dung môi được loại bỏ dưới áp suất rút gọn và phần bã được hòa tan trong dimetylsulfoxit (2 mL) mà HCl đặc (0,2 mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng thành pH 6, và hỗn hợp thu được được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm ; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 17%-37%, 7 phút) để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-8-etoxy-1-oxo-2H-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (6 mg, 12 μmol , hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 451,4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,49$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 3H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,46 - 4,19 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,68 - 3,38 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

VÍ DỤ 13-3



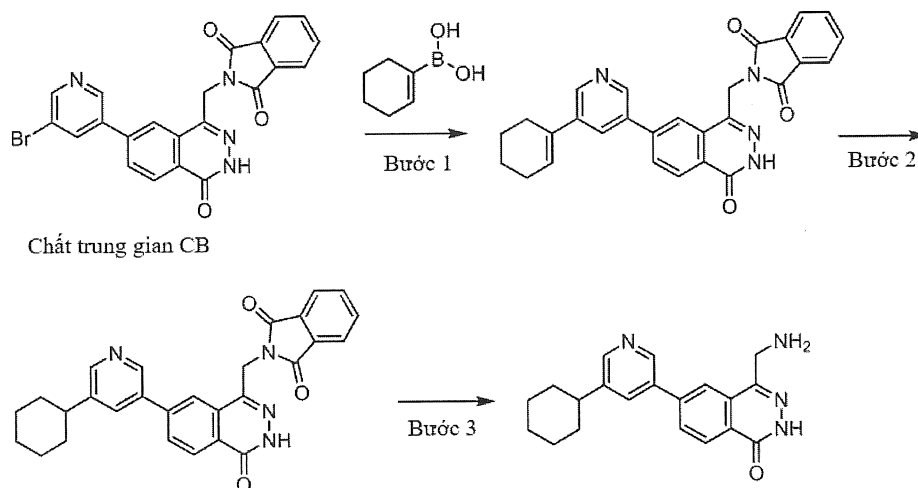
Bước 1: Hỗn hợp của 2-[[5-flo-4-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion (61 mg, 0,136 mmol, 1,50 *đương lượng*), 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)-3-flo-naphtalen-1-cacbonitril (30 mg, 0,090 mmol, 1,00 *đương lượng*) và natri bicacbonat (23 mg, 0,273 mmol, 3,00 *đương lượng*) trong dioxan (3,0 mL) và H₂O (0,6 mL) được bổ sung thêm SPhos Pd G3 (7 mg, 0,009 mmol, 0,1 *đương lượng*) sau đó được khuấy tại 80°C trong 1 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: metanol = 10: 1) để tạo ra 2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-8-flo-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-flo-naphtalen-1-cacbonitril (10 mg, 0,005 mmol, hiệu suất 6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS [M+1]⁺ = 573,3.

Bước 2: Hỗn hợp của 2-[4-[4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-8-flo-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-flo-naphtalen-1-cacbonitril (10 mg, 0,016 mmol) trong etanol (2,0 mL) được bổ sung thêm natri etoxit mới được điều chế (50 mg trong 0,5 mL EtOH) trong một phần tại 20°C dưới không khí chứa nhiều N₂. Hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 2 giờ trong ống bịt kín. Phản ứng sau đó được dập tắt bằng HCl đặc sau đó cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra axit 2-[[7-[5-(1-xyano-3-etoxy-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-etoxy-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamoyl]benzoic (10 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS [M+1]⁺ = 643,6.

Bước 3: Hỗn hợp của axit 2-[[7-[5-(1-xyano-3-etoxy-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-etoxy-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamoyl]benzoic (10 mg, 0,016 mmol, 1,00 *đương lượng*) trong etanol (2,0 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (0,155 mmol, 8 uL, 10 *đương lượng*) trong một phần tại 20°C dưới không khí chứa nhiều N₂. Hỗn hợp sau đó được khuấy tại 70°C trong 12 giờ, cô đặc và phần bã được hòa tan trong DMSO (2,0 mL) và pH được điều chỉnh thành pH 6 bằng cách bổ sung thêm HCl đặc. Hỗn hợp thu được sau đó được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Shim-pack C18 150 x 25 mm x 10 µm; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 10% - 40%, 10 phút) để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-8-etoxy-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-etoxy-naphtalen-1-cacbonitril (3 mg, 0,005 mmol, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 495,4; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,25 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,2

Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 1,37 (s, 4H), 0,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

VÍ DỤ 14-1



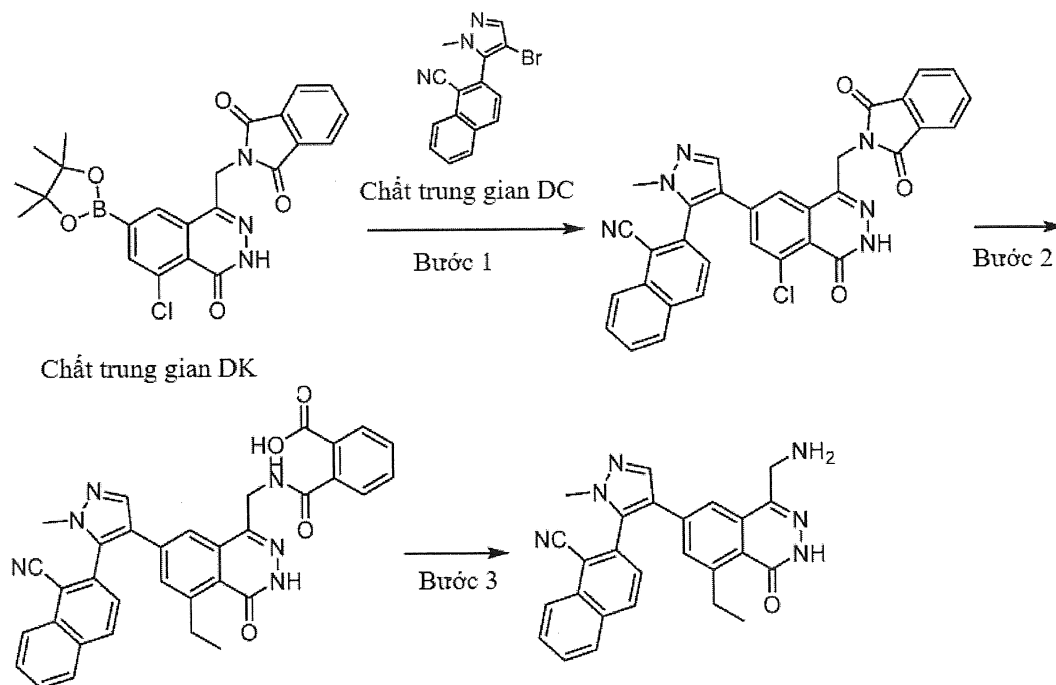
BƯỚC 1: Hỗn hợp của 2-[[7-(5-brom-3-pyridyl)-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]methyl]isoindolin-1,3-dion, Chất trung gian CB (300 mg, 0,650 mmol, 1,00 đương lượng), axit xyclohexen-1-ylboronic (164 mg, 1,30 mmol, 2,00 đương lượng), Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 65 μmol, 0,10 đương lượng), natri bicacbonat (109 mg, 1,30 mmol, 51 μL, 2,00 đương lượng) trong dioxan (4 mL) và nước (0,8 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần và khuấy tại 80°C trong 2 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO₂, ete dầu mỏ: etyl axetat 5: 1 đến 0: 1) sau đó bằng HPLC điều chế (Phenomenex luna C18 150 x 25 mm x 10 μm; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 34%-54%, 10 phút) để tạo ra 2-[[7-[5-(xyclohexen-1-yl)-3-pyridyl]-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]methyl]isoindolin-1,3-dion (20 mg, 43 μmol, hiệu suất 7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 463,2$.

BƯỚC 2: Dung dịch của 2-[[7-[5-(xyclohexen-1-yl)-3-pyridyl]-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]methyl]isoindolin-1,3-dion (10 mg, 22 μmol, 1,00 đương lượng) trong rượu metyl (2 mL) được bổ sung thêm paladi 10% trên cacbon hoạt tính (5 mg, 0,1 đương lượng) và huyền phù được khử khí và làm sạch bằng hydro 3 lần. Hỗn hợp sau đó được khuấy dưới không khí chứa nhiều hydro (15 psi (103,42 Kpa)) tại 25°C trong 2 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được lọc và cô đặc dưới áp suất rút gọn để tạo ra 2-[[7-(5-xyclohexyl-3-pyridyl)-4-oxo-3H-phtalazin-1-yl]methyl]isoindolin-1,3-dione (10 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không

cần tinh sạch thêm. LCMS $[M+1]^+ = 465,3$.

Bước 3: Dung dịch của 2-[[7-(5-xyclohexyl-3-pyridyl)-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]isoindolin-1,3-dion (10 mg, 22 μ mol, 1,00 *đương lượng*) trong rượu etyl (1 mL) được bổ sung thêm hydrazin hydrat (11 mg, 0,215 mmol, 11 μ L, 10,0 *đương lượng*) và hỗn hợp phản ứng khuấy ở 80°C trong 0,5 giờ. Sau thời gian này hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất rút gọn và được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μ m; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B%: 15%-25%, 7 phút) để tạo ra 4-(aminometyl)-6-(5-xyclohexyl-3-pyridyl)-2*H*-phtalazin-1-on (3,6 mg, 8 μ mol, hiệu suất 36%, TFA) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 335,2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,99 (s, 1H), 8,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (br s, 3H), 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,18 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,63 (br d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,71 - 2,65 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 4H), 1,79 - 1,71 (m, 1H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,34 - 1,23 (m, 1H).

VÍ DỤ 15-1



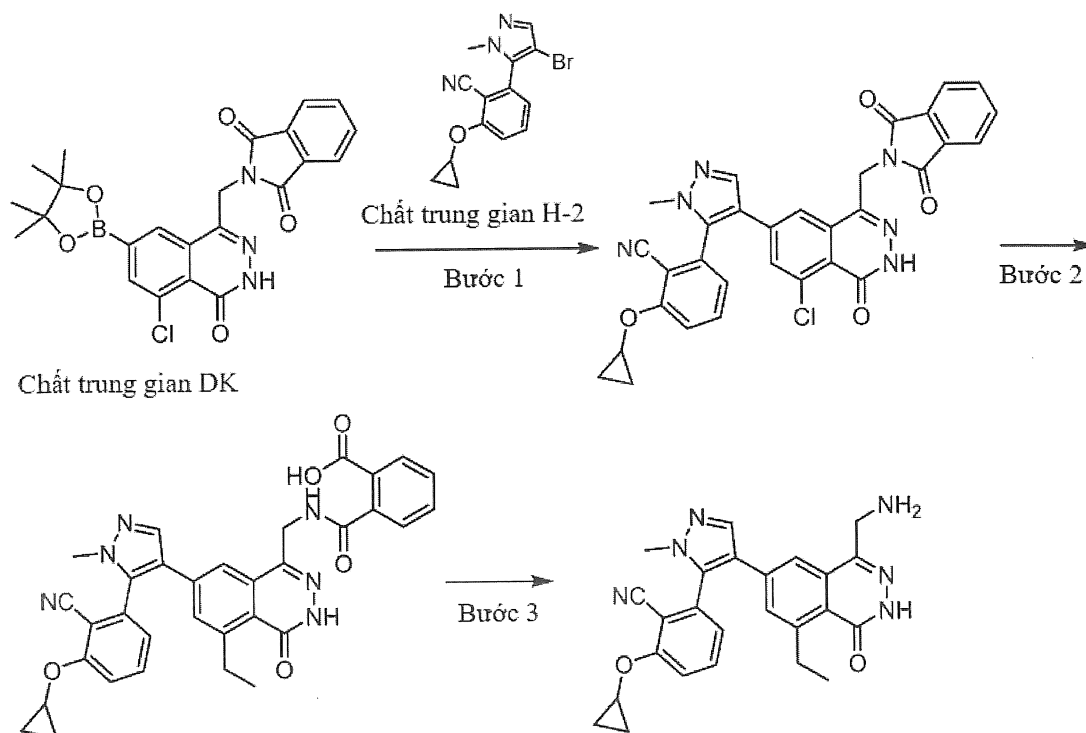
Bước 1: Hỗn hợp của Chất trung gian DK (60 mg, 0,129 mmol, 1,00 *đương lượng*), 2-(4-brom-2-metyl-pyrazol-3-yl)naphtalen-1-cacbonitril (40 mg, 0,129 mmol, 1,00 *đương lượng*), *ditert*-butyl(xyclopentyl)phosphan; diclopaladi; sắt (8,4 mg, 0,012 mmol, 0,10 *đương lượng*), natri bicarbonat (33 mg, 0,39 mmol, 3,00 *đương lượng*) trong

dioxan (3,0 mL) và nước (0,5 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó được khuấy tại 80°C trong 1 giờ dưới không khí chứa nhiều nitơ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, diclometan: rượu metyl 10: 1) để tạo ra 2-[4-[8-clo-4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (40 mg, 0,064 mmol, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ = 571,2.

Bước 2: Hỗn hợp của 2-[4-[8-clo-4-[(1,3-dioxoisindolin-2-yl)metyl]-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (40 mg, 0,070 mmol, 1,00 đương lượng), triethylboran (69 mg, 0,701 mmol, 0,101 mL, 10,0 đương lượng), Xantphos (4 mg, 0,007 mmol, 0,10 đương lượng), kali cacbonat (29 mg, 0,210 mmol, 3,00 đương lượng) trong nước (0,6 mL) và THF (3,0 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong ống bịt kín trong 5 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc dưới áp suất rút gọn và pH của phần bã được điều chỉnh thành pH 7 bằng cách bổ sung thêm dung dịch chứa nước axit clohydric (1 M) sau đó cô đặc thêm để tạo ra axit 2-[[7-[5-(1-xyano-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-etyl-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metylcacbamoyl]benzoic (100 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu đen, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm. LCMS [M+1]⁺ = 583,0.

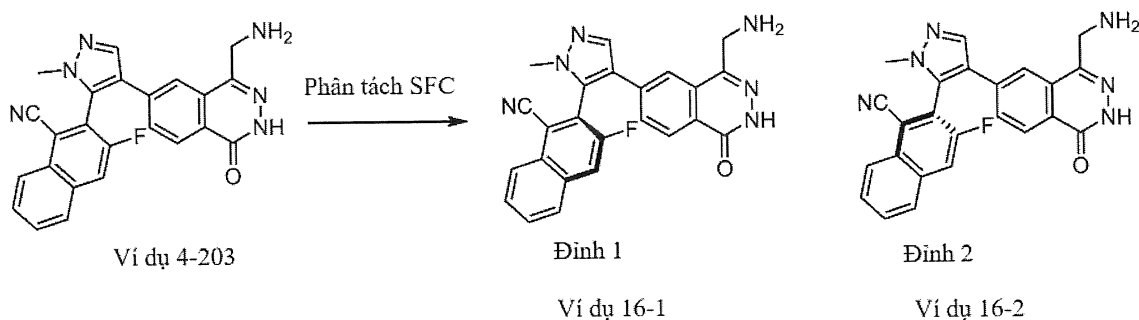
Bước 3: Hỗn hợp của axit 2-[[7-[5-(1-xyano-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-etyl-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metylcacbamoyl]benzoic (100 mg, 0,172 mmol, 1,00 đương lượng), hydrazin hydrat (3,43 mmol, 0,17 mL, 20,0 đương lượng) trong rượu etyl (5,0 mL) được khử khí và được làm sạch bằng nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp được khuấy tại 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp sau đó được cô đặc, và phần bã được axit hóa bằng axit clohydric (1M) thành pH 6, được pha loãng với etyl axetat (8 mL) và được chiết với nước (5 mL × 3). Các lớp chứa nước được cô đặc dưới áp suất rút gọn và phần bã được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phenomenex Luna C18 75 × 30 mm × 3 μm; pha động: [nước (0,05% axit clohydric)-ACN]; B%: 18% - 38%, 7 phút) để tạo ra 2-[4-[4-(aminometyl)-8-etyl-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]naphtalen-1-cacbonitril (13 mg, 0,027 mmol, hiệu suất 16%, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS [M+1]⁺ 435,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,61 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,48 (br s, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,09 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,09 - 2,81 (m, 2H), 0,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

VÍ DỤ 15-2



2-(4-(4-(aminomethyl)-8-ethyl-1-oxo-1,2-dihydrophtalazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-cyclopropoxybenzonitril, Ví dụ 15-2 được điều chế dưới dạng chất rắn màu trắng (9 mg, 0,019 mmol, hiệu suất 12%, muối HCl) theo quy trình 3 bước tương tự như ví dụ 15-1 bắt đầu từ Chất trung gian H-2. LCMS $[M+1]^+$ 441,3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12,63 (s, 1H), 8,51 (br s, 3H), 8,32 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,25 - 3,01 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), 0,82 - 0,67 (m, 2H).

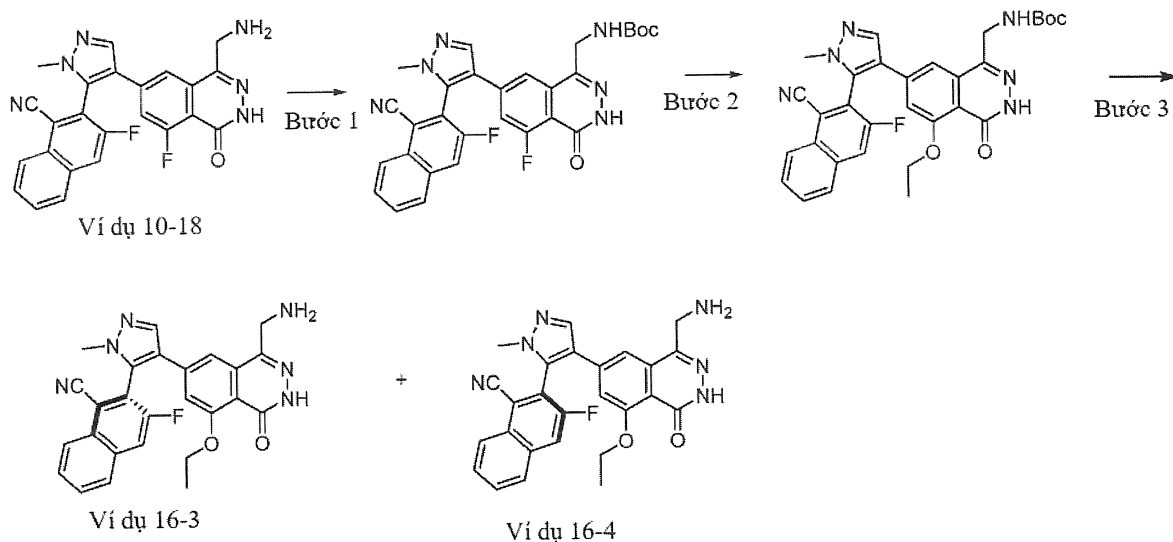
VÍ DỤ 16-1 & 16-2



Ví dụ 4-203 (30 mg, 0,071 mmol) được phân tách bằng SFC (Daicel Chiralpak AD (250 mm $\times$ 30 mm, 10 μm); pha động: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; B%: 40%-40%, 4,9

phút; 40 phút) để tạo ra Ví dụ 16-1 (6 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng LCMS $[M+1]^+ = 425,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,20 - 8,15$ (m, 1H), $8,13 - 8,03$ (m, 4H), $7,76 - 7,67$ (m, 2H), $7,59$ (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), $7,49$ (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H), $3,85 - 3,79$ (m, 1H), $3,76$ (s, 3H), $3,75 - 3,70$ (m, 1H) và Ví dụ 16-2 (6 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng LCMS $[M+1]^+ = 425,2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 8,18$ (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), $8,13$ (s, 1H), $8,12 - 8,02$ (m, 3H), $7,79 - 7,67$ (m, 3H), $7,36$ (dd, $J = 1,2, 8,4$ Hz, 1H), $4,44 - 4,08$ (m, 2H), $3,77$ (s, 3H).

VÍ DỤ 16-3 VÀ 16-4



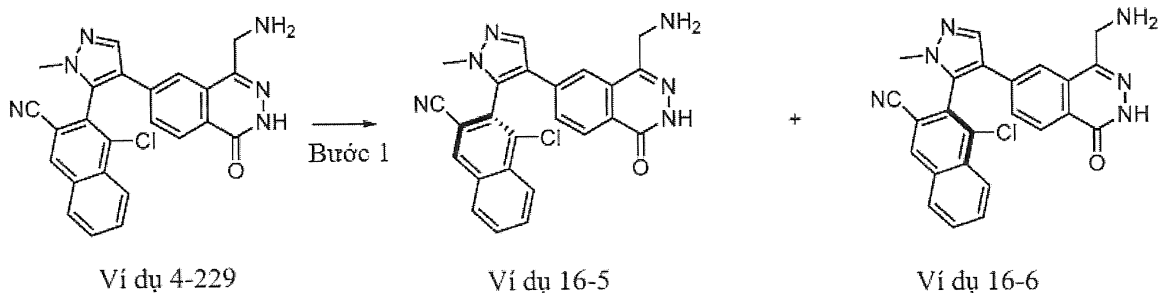
Bước 1: Dung dịch của 2-[4-[4-(aminometyl)-8-flo-1-oxo-2H-phthalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-flo-naphtalen-1-cacbonitril (35,0 mg, 0,079 mmol, 1,00 đương lượng) trong THF (4 mL) được bổ sung thêm Boc_2O (17 mg, 0,079 mmol, 1,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , diclometan: metanol 10%) để tạo ra *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-3-flo-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-flo-4-oxo-3H-phthalazin-1-yl]metyl]cacbamat (30 mg, 0,055 mmol, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 543,2$.

Bước 2: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-3-flo-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-flo-4-oxo-3H-phthalazin-1-yl]metyl]cacbamat (30 mg, 0,055 mmol, 1,00 đương lượng) trong rượu (2 mL) được bổ sung thêm natri etoxit (19 mg, 0,276 mmol, 5,00 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy tại 110°C trong 0,75 giờ trong ống bít kín. Hỗn hợp phản ứng lạnh sau đó được lọc, cô đặc và phân bố được tán nhỏ bằng MTBE (1

mL), được lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-3-flo-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-etoxy-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (30 mg, 0,052 mmol, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS $[M+1]^+ = 569,3$.

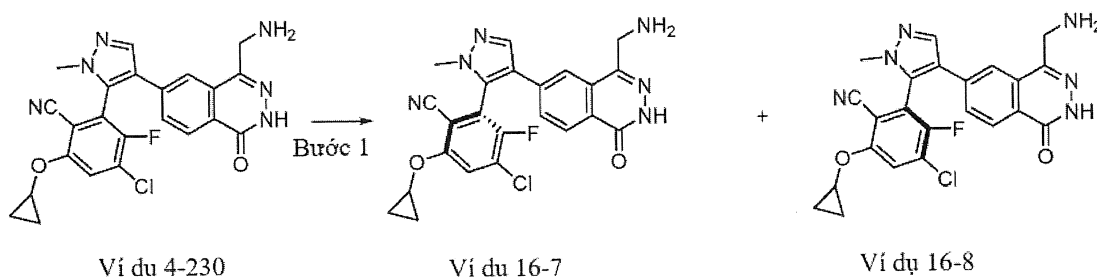
Bước 3: Dung dịch của *tert*-butyl *N*-[[7-[5-(1-xyano-3-flo-2-naphtyl)-1-metyl-pyrazol-4-yl]-5-etoxy-4-oxo-3*H*-phtalazin-1-yl]metyl]cacbamat (30 mg, 0,052 mmol, 1,00 đương lượng) trong diclometan (0,2 mL) được bổ sung thêm TFA (0,75 mL) và hỗn hợp được khuấy tại 30°C trong 0,25 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc và phân bố được tinh sạch bằng HPLC điều chế (phương pháp tinh sạch 4-6) sau đó các đồng phân lập thể được phân tách bằng SFC (DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm × 30 mm, 10 μm); pha động: [rượu-Heptan (0,1% NH₃H₂O)]; B%: 80% đẳng dòng; chu trình 7 phút, tổng cộng 150 phút) sau đó mỗi đồng phân lập thể còn được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Unisil 3-100 C18 Ultra 150 mm × 50 mm × 3 μm; pha động: [nước (0,225% axit fomic) -ACN]; B%: 15%-35%, 10 phút) để tạo ra ví dụ 16-3, 2-[4-[4-(aminometyl)-8-etoxy-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-flo-naphtalen-1-cacbonitril (1,4 mg, 0,002 mmol, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng và ví dụ 16-4 2-[4-[4-(aminometyl)-8-etoxy-1-oxo-2*H*-phtalazin-6-yl]-2-metyl-pyrazol-3-yl]-3-flo-naphtalen-1-cacbonitril (1,7 mg, 0,003 mmol, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Dữ liệu quang phổ trong Ví dụ 16-3: LCMS $[M+1]^+ = 569,3$; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8,53 (br s, 2H), 8,33 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,90 - 7,84 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 - 3,66 (m, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 1,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). Dữ liệu quang phổ trong Ví dụ 16-4: LCMS $[M+1]^+ = 569,3$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,59 - 8,47 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,33 - 4,13 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 1,01 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

VÍ DỤ 16-5 VÀ 16-6



Ví dụ 16-5 (49 mg, 0,112 mmol, hiệu suất 31%) và Ví dụ 16-6 (48 mg, 0,109 mmol, hiệu suất 30%) được phân tách từ Ví dụ 4-229 (160 mg, 0,324 mmol) bằng SFC. MeOH (20 ml) được thêm vào mẫu. Thiết bị Waters 80Q, CO₂ siêu tới hạn Tốc độ dòng chảy: 80 g/phút Thời gian chu kỳ: 7 phút, tổng thời gian: 50 phút. Thể tích mỗi lần tiêm: 3,0 ml. Áp lực ngược: 100 Bar (10.000Kpa) để giữ CO₂ trong dòng siêu tới hạn. Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm × 30 mm, 10 μm); pha động: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 60% đẳng dòng). Dữ liệu quang phổ trong Ví dụ 16-5: LCMS [M+1]⁺ = 441,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,82 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 - 8,39 (m, 1H), 8,32 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,98 - 7,89 (m, 2H), 7,26 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H). Dữ liệu quang phổ trong Ví dụ 16-5: LCMS [M+1]⁺ = 441,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,39 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

VÍ DỤ 16-7 VÀ 16-8



Ví dụ 4-230, 2-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-6-xyclopropoxy-3-flobenzonitril (30 mg, 0,065 mmol) được phân tách bằng SFC (DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 30 mm × 10 μm); pha động: [0,1% NH₃H₂O isopropanol]; B%: 40% đẳng dòng, chu trình 4,1 phút; tổng cộng 120 phút) để tạo ra ví dụ 16-7 (ee > 99%, 13 mg, 0,026 mmol, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng và ví dụ 16-8 (8 mg, ee = 84%). Ví dụ 16-8 sau đó được phân tách thêm bằng SFC (DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm × 30 mm, 10 μm); pha động: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; B%: 60% đẳng dòng, chu trình 3,1 phút; tổng cộng 50 phút) để tạo ra Ví dụ 16-8 (ee > 99%, 4 mg, 0,007 mmol, hiệu suất 7%) dưới dạng gồm màu vàng. Dữ liệu quang phổ trong Ví dụ 16-7: LCMS [M+1]⁺ = 465,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12,59 - 12,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 6,0 Hz,

1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 3,86 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 0,94 - 0,88 (m, 2H), 0,84 - 0,79 (m, 2H). Dữ liệu quang phổ trong Ví dụ 16-8: LCMS $[M+1]^+ = 465,1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 12,49 - 12,37$ (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 0,93 - 0,87 (m, 2H), 0,83 - 0,78 (m, 2H).

VÍ DỤ A

Ví dụ này chứng minh rằng hợp chất minh họa trong sáng chế ức chế hoạt tính enzym PRMT5 khi có mặt MTA.

Hoạt tính ức chế PRMT5 của hợp chất theo sáng chế được xác định sử dụng hoặc thử nghiệm PRMT5:MEP50 FlashPlate (Reaction Biology Corporation) hoặc thử nghiệm PRMT5:MEP50 HotSpot (Reaction Biology Corporation).

Thử nghiệm PRMT5:MEP50 FlashPlate

Thử nghiệm sử dụng enzym PRMT5 người, tinh sạch để chuyển hóa S-adenosyl-L-[metyl- ^3H]metionin cộng với histon H4 L-arginin thành S-adenosyl-L-homoxystein cộng với histon H4 [metyl- ^3H]-L-arginin. Thử nghiệm được thực hiện sử dụng FlashPlates được phủ Streptavidin (Perkin Elmer), mà có chứa chất nhấp nháy (scintillant) được nhúng trong nhựa của đĩa. Cơ chất peptit histon H4 được liên hợp với biotin, liên kết với giếng được phủ streptavidin của đĩa, đặt peptit H4 gần thành giếng và chất nhấp nháy này. Chuyển nhóm methyl được triti hóa từ S-adenosyl-L-[metyl- ^3H]metionin thành peptit histon H4 đã liên kết tạo thành histon H4 được đánh dấu phóng xạ, được định lượng bằng cách đo trong bộ đếm nhấp nháy để xác định hoạt tính của enzym PRMT5 khi có mặt hoặc vắng mặt hợp chất. Phản ứng thử nghiệm cũng được thực hiện khi có mặt và vắng mặt MTA để xác định liệu hợp chất có hoạt tính hợp tác MTA. Tóm lại, hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong DMSO 100% tại nồng độ cao nhất là 10 mM. Để xác định IC_{50} , nồng độ bắt đầu ban đầu để pha loãng theo dãy của mỗi hợp chất là 50 pM. Mẫu đối chứng thiếu hợp chất, phức hợp PRMT5/MEP50 hoặc các thành phần phản ứng khác nhau cũng được điều chế và xử lý song song với mẫu thử hợp chất. SAH được sử dụng làm đối chứng dương để công nhận thử nghiệm. Để đo hoạt tính ức chế PRMT5, 3 nM phức hợp PRMT5/MEP50 (Reaction Biology Corporation) được ủ trước với hợp chất thử nghiệm trong đệm thử nghiệm chứa 40 μM liên hợp peptit

histon H4 (axit amin 1-15)-Biotin trong 20 phút tại nhiệt độ phòng. Phản ứng enzym được bắt đầu bằng cách thêm 1 μM S-adenosyl metionin đã triti hóa (nồng độ cuối cùng) và thực hiện phản ứng trong 20 phút. Phản ứng được dừng lại và hàm lượng của peptit H4 triti hóa trong mỗi mẫu được xác định sử dụng bộ đếm nhấp nháy. Giá trị IC_{50} đối với mỗi hợp chất được tính toán từ mỗi đường cong đáp ứng liều lượng 10 điểm đối với mẫu cộng thêm và trừ đi MTA sử dụng phần mềm GraphPad Prism và kết quả đối với hợp chất có công thức (I) minh họa được trình bày trong Bảng 9a.

Bảng 9a

Giá trị IC_{50} đối với hoạt tính enzym qua trung gian PRMT5 bởi hợp chất có công thức (I) minh họa khi có mặt và vắng mặt của MTA trong thử nghiệm FlashPlate

Ví dụ	$\text{IC}_{50} + 2 \mu\text{M}$ MTA (nM)	IC_{50} (nM)	Ví dụ	$\text{IC}_{50} + 2 \mu\text{M}$ MTA (nM)	IC_{50} (nM)
1-4	39000	>10.0000	3-48	280	7980
1-5	1400	34800	3-49	110	3850
1-7	1200	31500	3-5	7400	87900
1-8	10000	>10.0000	3-50	10	277
3-1	3700	89600	3-51	500	11100
3-10	100	3910	3-52	370	3000
3-11	5000	131000	3-53	28	1350
3-12	210000	>10.00000	3-54	64	1290
3-13	110	1420	3-55	83	1870
3-14	17	413	3-56	550	11500
3-15	650	18700	3-57	30000	0
3-16	13	186	3-58	510	8070
3-17	770	15100	3-59	7,7	399
3-18	33000	>10.00000	3-6	5100	47100
3-19	180	6360	3-60	8100	>10.0000
3-2	42000	10000	3-61	3,4	80
3-20	53000	0	3-8	>10.00000	>10.00000
3-21	1800	39400	3-9	33	1230
3-22	35000	>10.0000	4-1	45000	>10.0000
3-23	230	6430	4-10	1000	>10.0000
3-24	20000	>10.0000	4-100	0,5	80
3-25	71000	>10.0000	4-101	0,5	17
3-26	1600	20600	4-103	0,5	115
3-27	4200	59000	4-104	0,5	28
3-28	>10.0000	>10.0000	4-105	1,8	71
3-29	10000	0	4-106	0,5	56

3-3	25000	10000	4-107	0,5	37
3-30	7700	85200	4-108	900	8650
3-31	80000	>10.0000	4-109	120	4870
3-32	710	11600	4-11	110	2400
3-33	61	1570	4-110	1000	>10.0000
3-34	73	2040	4-111	12	472
3-35	59	1530	4-12	7400	>10.0000
3-36	450	9130	4-13	210	2560
3-37	3200	72100	4-14	7900	>10.0000
3-38	370	4940	4-15	260	3870
3-39	920	24300	4-16	9,4	602
3-4	1400	38300	4-17	150	2050
3-40	6	193	4-18	280	4420
3-41	1600	27500	4-19	380	>10.0000
3-42	200	3580	4-2	490	13800
3-43	340	6500	4-61	3	149
3-44	1200	19400	4-62	120	2230
3-45	370	6810	4-63	58	1380
4-20	47	1020	4-64	230	4110
4-21	70	1970	4-65	16	517
4-22	370	8680	4-67	4	204
4-23	>10.0000	>10.0000	4-68	10	243
4-24	840	13400	4-69	10	624
4-25	1700	>10.0000	4-7	8400	>10.0000
4-26	130	1730	4-70	10	221
4-27	1300	>10.0000	4-71	4,9	116
4-28	140	6790	4-72	3,0	73
4-29	190	4030	4-73	0,6	24
4-3	37	926	4-74	1,1	76
4-30	400	4750	4-75	0,7	33
4-31	410	7630	4-76	1,3	31
4-32	1,6	45	4-77	1,1	96
4-33	>10.0000	>10.0000	4-78	0,5	66
4-34	110	2800	4-79	27	930
4-35	1100	>10.0000	4-8	440	>10.0000
4-36	13	541	4-80	58	1570
4-37	1,1	213	4-81	18	826
4-38	25	850	4-82	28	1340
4-39	1,7	109	4-83	14	344
4-4	230	5910	4-84	93	4040
4-40	10	276	4-85	29	1910
4-41	56	4810	4-86	11	731

4-42	45	1380	4-87	22	1590
4-43	32	1520	4-88	45	1710
4-44	5,4	691	4-89	64	1220
4-45	16	291	4-9	590	16000
4-46	0,6	329	4-90	82	2730
4-47	19	667	4-91	16	249
4-48	22,0	750	4-92	3,5	137
4-49	300	5930	4-93	3,3	85
4-5	150	1730	4-94	2,2	83
4-50	22	456	4-95	4,9	228
4-51	5,8	530	4-96	3,9	116
4-52	18	669	4-97	1,6	49
4-53	55	1140	4-98	2,1	90
4-54	77	1550	4-99	15	547
4-55	1,2	30	4-158	2,8	113
4-56	3,8	107	4-159	4,0	68,4
4-57	11	85	5-1	72000	>10.0000
4-58	1,8	36	5-2	57000	>10.0000
4-59	2,1	68	6-1	5800	>10.0000
4-60	2,3	117	7-6	18	577
6-2	>10.0000	>10.0000	8-1	47	1650
6-3	9400	>10.0000	8-2	36	3150
6-4	19000	0	8-3	2,3	237
6-5	>10.0000	>10.0000	8-4	3,1	313
7-1	490	11200	8-5	23	691
7-2	16	246	8-6	52	2140
7-3	15	388	8-7	33	931
7-4	5,6	151	8-8	20	795
7-5	2,0	64	9-2	>10.000	N.D.
3-46	570	7880	13-1	25,000	89,600
3-47	56	2950			

Thử nghiệm sử dụng histon H2A chiều dài đầy đủ tái tổ hợp làm chất nền PRMT5. Chuyển đổi bằng enzym của nhóm methyl được triti hóa từ S-adenosyl-L-[methyl-³H]metionin thành protein histon H2A tạo ra histon H2A4 được đánh dấu phóng xạ bằng cách đo trong bộ đếm nhấp nháy để xác định hoạt tính của enzym PRMT5 khi có mặt hoặc vắng mặt hợp chất. Phản ứng thử nghiệm cũng được thực hiện khi có mặt và vắng mặt MTA để xác định liệu hợp chất có hoạt tính hợp tác MTA. Tóm lại, hợp chất theo sáng chế được hòa tan trong DMSO 100% tại nồng độ cao nhất là 10 mM. Để xác định IC₅₀, nồng độ bắt đầu ban đầu đối với pha loãng theo dãy của mỗi hợp chất là 50 pM. Mẫu đối chứng thiếu hợp chất, phức hợp PRMT5/MEP50 hoặc thành phần phản ứng

khác nhau cũng được điều chế và xử lý song song với mẫu thử hợp chất. SAH được sử dụng làm đối chứng dương để công nhận thử nghiệm. Để đo hoạt tính ức chế PRMT5, 1 nM phức hợp PRMT5/MEP50 (Reaction Biology Corporation) được ủ trước với hợp chất thử nghiệm trong đệm thử nghiệm chứa 5 μ M histon H2A chiều dài đầy đủ trong 20 phút tại nhiệt độ phòng. Phản ứng enzym được bắt đầu bằng cách thêm 1 μ M S-adenosyl metionin được triti hóa (nồng độ cuối cùng) và phản ứng được cho phép để xử lý trong 60 phút. Phản ứng được dừng lại và chuyển đến giấy lọc để phát hiện. Hàm lượng của H2A được triti hóa trong mỗi mẫu được xác định sử dụng bộ đếm nhấp nháy. Giá trị IC₅₀ đối với mỗi hợp chất được tính toán từ mỗi đường cong đáp ứng liều lượng 10 điểm đối với mẫu cộng thêm và trừ đi MTA sử dụng phần mềm GraphPad Prism và kết quả đối với hợp chất có công thức (I) minh họa được trình bày trong Bảng 9b.

Bảng 9b

Giá trị IC₅₀ đối với hoạt tính enzym qua trung gian PRMT5 bằng hợp chất có công thức (I) minh họa khi có mặt hoặc vắng mặt MTA trong thử nghiệm Hotspot

Ví dụ	IC ₅₀ + 2 μ M MTA (nM)	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	IC ₅₀ + 2 μ M MTA (nM)	IC ₅₀ (nM)
4-112	1020	-	4-178	4880	-
4-113	561	-	4-179	1240	-
4-114	486	-	4-180	597	-
4-115	377	-	4-181	401	-
4-116	1080	-	4-182	1420	-
4-117	536	-	4-183	2770	-
4-118	724	9924	4-184	127	-
4-119	441	5260	4-185	1160	-
4-120	>10.000	-	4-186	2310	-
4-121	177	-	4-187	239	-
4-122	3820	-	4-188	99	-
4-123	549	-	4-189	656	-
4-124	826	-	4-190	278	-
4-125	1000	-	4-191	612	-
4-126	361	-	4-192	890	-
4-127	2540	-	4-193	>10.000	-
4-128	1310	-	4-194	3820	-
4-129	1650	-	4-195	>10.000	-
4-130	1950	-	4-196	653	-
4-131	1890	-	4-197	719	-
4-132	2560	-	4-198	111	-
4-133	1570	-	4-199	276	-
4-134	2730	-	4-200	156	-

4-107	760	-	4-201	948	-
4-104	794	-	4-202	255	-
3-40	9690	-	4-203	15	-
3-59	1140	>10.000	4-205	23	-
4-32	2040	>10.000	4-206	35	-
4-40	3170	-	4-220	567	-
4-45	2790	-	4-221	501	-
4-36	2800	-	4-222	255	-
4-238	2310	-	4-242	102	-
4-93	845	-	4-106	816	-
4-96	868	>10.000	4-105	1000	-
4-51	1510	>10.000	3-50	3780	>10.000
4-100	1510	>10.000	4-16	8850	-
4-135	641	-	4-71	1050	>10.000
4-136	872	-	4-44	6830	>10.000
4-137	810	-	4-73	933	-
4-138	354	-	4-83	2710	-
4-139	1230	-	4-94	737	-
4-140	1100	-	4-98	635	-
4-141	794	-	4-101	892	-
4-142	881	-	8-9	>10.000	-
4-143	1170	-	9-2	>10.000	-
4-144	454	-	9-3	1273	-
4-145	873	-	9-6	>10.000	-
4-146	569	-	9-7	2559	-
4-147	43	280	10-1	41,7	-
4-148	229	-	10-2	67,2	-
4-149	282	-	10-3	845	-
4-150	673	-	10-4	417	-
4-151	606	-	10-5	1150	-
4-152	978	-	10-6	6630	-
4-152	1910	-	10-7	107	-
4-153	1650	-	10-8	660	-
4-154	3280	-	10-9	1930	-
4-155	3460	-	10-10	2730	-
4-156	9130	-	10-11	34	-
4-158	1460	-	10-12	155	-
4-159	393	-	11-1	1970	-
4-160	1110	-	11-2	138	-
4-161	707	-	12-1	316	-
4-162	842	-	12-2	315	-
4-163	3820	-	12-3	212	-
4-164	464	-	12-4	176	-
4-165	2410	-	12-5	112	-
4-166	4510	-	12-6	730	-
4-167	6620	-	12-7	603	-

4-168	1370	-	12-8	3860	-
4-169	1350	-	12-9	178	-
4-170	728	-	12-11	234	-
4-171	4440	-	12-13	218	-
4-173	1600	-	12-14	182	-
4-174	>10.000	-	14-1	>10.000	-
4-175	1120	-	16-1	38	-
4-176	8710	-	16-2	111	-
4-177	5970	-	16-5	994	-
			16-6	28	-
			16-7	7070	-
			16-8	77	-

VÍ DỤ B

Thử nghiệm trên cơ sở tế bào

Ví dụ này chứng minh rằng hợp chất minh họa theo sáng chế có khả năng ức chế sự tăng sinh của tế bào thiếu hụt MTAP.

1. Mô hình bất hoạt HCT116 MTAP

Tế bào HCT116 được thiết kế di truyền để bất hoạt chức năng của cả hai alen MTAP sử dụng hệ thống CRISPR/Cas9 và sgRNA hướng đích gen MTAP. Sau khi biến nạp Cas9/MTAP sgRNA, các dòng được sàng lọc để xác nhận rằng mỗi alen của gen MTAP đã bị bất hoạt (tức là, bất hoạt MTAP đồng hợp) tạo thành tế bào thiếu hụt MTAP. Các dòng được xác nhận có bất hoạt MTAP đồng hợp được sử dụng trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào để đánh giá sự ức chế của PRMT5 và hoạt tính chống tăng sinh và chứng minh sự hợp tác MTA của hợp chất theo sáng chế.

2. Thử nghiệm tăng sinh

Thử nghiệm tăng sinh được thực hiện sử dụng dòng tế bào HCT116 mẹ và dòng tế bào bất hoạt MTAP đồng hợp HCT116 để chứng minh hiệu lực của hợp chất theo sáng chế tăng lên ở tế bào thiếu hụt MTAP. Các mẫu đối chứng được phân tích song song.

Tóm lại, vào ngày 0, 250 tế bào HCT116 mẹ và tế bào bất hoạt MTAP đồng hợp HCT116 được gieo vào đĩa 96 giếng trong McCoy's 5A được bổ sung 10% huyết thanh thai bò và pen/strep và tế bào được ủ qua đêm tại 37°C cộng 5% CO₂.

Vào ngày tiếp theo, các tế bào được xử lý với đối chứng tá được lỏng DMSO hoặc đáp ứng liều lượng của chất ức chế PRMT5 và được ủ tại 37°C cộng 5% CO₂ trong năm ngày. Vào ngày 6, các tế bào được trypsin hóa và chia theo tỷ lệ 1:10 vào đĩa 96 giếng

mới với môi trường mới chứa nồng độ chất ức chế PRMT5 tương tự và ủ trong 5 ngày nữa tại 37°C cộng 5% CO₂.

Vào ngày 11, khả năng sống sót của tế bào được đo lại sử dụng kit thử nghiệm CTG (CellTiter-Glo; Promega cat.no G7573) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Giá trị IC₅₀ của mỗi hợp chất sau 10 ngày điều trị được tính toán sử dụng phần mềm GraphPad PRISM.

3. Western trong tế bào SYM11

Thử nghiệm Western trong tế bào được thực hiện trong dòng tế bào HCT116 mẹ và dòng tế bào bất hoạt MTAP đồng hợp HCT116 để chứng minh sự ức chế PRMT5 tăng lên ở tế bào thiếu hụt MTAP bằng cách đo tín hiệu Di-methyl arginin đối xứng phụ thuộc PRMT5. Các mẫu đối chứng được phân tích song song.

Tóm lại, vào ngày 0, 2.000 tế bào HCT116 mẹ và tế bào bất hoạt MTAP đồng hợp HCT116 được gieo vào đĩa 96 giếng trong McCoy's 5A được bổ sung 10% huyết thanh thai bò và pen/strep và tế bào được ủ qua đêm tại 37°C cộng 5% CO₂. Vào ngày tiếp theo, các tế bào được xử lý với đối chứng tá được lỏng DMSO hoặc đáp ứng liều lượng của chất ức chế PRMT5 và được ủ tại 37°C cộng 5% CO₂ trong bốn ngày.

Sau 4 ngày điều trị, tế bào được cố định bằng cách thêm 50µl dung dịch paraformaldehyt 4% vào mỗi giếng và các tế bào được ủ trong 20 phút tại nhiệt độ phòng. Dung dịch paraformaldehyt được loại bỏ, 150µl metanol băng giá (ice-cold methanol) được thêm vào và đĩa được đặt tại -20°C trong 10 phút. Metanol được loại bỏ, 150µl đệm cản trở Odyssey (Odyssey Blocking buffer) + Tween20 0,05% được thêm vào và đĩa được ủ tại nhiệt độ phòng cùng với lắc đều trong một giờ.

Mỗi giếng thử nghiệm, 50µl kháng thể SYM11 (Millipore 07-413) được pha loãng theo tỷ lệ 1:500 trong đệm cản trở Odyssey + Tween20 0,05% được thêm vào và đĩa được đặt tại 4°C qua đêm. Dung dịch kháng thể SYM11 sơ cấp được loại bỏ bằng cách hút và các giếng được rửa ba lần liên tục với muối đệm photphat chứa Tween-20 0,1% (PBST).

50µl phần ước số của kháng thể thứ cấp dê kháng thỏ IRDye 800CW (Li-Cor 926-32211) được pha loãng 1:800 và thuốc nhuộm nhân DRAQ5 (Biostatus Limited) được pha loãng 1:10000 trong đệm cản trở Odyssey + DRAQ5 + Tween20 0,05% được thêm

vào đĩa và đĩa được bảo quản trong 2 giờ trong tối tại nhiệt độ phòng. Dung dịch kháng thể SYM11 thứ cấp được loại bỏ bằng cách hút và các giếng được rửa ba lần liên tục với PBST.

Tín hiệu SYM11 và tín hiệu DRAQ5 được định lượng sử dụng máy Li-Cor Odyssey lần lượt đọc lại 800nm và 700 nm. Tỷ lệ SYM11/DRAQ5 được sử dụng để tính toán sự ức chế của Dimethyl arginin đối xứng dưới dạng phần trăm của đối chứng DMSO.

Bảng 11

Việc ức chế của tín hiệu Di-methyl arginin đối xứng phụ thuộc PRMT5 (SYM11) và tăng sinh trong dòng tế bào HCT116 mẹ và dòng tế bào bất hoạt MTAP đồng hợp HCT116

	Western trong tế bào (SYM11)		Tăng sinh	
Ví dụ	IC ₅₀ HCT116 mẹ (nM)	HCT116 MTAP_KO IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ HCT116 mẹ (nM)	HCT116 MTAP_KO IC ₅₀ (nM)
4-67	10000	945	7700	2026
4-94	10000	1176	4877	1836
4-100	10000	505	10000	5230
4-101	6667	376	-	2309
4-103	6667	255	-	4391
4-104	3333	391	-	5324
4-105	10000	469	-	1395
4-106	3333	261	-	1596
4-107	10000	31	-	1057
4-127	5920	25	>10.000	615
4-128	4024	39	9633	427
4-129	>10.000	380	>10.000	1347
4-130	>10.000	24	>10.000	756
4-131	3246	43	>10.000	847
4-132	>10.000	24	>10.000	595
4-135	3214	31	6612	3764
4-137	5178	88	>10.000	3236
4-139	5532	254	5067	1488
4-140	>10.000	47	6812	3872
4-141	4958	88	5498	2094
4-142	6273	49	5737	1781
4-145	5487	190	3768	2161
4-146	6693	40	>10.000	261

4-147	1260	11	1906	50
4-148	8552	30	7747	307
4-149	6351	135	>10.000	359
4-150	8392	18	>10.000	661
4-151	5812	51	>10.000	504
4-158	>10.000	>10.000	1742	2200
4-159	>10.000	>10.000	>10.000	8250
4-160	>10.000	944	7700	2026
4-161	6564	87,5	6715	617
4-163	>3333	>3333	>10.000	>10.000
4-164	>10.000	93,3	>10.000	583
4-169	4516	35,5	>10.000	294
4-180	1411	31,9	121	7111
4-181	-	25	-	450
4-182	>1000	58	7252	572
4-183	-	324	-	897
4-184	>10.000	4	9401	107
4-185	-	167	-	3022
4-186	-	5114	-	5775
4-187	1000	7	1363	1903
4-188	>10.000	4	904	39
4-189	1833	31	>10.000	234
4-190	>3333	>3333	-	1977
4-191	-	911	-	1519
4-192	>10.000	256	>10.000	2139-
4-196	1316	11	9289	154
4-197	>1000	25	8572	256
4-198	1266	21	7341	136
4-199	-	2	8846	120
4-200	1752	32	4297	71
4-201	-	16	>10.000	155
4-202	>1000	8	2371	232
4-203	903	2	1210	19
4-204	>1000	12	1830	52
4-205	>1000	6	683	59
4-206	>1000	3	1003	34
4-207	>10.000	3	-	98
4-208	-	11	-	124
4-209	>1000	10	4672	59
4-210	>1000	8	1365	416
4-211	-	197	-	2154
4-212	-	>10.000	-	>10.000

4-213	-	88	-	1679
4-214	-	>10.000	-	4400
4-215	>1000	34	3542	81
4-216	-	83	-	134
4-217	>1000	87	2151	96
4-218	-	140	-	134
4-219	-	>1000	-	3612
4-220		212		5158
4-221	-	196		2379
4-222	-	296	-	5337
4-223	756	12	7808	75
4-224	>1000	10	7808	416
4-225	>1000	17	-5169	84
4-226	-	10	-	191
4-227	-	>1000	-	2367
4-228		>1000		>10.000
4-229	>1000	11	2862	59
4-230	>1000	6	1886	41
4-231	>1000	37	3116	50
4-232	-	148	-	4768
4-233	-	>1000	-	4726
4-234	-	129	-	206
4-235	-	>1000	-	>10.000
4-236	-	>1000	-	>1000
4-237	-	136	-	1044
4-238	-	843	-	1942
4-239	-	>1000	-	>10.000
4-240	-	>1000	-	3563
4-241	>1000	14	2400	51
4-242	>1000	2	4991	44
4-243	-	51	-	285
4-244	-	42	-	327
4-245	-	7	-	8
4-246	-	50	-	72
4-247	-	>1000	-	1806
4-248	-	>1000	-	1161
4-249	-	>1000	-	3508
4-250	-	51	-	757
4-251	-	8	-	49
4-252	-	4	-	87
4-254	3333	377	-	2174
9-2	-	>1000	-	>10.000

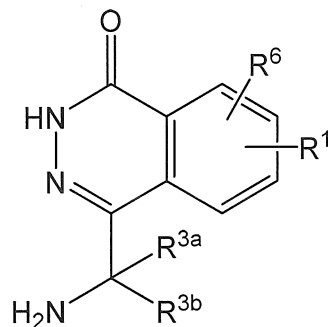
9-3	-	141	-	4822
9-4	-	>1000	-	4175
9-5	>1000	42	6437	125
9-6	-	>1000	-	>10.000
9-7	-	>1000	-	>10.000
10-1	1123	15	2299	36
10-2	2484	6	3378	112
10-3	3820	5	8482	240
10-4	9215	7	>10.000	128
10-5	>10.000	30	>10.000	250
10-6	>10.000	219	>10.000	4089
10-7	>1000	31	8386	103
10-8	4721	27	>10.000	276
10-9	-	8	9819	489
10-10	>10.000	89	>10.000	1254
10-11	4256	5	763	29
10-12	>1000	6	6196	91
10-13	-	16	-	85
10-14	-	75	-	88
10-15	-	4	-	13
10-16	86	48	1762	86
10-17	-	21	-	21
10-19	-	185	-	312
10-20		29		35
11-1	>1000	57	>10.000	807
11-2	>10.000	1	1952	94
12-1	>1000	28	>10.000	158
12-2	2196	16	208	>10.000
12-3	>1000	8	1686	137
12-4	-	436	-	4366
12-5	-	456	-	3172
12-6	-	380	-	7468
12-7	-	427	-	4985
12-8	-	2856	-	7796
12-9	>10.000	9	3348	148
12-10	>1000	3	1332	38
12-11	1229	18	8705	125
12-12	-	26	-	240
12-13	>1000	95	1998	1414
12-14	1806	15	>10.000	226
12-15	-	189	-	261
12-16		0,5		75

12-15		189		261
12-16		0,4		73
12-17		10		85
12-18		10		104
13-2	-	64	-	149
13-3	-	298	-	565
15-1	>1000	22	1557	51
15-2	-	96	-	211
16-1	316	2	757	15
16-2	>1000	73	5925	224
16-3	-	15	-	84
16-4	-	12	-	15
16-5	-	272	-	2850
16-6	-	20	-	64
16-7	-	1000	-	4002
16-8	-	0,8	-	24

Mặc dù sáng chế đã được mô tả liên quan đến các phương án cụ thể của nó, nó sẽ được hiểu rằng nó có khả năng sửa đổi thêm và đơn sáng chế này được dự tính bao gồm bất kỳ biến thể, cách sử dụng hoặc sự điều chỉnh nào của sáng chế sau đây, nói chung, các nguyên tắc của sáng chế và bao gồm những điểm khác biệt so với sáng chế đã biết hoặc thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế liên quan và có thể được áp dụng cho các tính năng thiết yếu ở đây trước khi nêu ra, và như sau trong phạm vi yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

hoặc muối được dụng của nó:

trong đó:

R^1 là -Y-xycloalkyl, -Y-heteroxyclyl, -Y-aryl, -Y-arylC1-C3alkyl, hoặc -Y-heteroaryl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^2 ;

mỗi Y độc lập là liên kết hoặc $-NR^4-$;

mỗi R^2 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, xyanometyl, $-(NR^4)_2$, hydroxyalkyl, alkoxy, $-SO_2C1-C3alkyl$, $-X-arylC1-C3alkyl$, heteroalkyl, C2-C4 alkynyl, $-X-haloalkyl$, $-X-C1-C5 alkyl$, $-Z-C1-C5 alkyl$, heteroxyclyl, $-X-L-xycloalkyl$, $-Z-xycloalkyl$, $-X-aryl$, $-Z-aryl$, hoặc $-X-heteroaryl$, trong đó heteroxyclyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 ;

mỗi X độc lập là liên kết, O, S, $-NR^4-$ hoặc $-NR^4C(O)-$;

mỗi Z độc lập là liên kết, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH(OH)-$ hoặc $-C(O)-$;

mỗi L độc lập là liên kết hoặc C1-C3 alkylen;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc đoteri, hoặc R^{3a} và R^{3b} đều là oxo;

mỗi R^4 độc lập là hydro hoặc C1-C3 alkyl;

mỗi R^5 độc lập là xyano, oxo, halogen, C1-C3 alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, $-X-haloalkyl$, $-Z-xycloalkyl$, $-X-arylC1-C3alkyl$, $-X-arylC1-C3alkyl$ được thế bằng xyano, $-X-L-xycloalkyl$, $-X-L-heteroaryl$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều C1-C3alkyl hoặc oxo, hoặc $-X-aryl$; và

R^6 là hydro, halogen, C1-C3 alkyl, haloalkyl hoặc alkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là -Y-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^2 , và Y là liên kết và heteroaryl là pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl,

oxazolyl, triazolyl, oxidazolyl, pyridyl, pyridiazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, phtalazinyl, pyrazolopyridinyl, 1*H*-pyrolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridyl, tetrahydropyrazolopyrazinyl, 2*H*-4λ⁴-imidazopyrimidinyl, 2*H*-4λ⁴-imidazopyridazinyl, oxazolopyridyl hoặc 5,6-dihydro-8*H*-imidazooxazinyl, mỗi nhóm trong số đó được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R².

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó heteroaryl là tetrahydropyrazolopyrazinyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R².

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ là -Y-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R², và heteroaryl là pyridyl, được thế tùy ý bằng một hoặc hai R².

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó pyridyl được thế bằng một R², và R² là hydroxy, halogen, xyano, -(NR⁴)₂, hydroxyalkyl, alkoxy, -SO₂C1-C3alkyl, arylC1-C3alkyl, heteroalkyl, C2-C4 alkynyl, -X-haloalkyl, -X-C1-C5 alkyl, -Z-C1 - C5 alkyl, heteroxycyl, -X-L-xycloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-aryl, -Z-aryl, hoặc -X-heteroaryl, trong đó heteroxycyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁵.

6. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R¹ là -Y-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R², và heteroaryl là pyrazolopyridinyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R².

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó pyrazolopyridinyl được thế bằng một R², trong đó một R² là alkoxy hoặc -X-aryl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ là -Y-aryl, trong đó Y là -NR⁴- và aryl là phenyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁵.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ là arylC1-C3alkyl, trong đó Y là -NR⁴- và arylC1-C3alkyl là benzyl.

10. Hợp chất theo điểm 4, trong đó pyridyl được thế bằng hai R².

11. Hợp chất theo điểm 2, trong đó heteroaryl là pyrimidinyl, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R².

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó pyrimidinyl được thế bằng một R².

13. Hợp chất theo điểm 2, trong đó heteroaryl là pyrazolyl, được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba nhóm R².

14. Hợp chất theo điểm 13, trong đó pyrazolyl được thế bằng một R².

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R² là -X-C1-C5 alkyl, hydroxyalkyl, arylC1-C3alkyl, hoặc X-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁵.

16. Hợp chất theo điểm 13, trong đó pyrazolyl được thế bằng hai R² được chọn độc

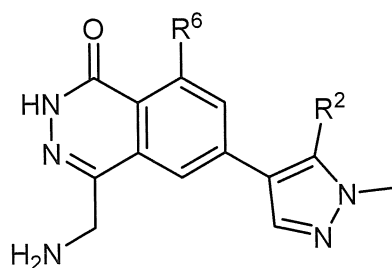
lập.

17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó hai nhóm R^2 độc lập là (1) -X-C1-C5 alkyl, (2) -X-C1-C5 alkyl và halogen, (3) -X-C1-C5 alkyl và alkoxy, (4) -X-C1-C5 alkyl và -N(R⁴)₂, (5) X-C1-C5 alkyl và -X-haloalkyl, (6) -X-C1-C5 alkyl và arylC1-C3alkyl, (7) -X-C1-C5 alkyl và -X-L-xyclolalkyl, (8) -X-C1-C5 alkyl và -heteroxyclyl, (9) -X-C1-C5 alkyl và -X-aryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 , (10) -X-C1-C5 alkyl và -X-heteroaryl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^5 , (11) -X-C1-C5 alkyl và xyanometyl, (12) -X-C1-C5 alkyl và xyano, (13) xyano và halogen, trong đó halogen là clo hoặc flo, (14) xyano và -X-L-xycloalkyl, (15) độc lập là halogen, (16) xyano và alkoxy, trong đó mỗi X là liên kết, (17) xyano và -X-aryl, (18) xyano và -X-heteroaryl, (19) xyano và heteroxyclyl (20) halogen và -X-arylC1-C3alkyl hoặc -X-arylC1-C3alkyl được thế bằng xyano, và (21) halogen và -X-aryl.

18. Hợp chất theo điểm 2, trong đó heteroaryl là imidazolyl, 1H-pyrolopyridyl, tetrahydropyrazolopyrazinyl, 2H-4λ⁴-imidazopyrimidinyl, 2H-4λ⁴-imidazopyridazinyl, hoặc oxazolopyridyl, mỗi nhóm được thế bằng một nhóm R^2 , trong đó mỗi R^2 là -X-C1-C5 alkyl, trong đó X là liên kết.

19. Hợp chất theo điểm 2, trong đó heteroaryl là imidazopyridyl được thế bằng một nhóm R^2 , trong đó R^2 là xyano, alkoxy, halogen hoặc -X-C1-C5alkyl và X là liên kết, hoặc heteroaryl là imidazopyridyl được thế bằng hai nhóm R^2 , trong đó một nhóm R^2 là halogen và nhóm R^2 thứ hai là -X-C1-C5alkyl, trong đó X là liên kết hoặc halogen.

20. Hợp chất có công thức (I-D):



Công thức (I-D)

hoặc muối được dụng của nó:

trong đó:

mỗi Y độc lập là liên kết hoặc -NR⁴-;

mỗi R^2 độc lập là hydroxy, halogen, xyano, xyanometyl, -(NR⁴)₂, hydroxyalkyl, alkoxy, -SO₂C1-C3alkyl, -X-arylC1-C3alkyl, heteroalkyl, C2-C4 alkynyl, -X-haloalkyl,

-X-C1–C5 alkyl, -Z-C1–C5 alkyl, heteroxyclyl, -X-L-xycloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-aryl, -Z-aryl, hoặc -X-heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, xycloalkyl, aryl và heteroaryl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁵;

mỗi X độc lập là liên kết, O, S, -NR⁴- hoặc -NR⁴C(O)-;

mỗi Z độc lập là liên kết, -SO-, -SO₂-, -CH(OH)- hoặc -C(O)-;

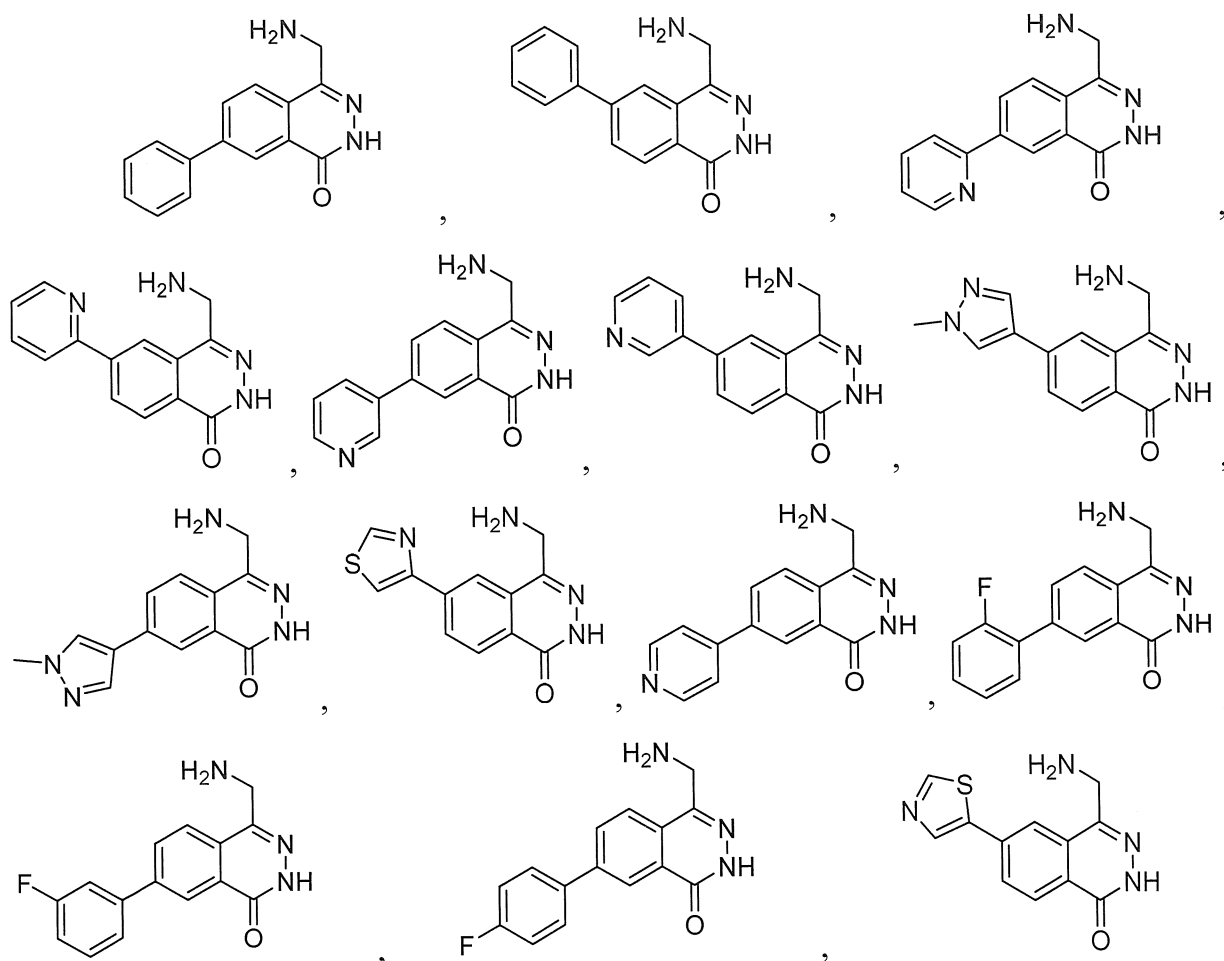
mỗi L độc lập là liên kết hoặc C1–C3 alkylen;

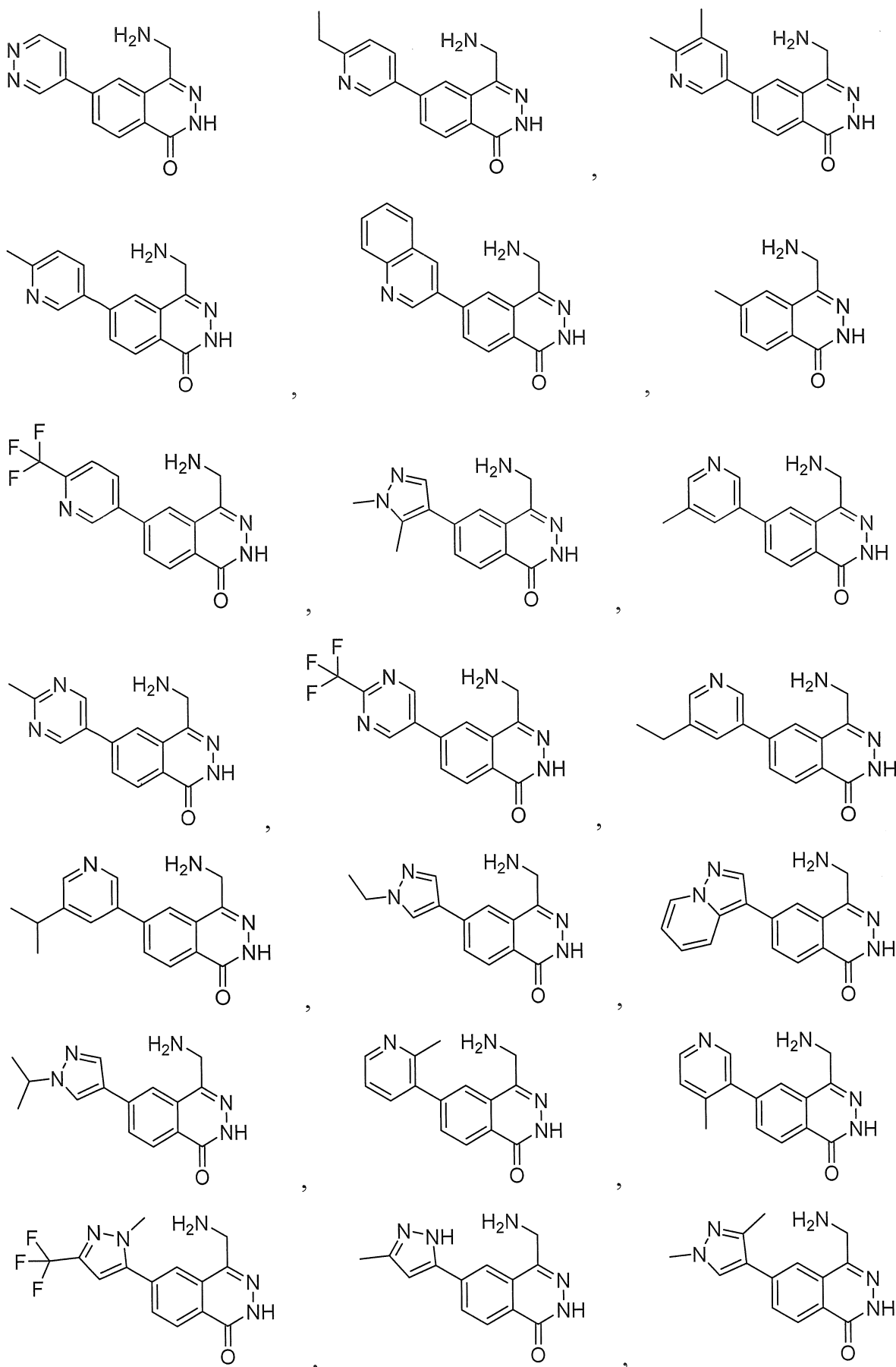
mỗi R⁴ độc lập là hydro hoặc C1–C3 alkyl;

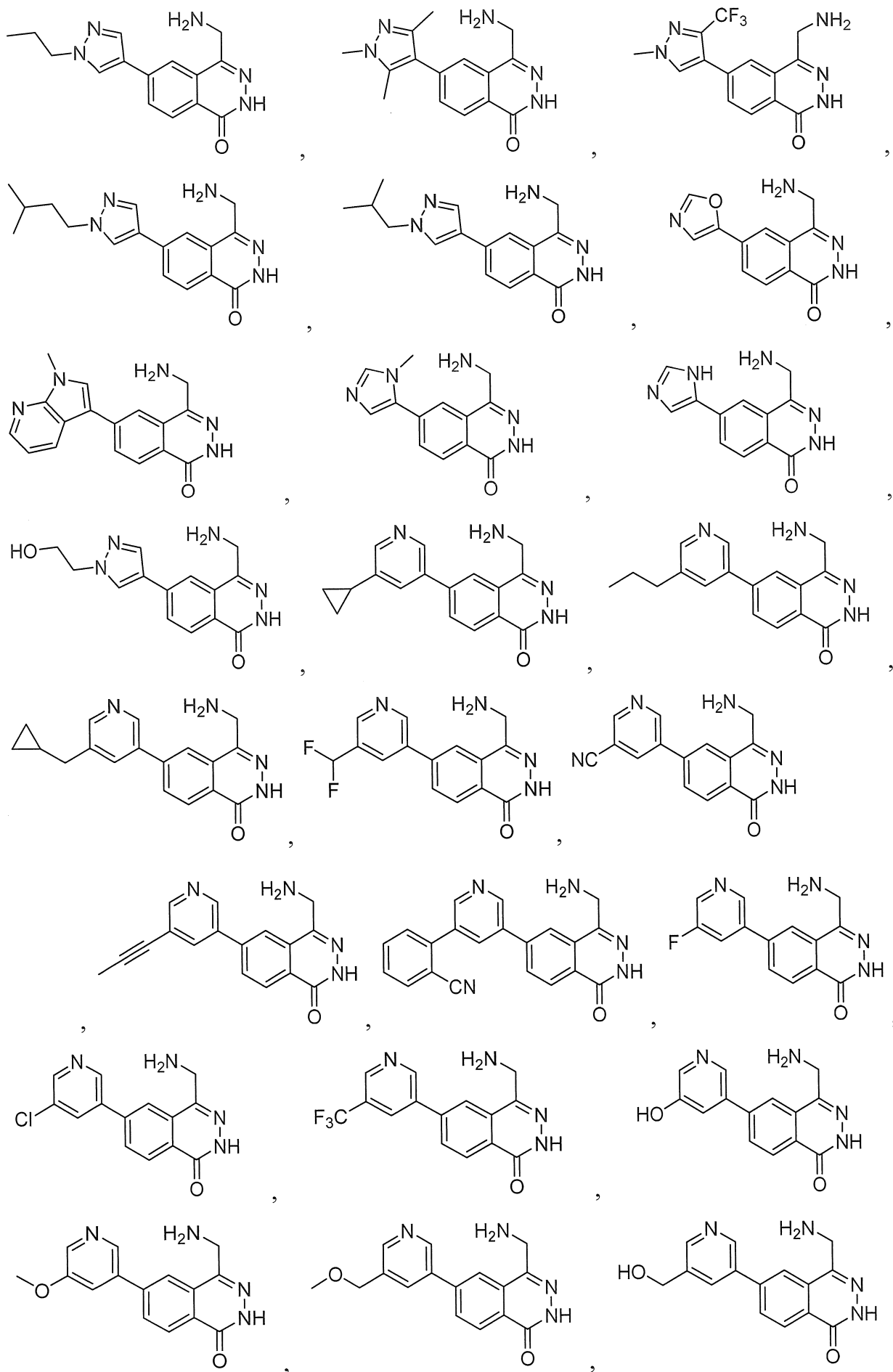
mỗi R⁵ độc lập là xyano, oxo, halogen, C1–C3 alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, -X-haloalkyl, -Z-xycloalkyl, -X-arylC1–C3alkyl, -X-arylC1–C3alkyl được thể bằng xyano, -X-L-xycloalkyl, -X-L-heteroaryl được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều C1–C3alkyl hoặc oxo, hoặc -X-aryl; và

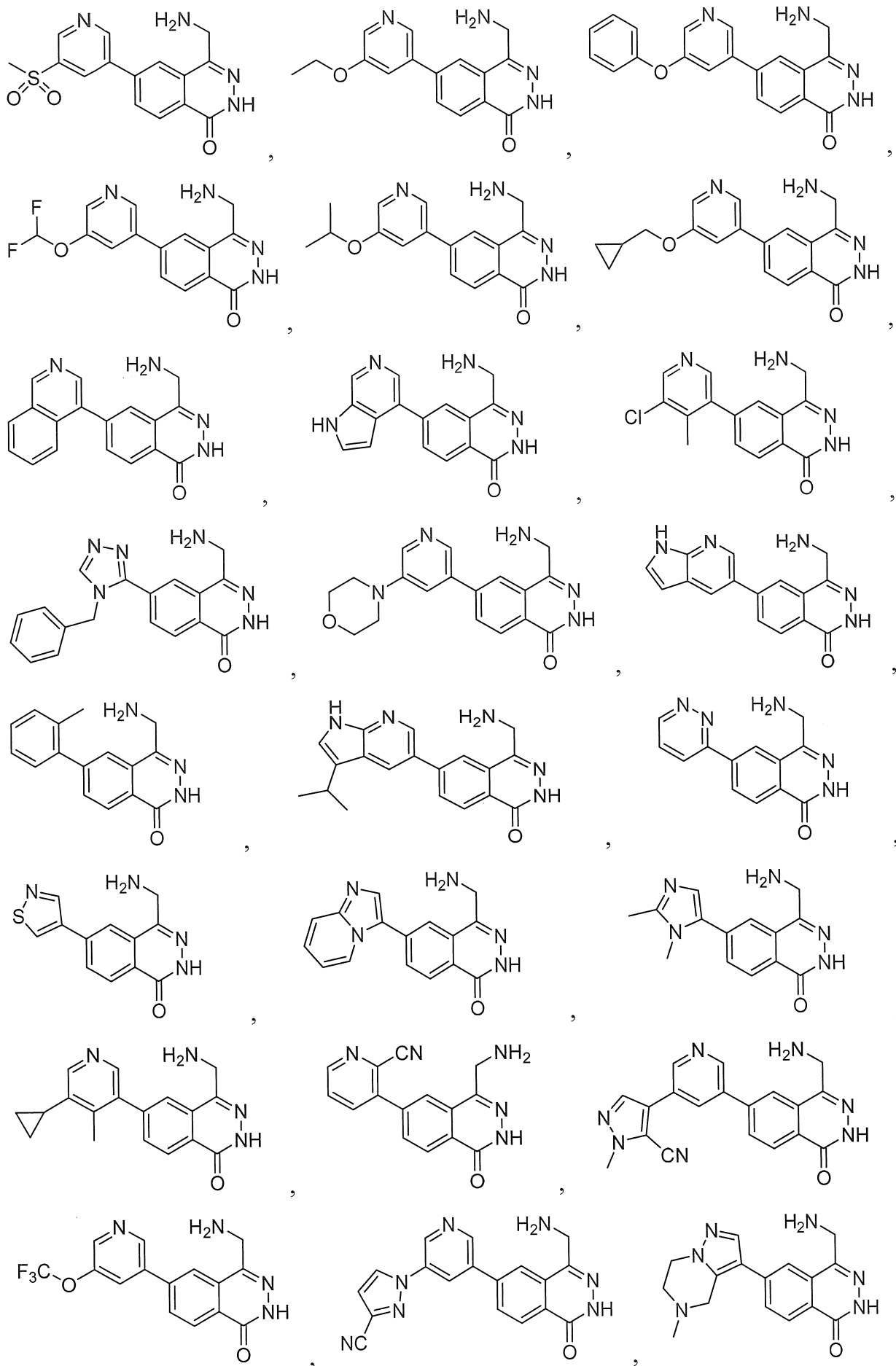
R⁶ là hydro, halogen, C1–C3 alkyl, haloalkyl hoặc alkoxy.

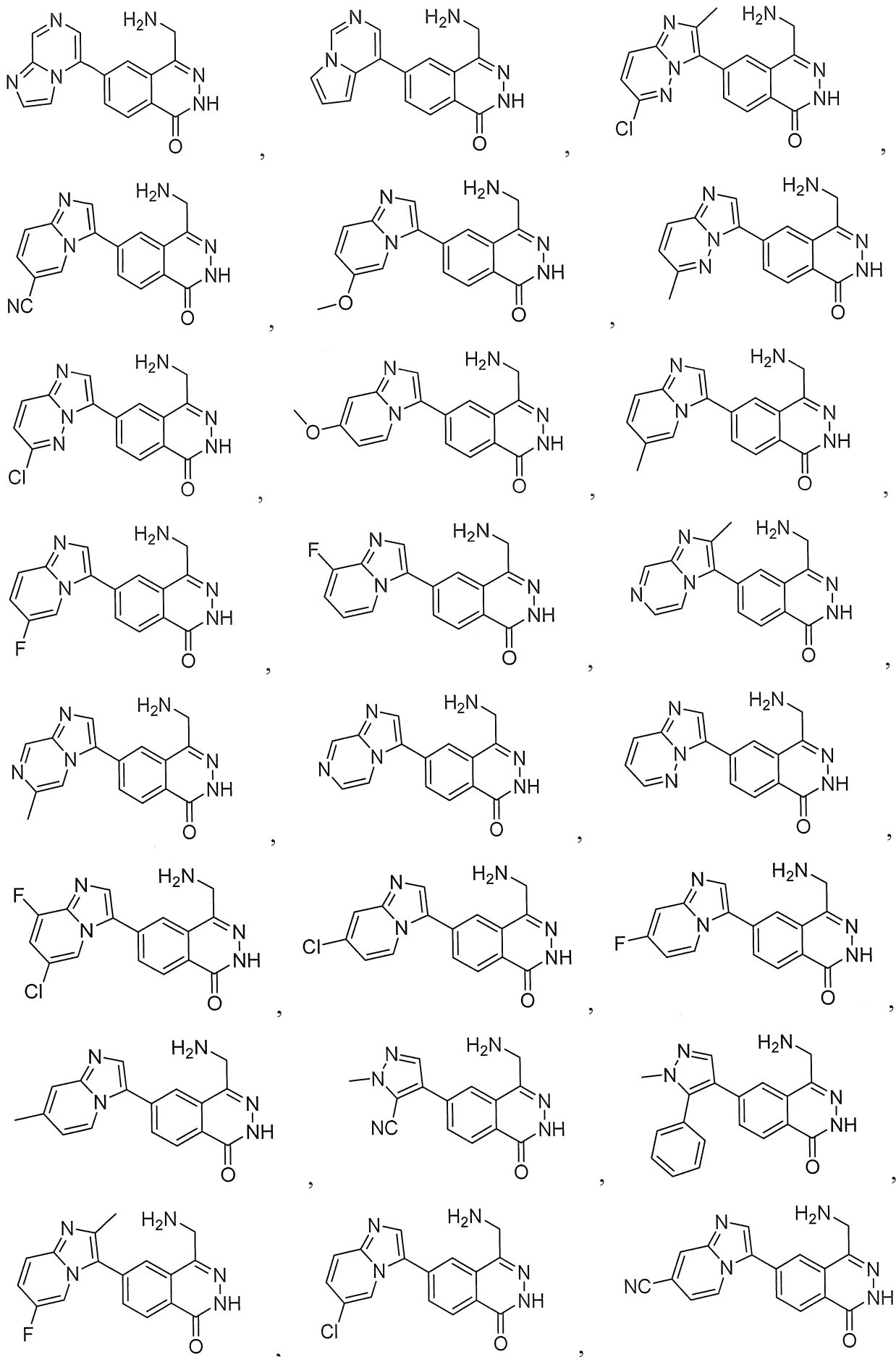
21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:

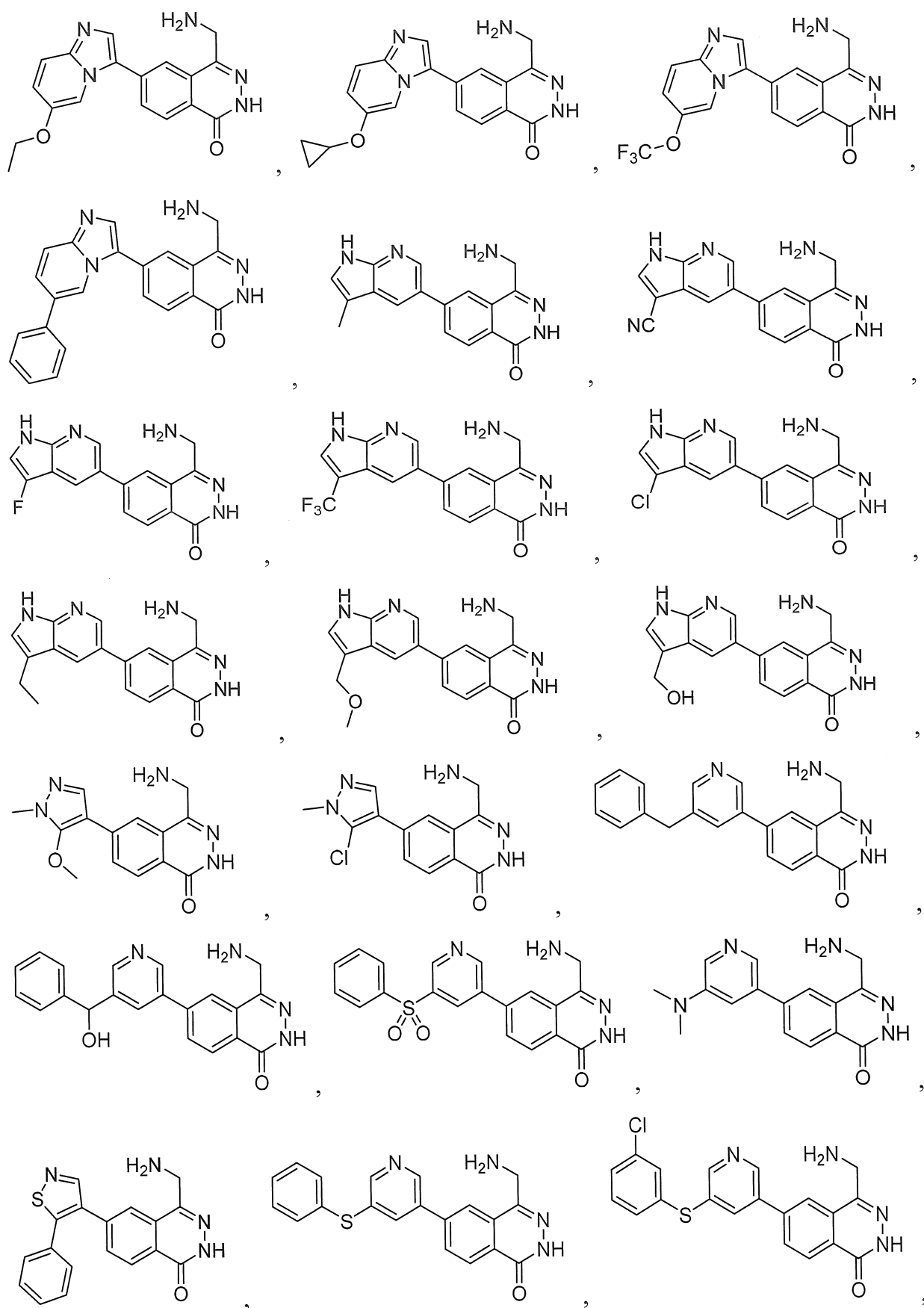


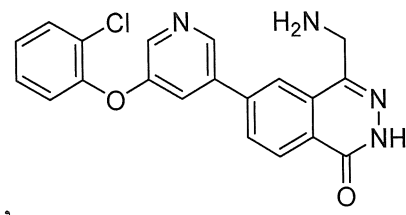
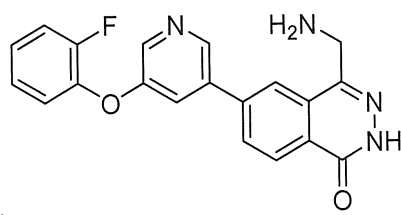
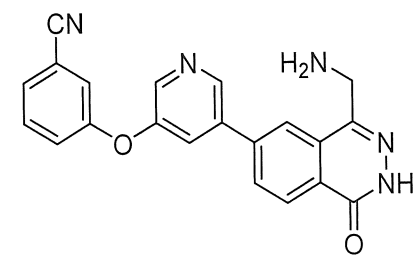
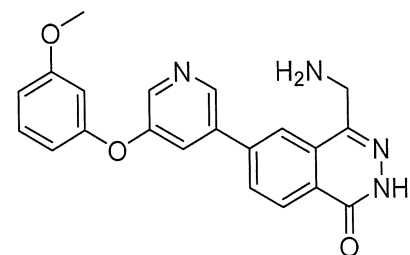
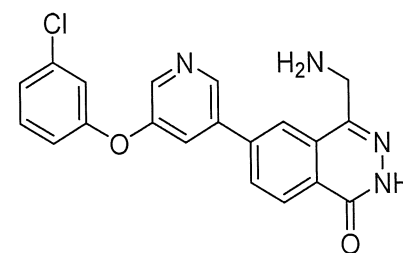
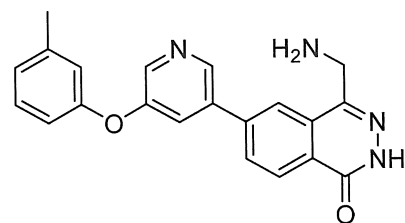
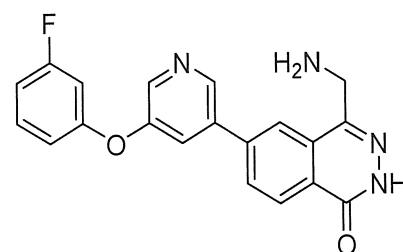
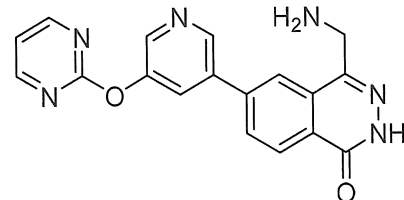
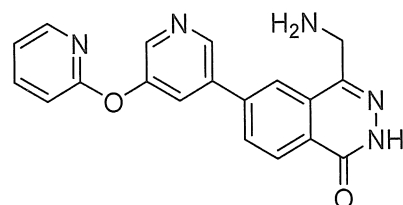
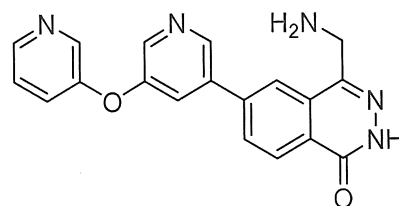
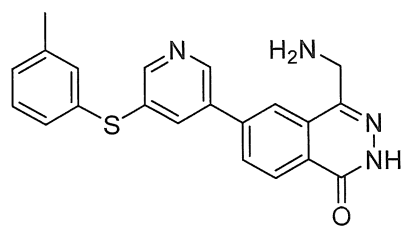
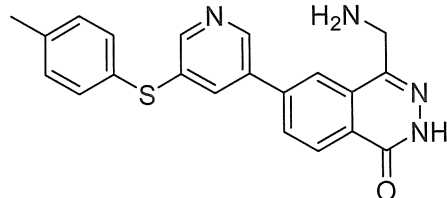
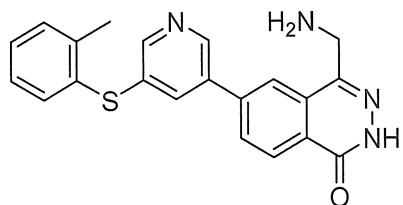
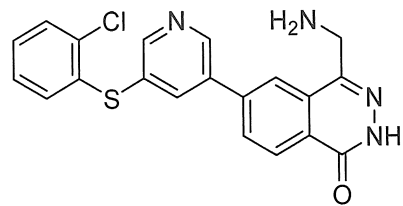
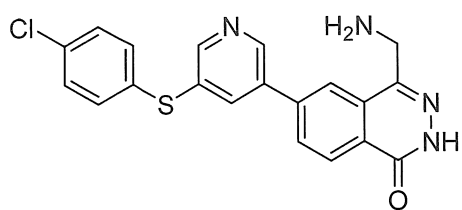


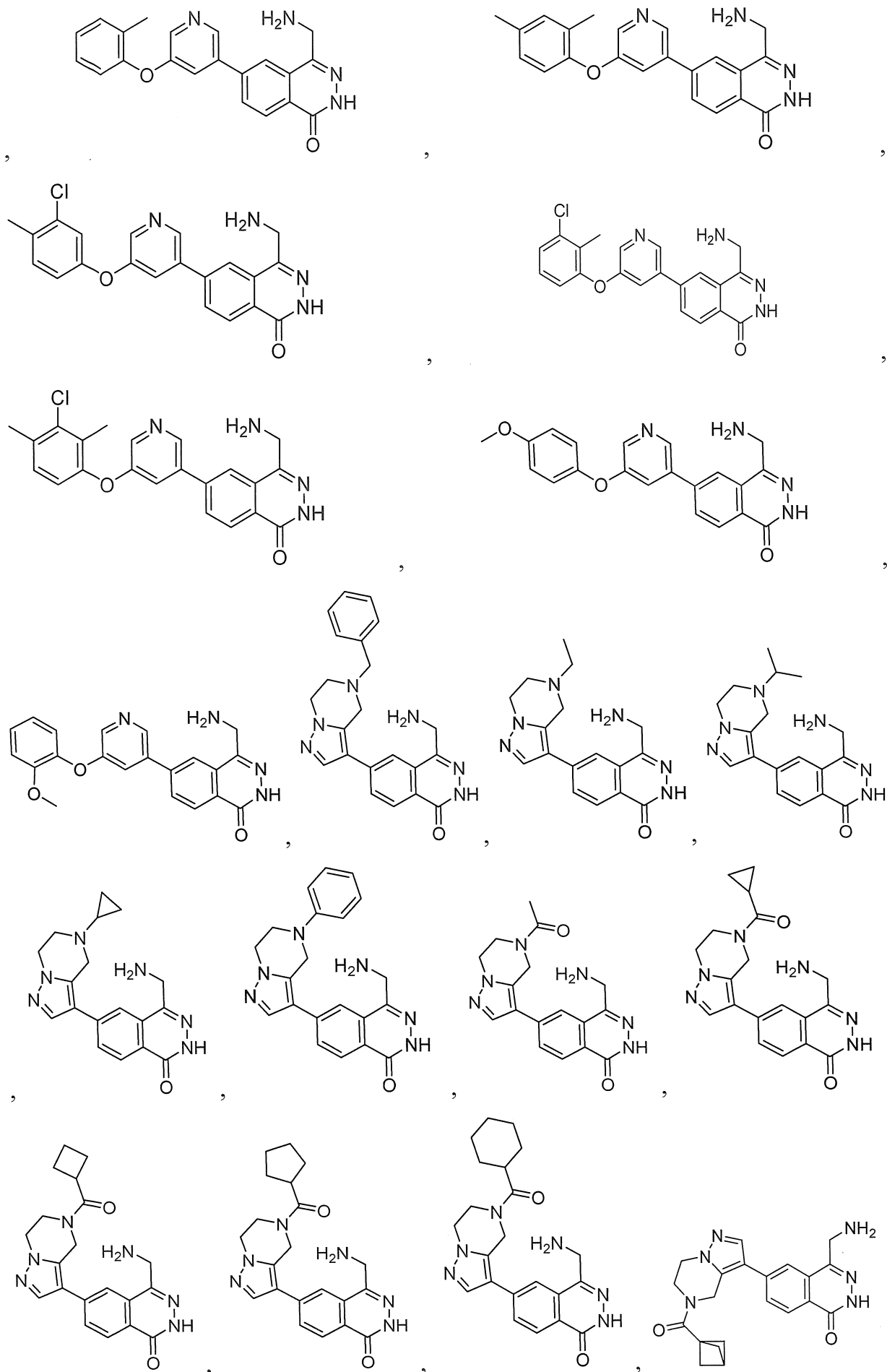


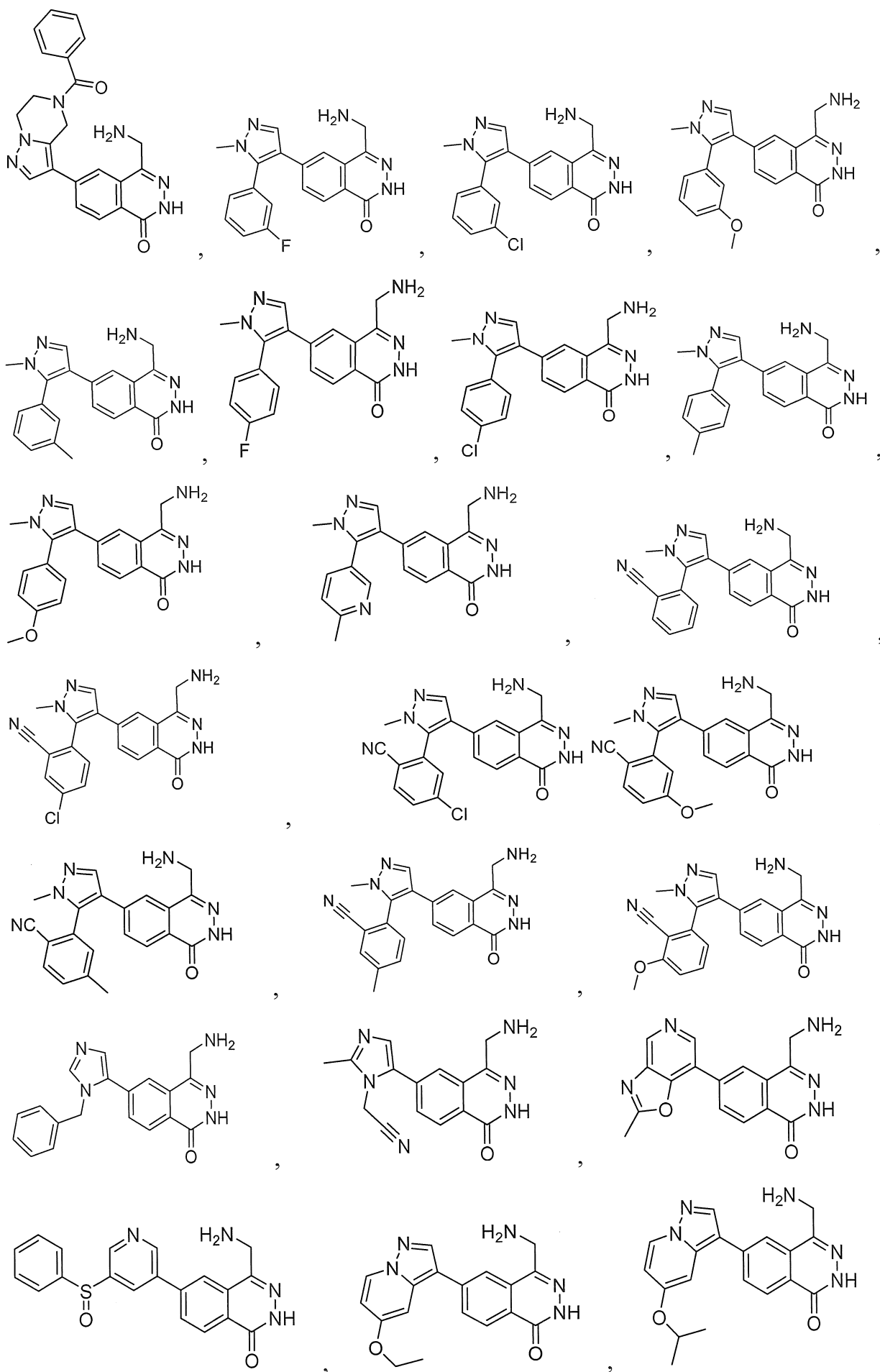


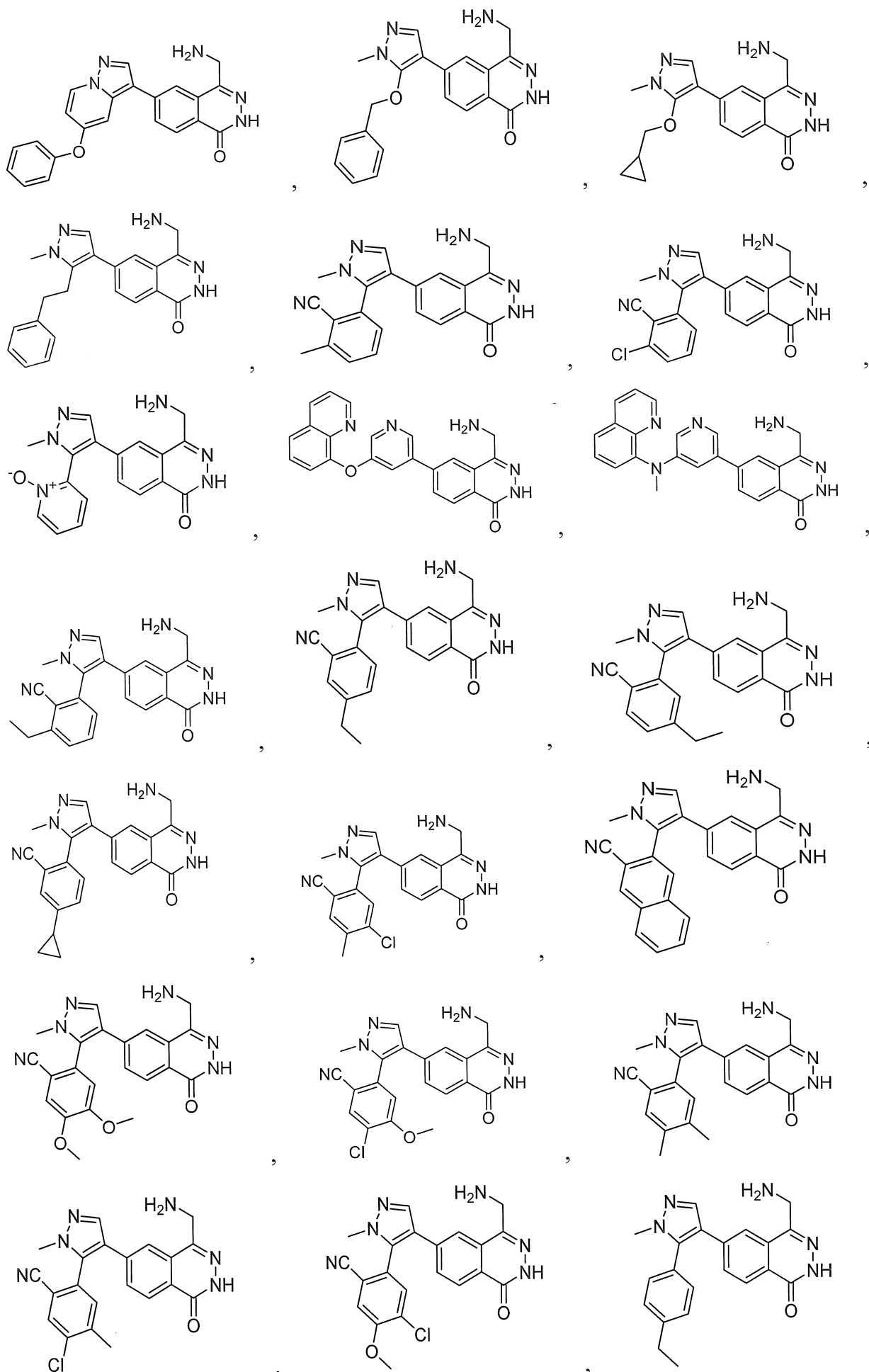


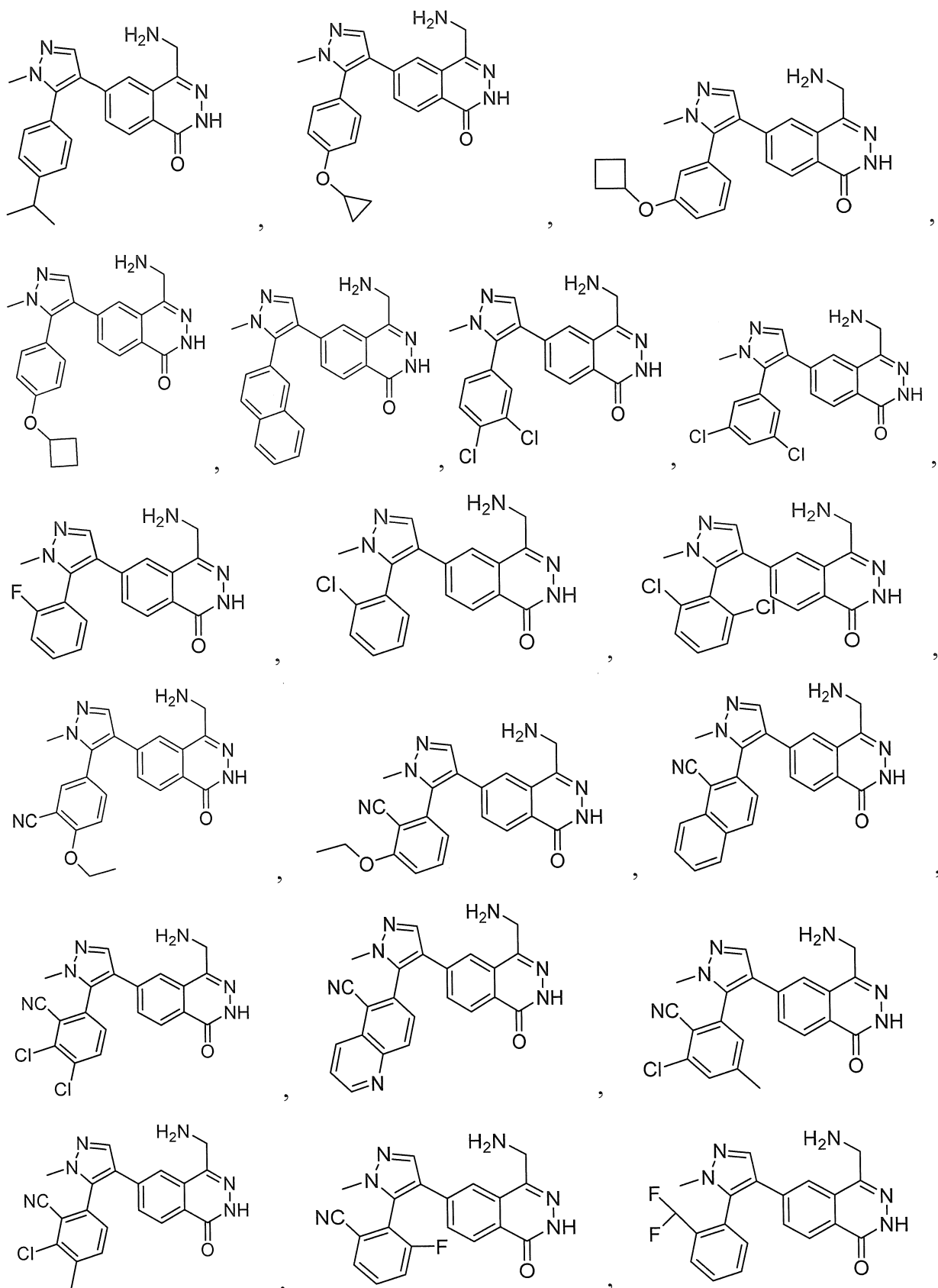


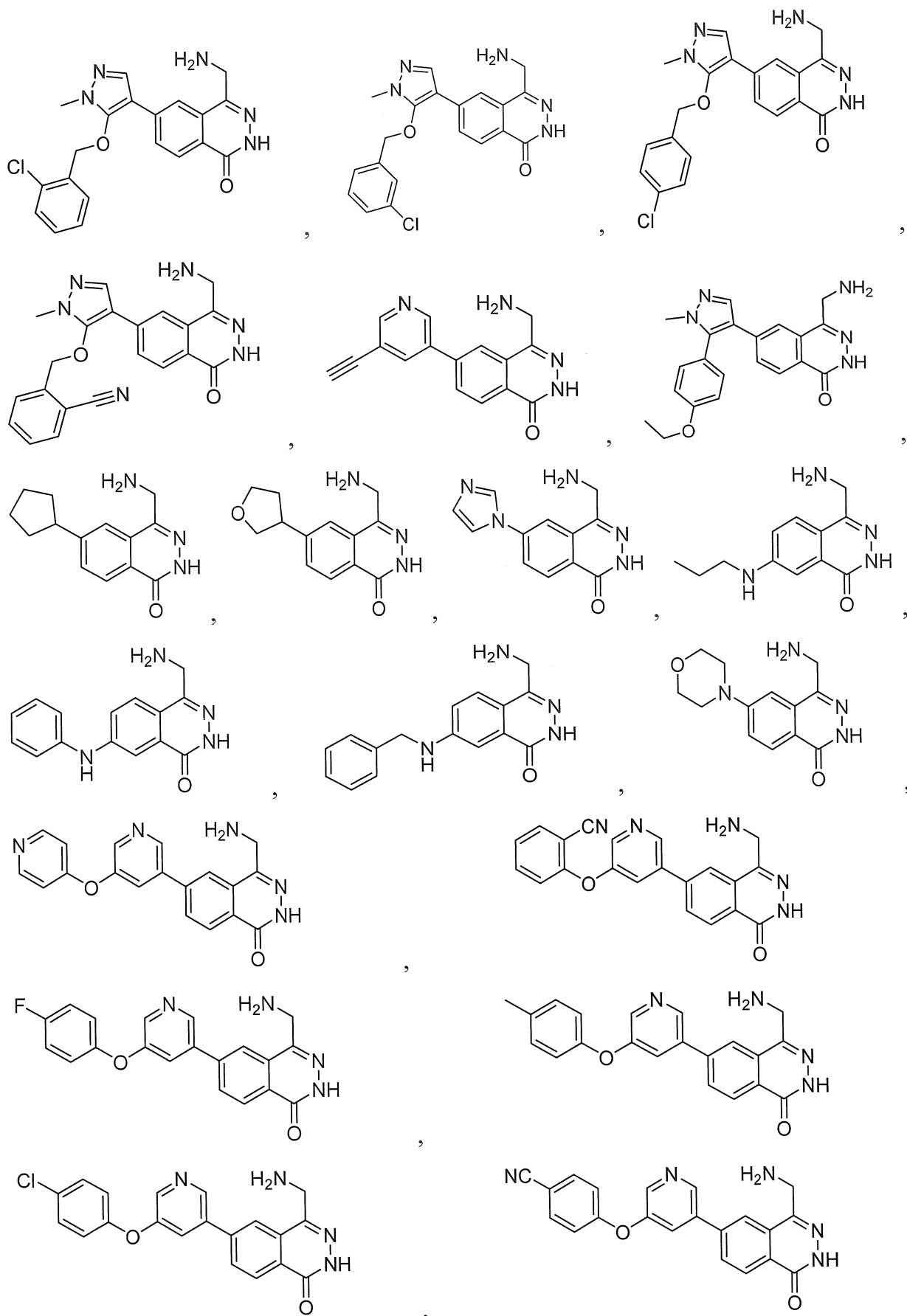


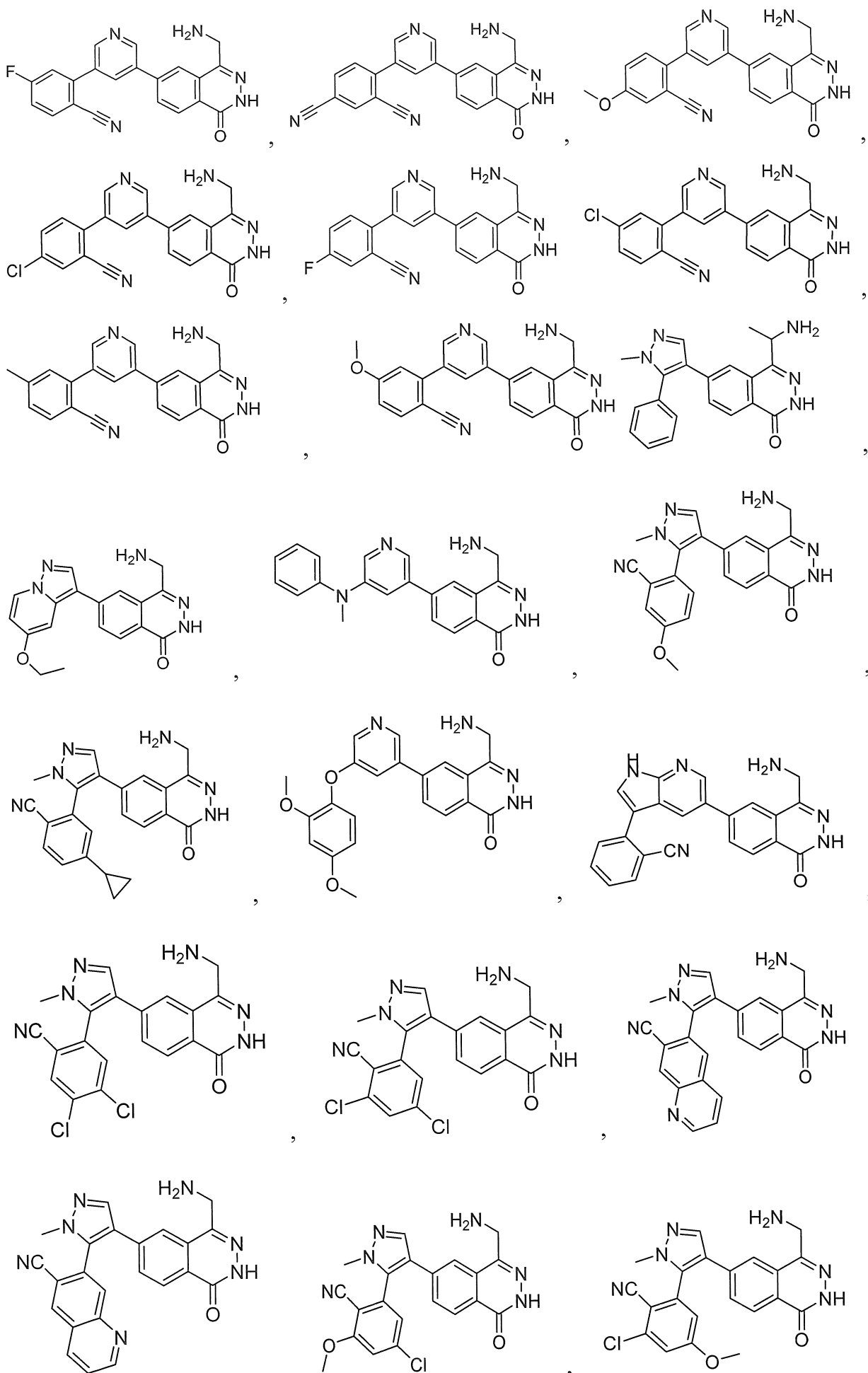


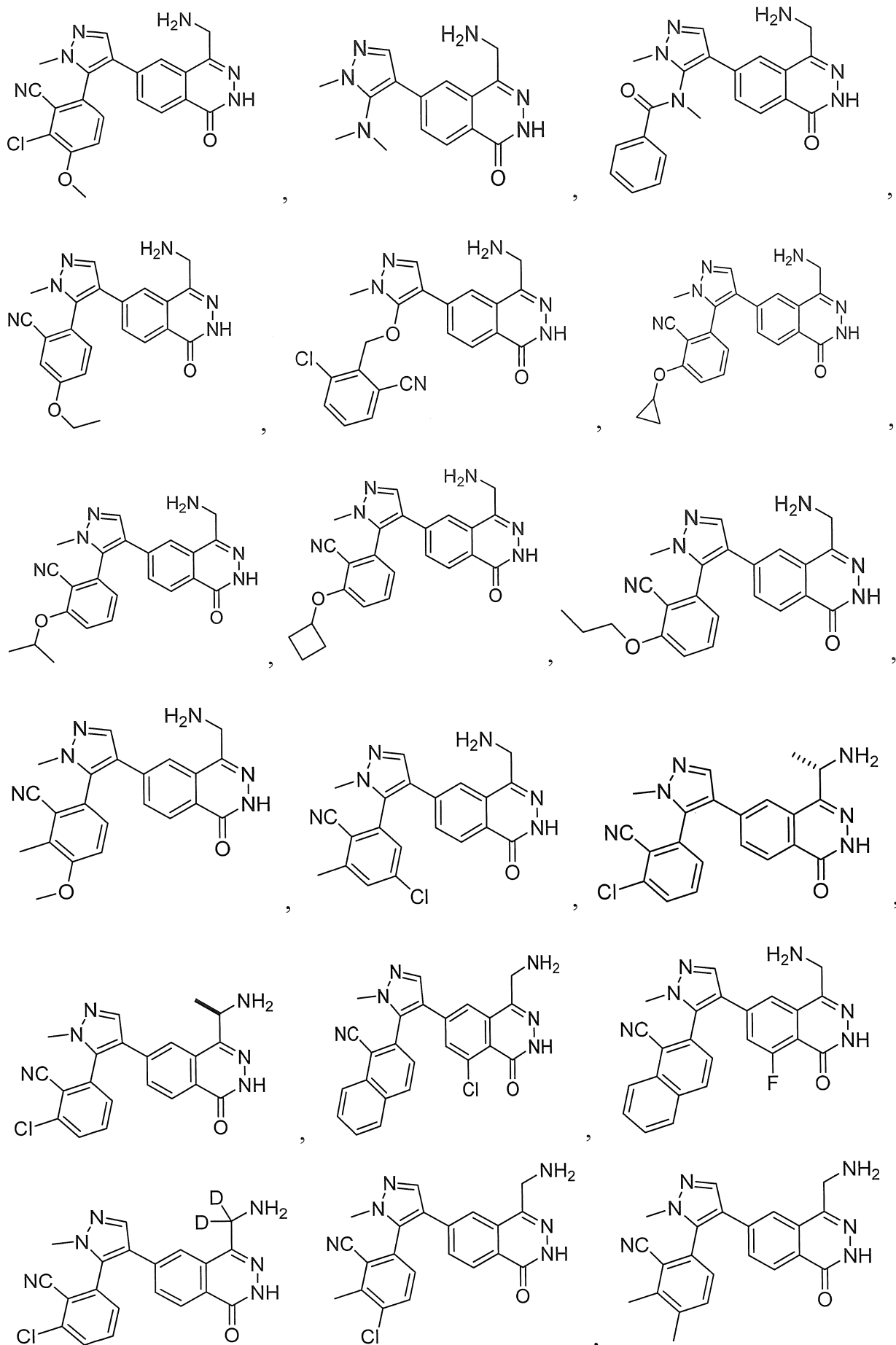


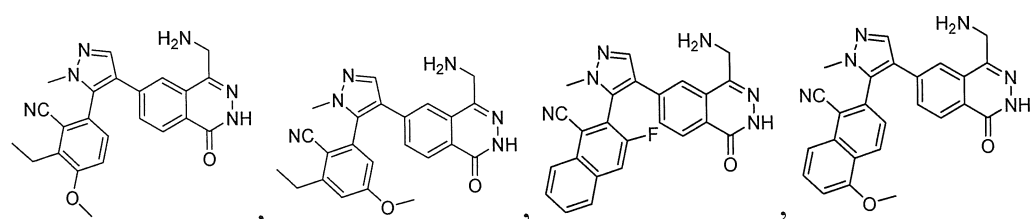
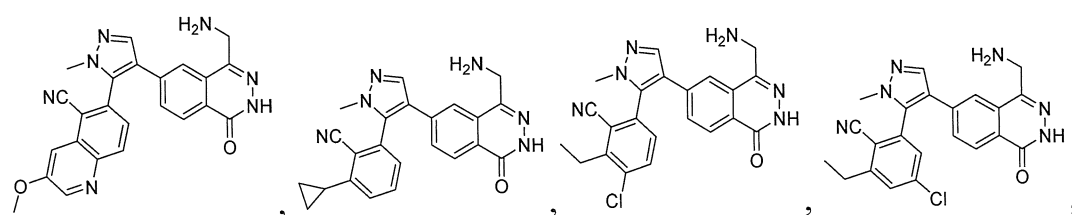
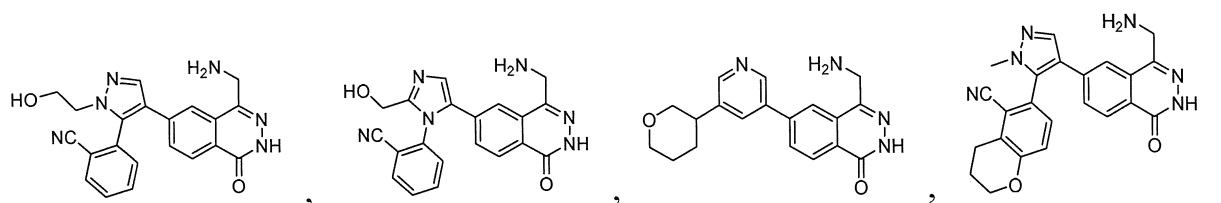
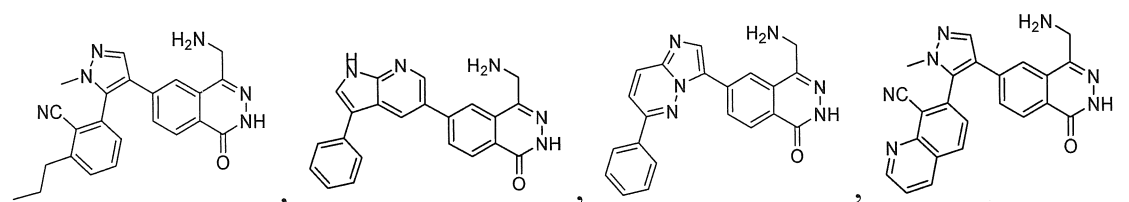
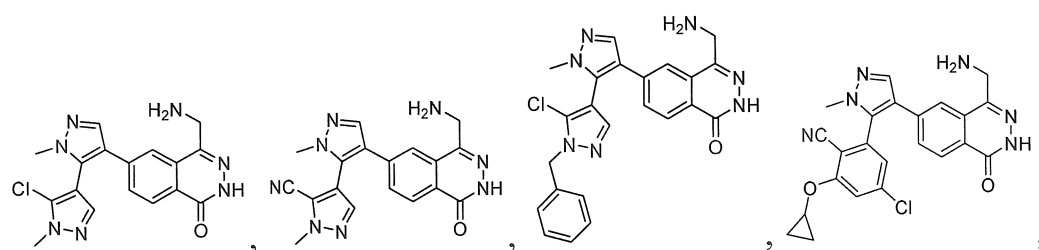
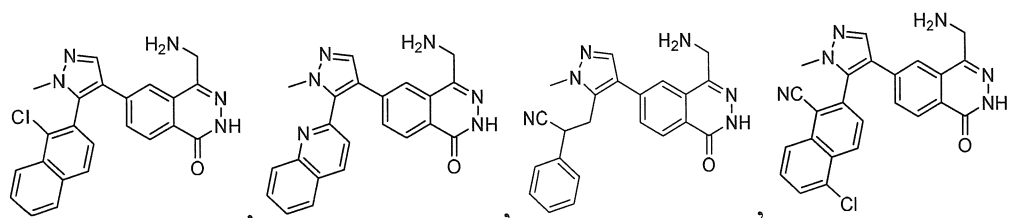
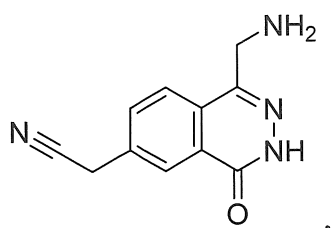


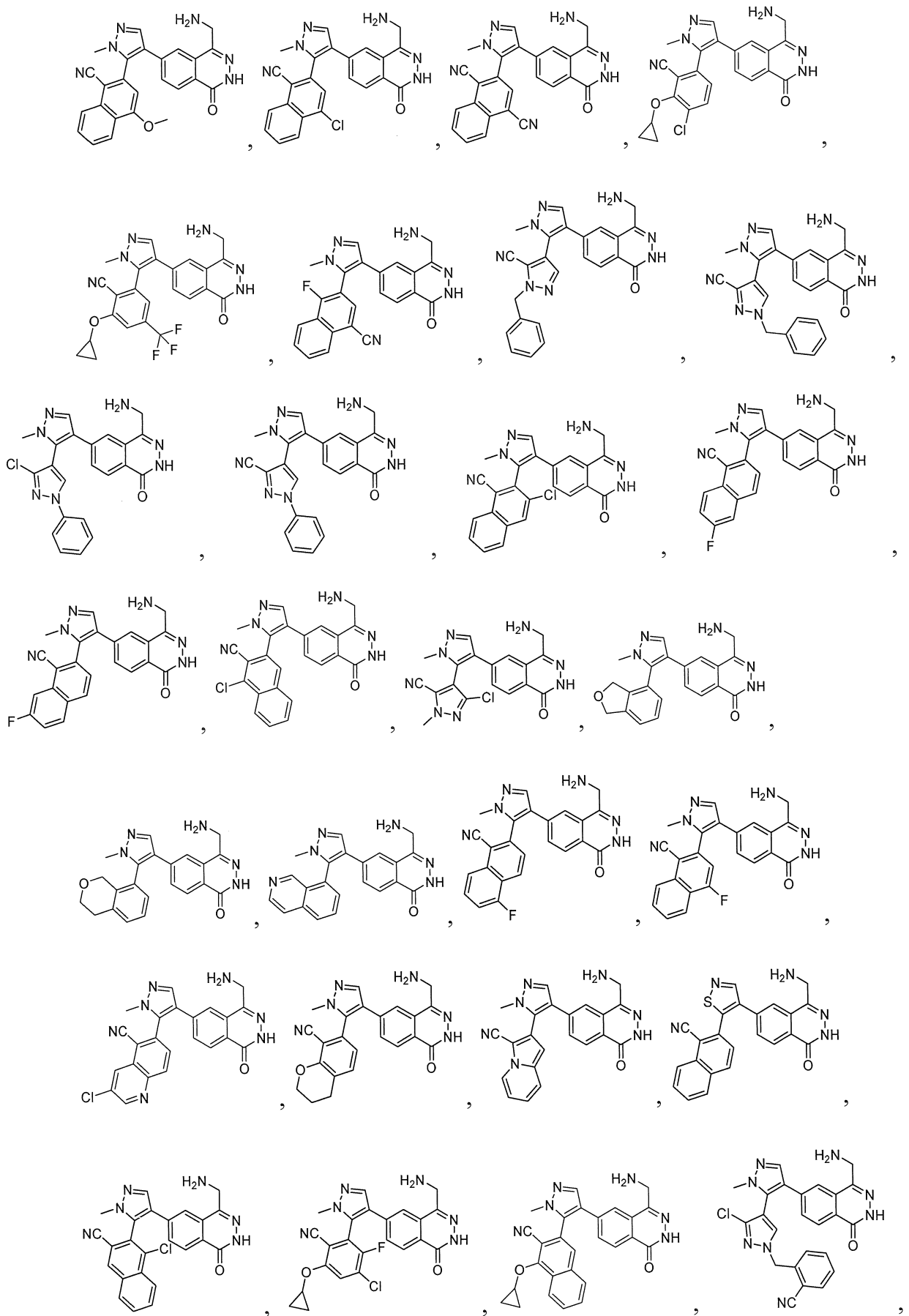


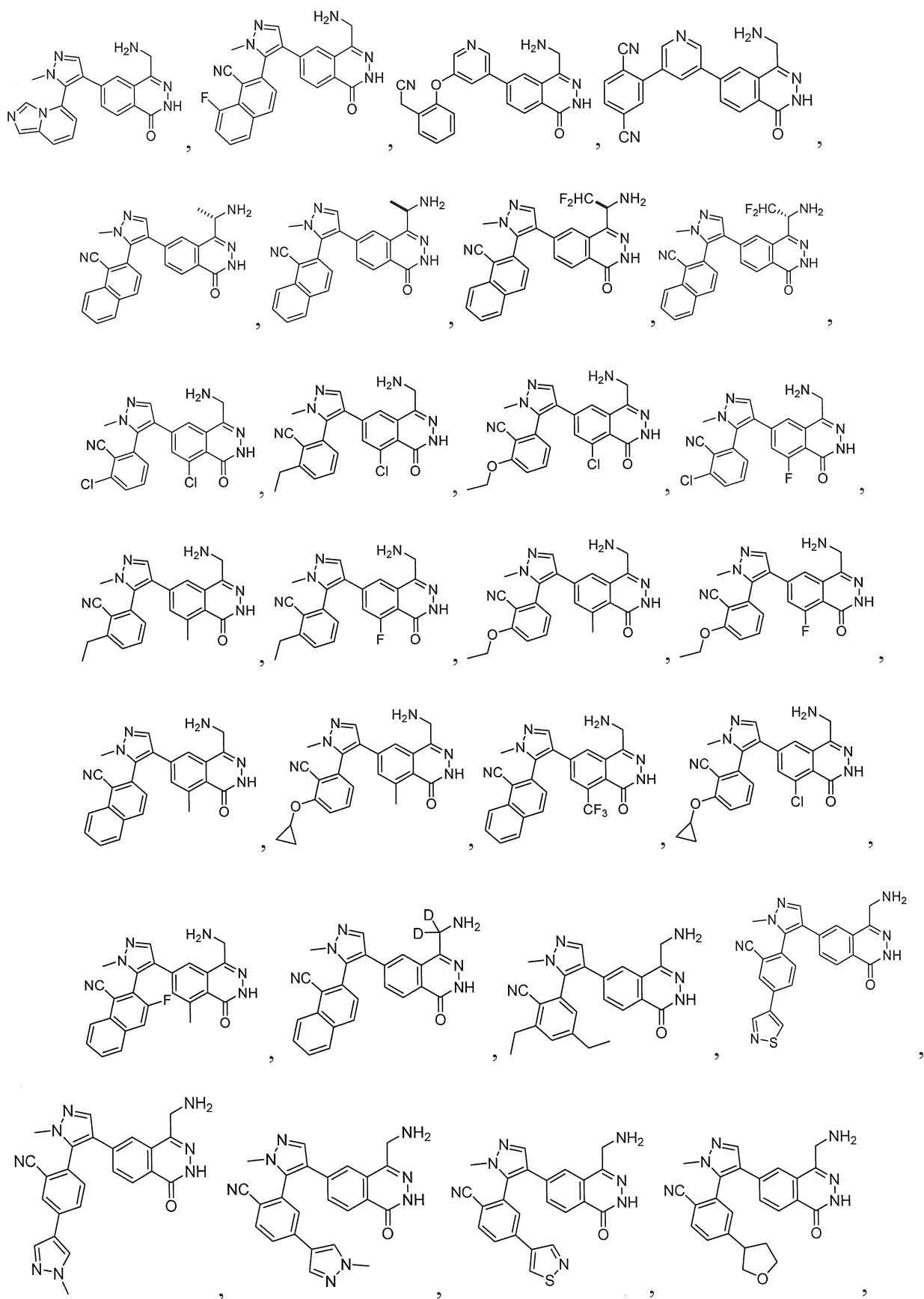


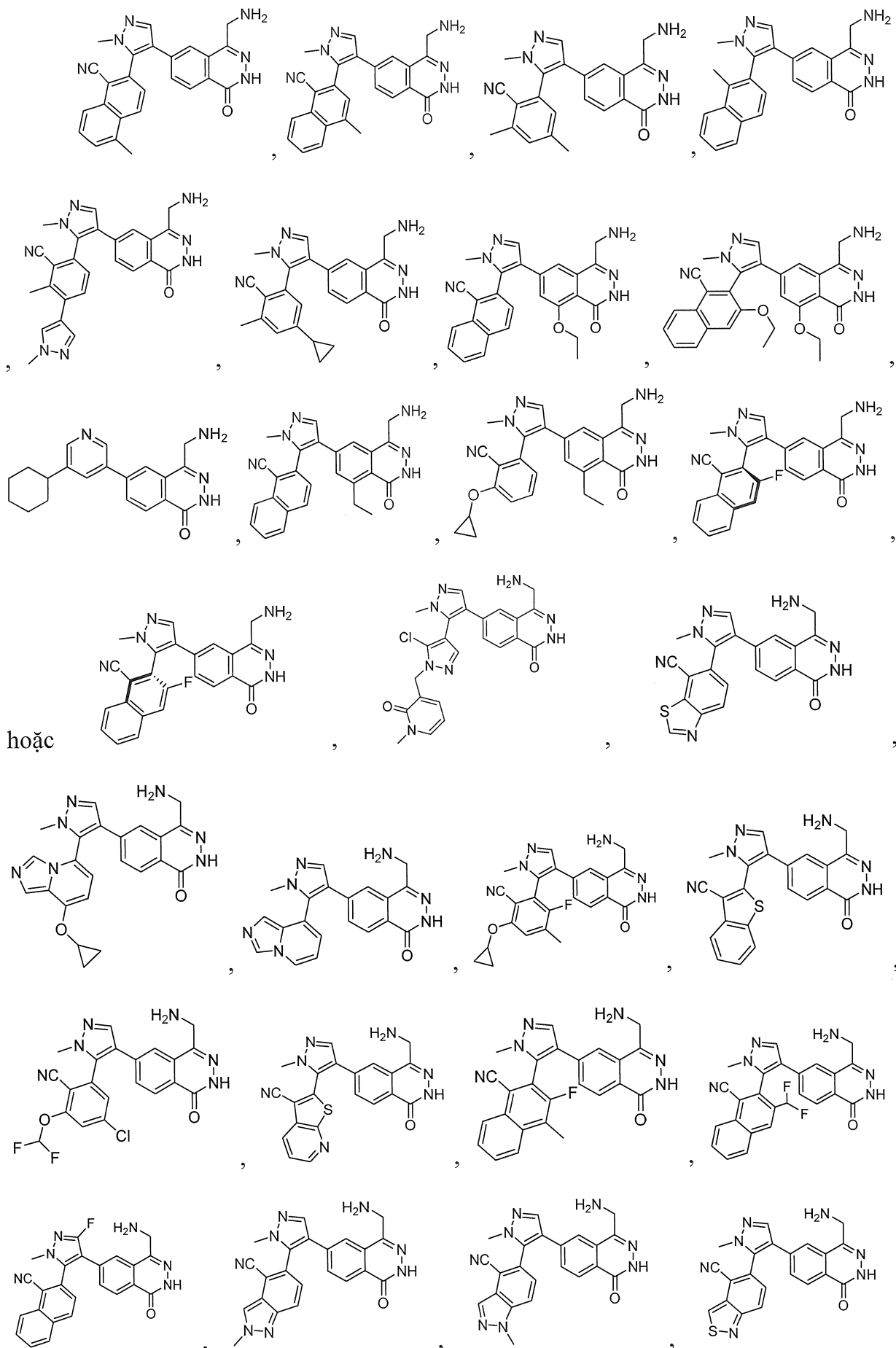


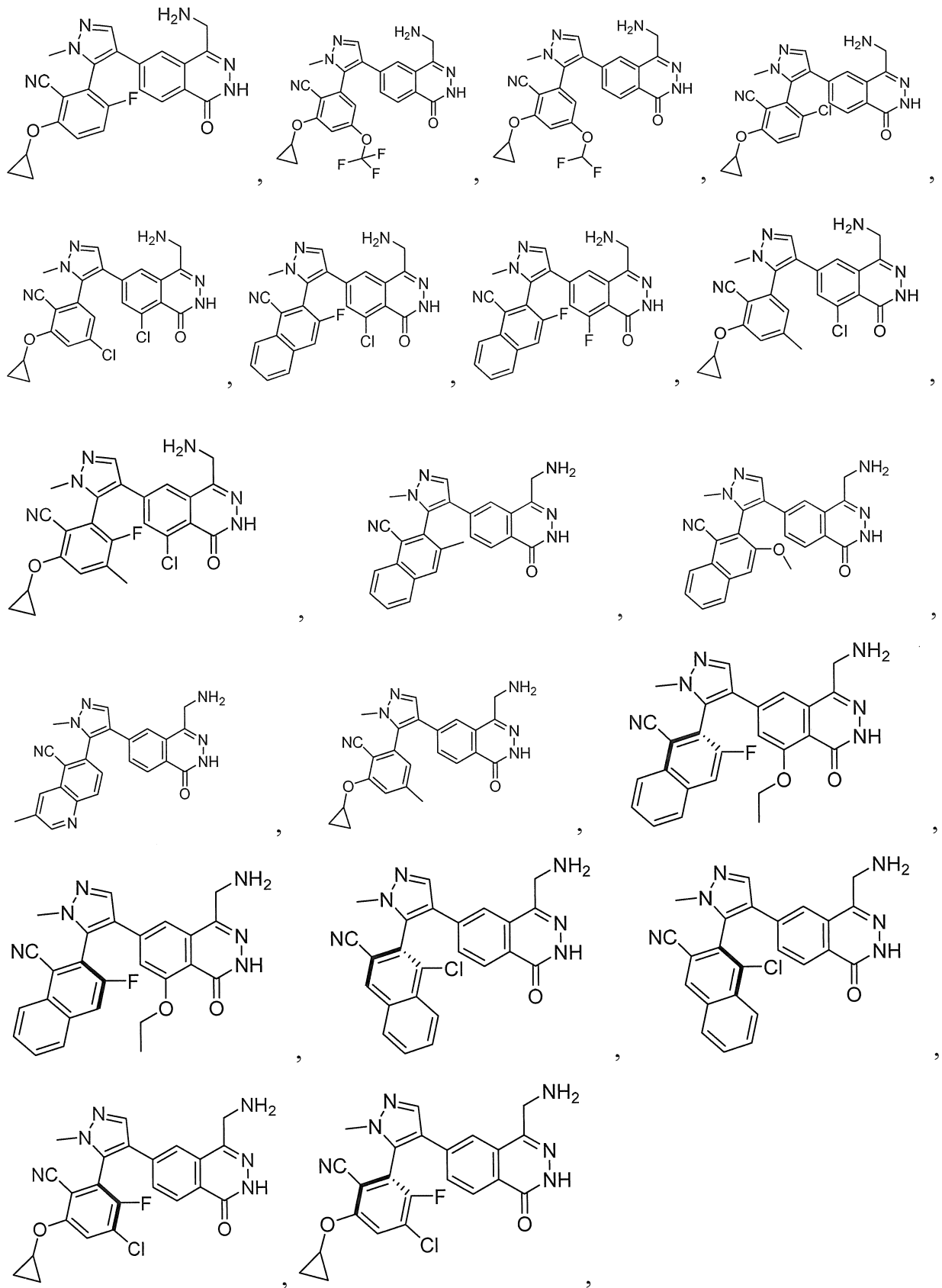






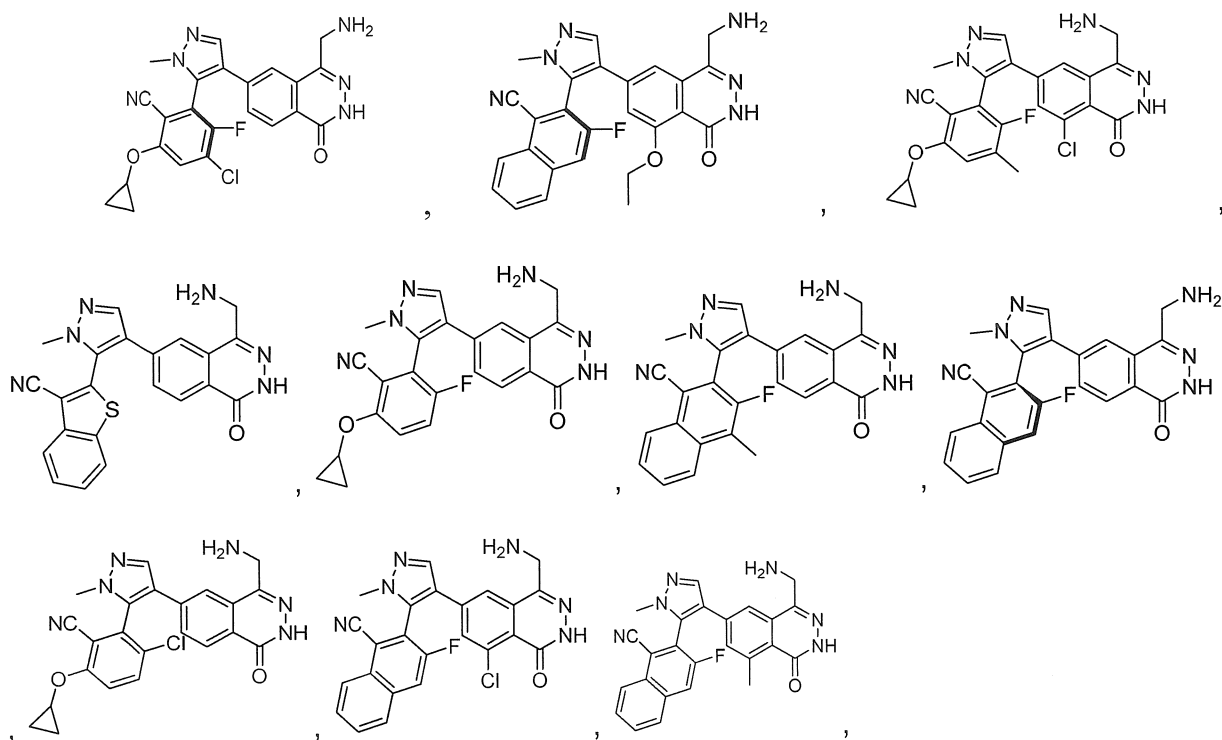






hoặc muối được dụng của nó.

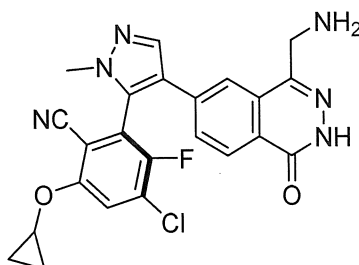
22. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất là:



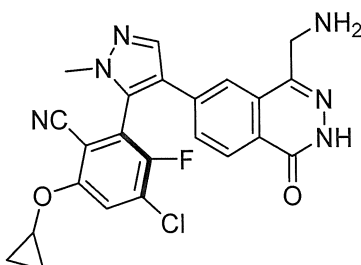
hoặc muối được dụng của nó.

23. Dược phẩm, chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, và tá dược được dụng.

24. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là

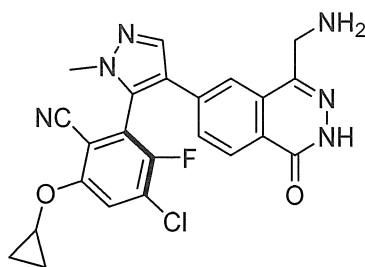


25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là



hoặc muối được dụng của nó.

26. Muối được dụng của hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là



27. Hợp chất theo điểm 1, mà hợp chất này là 2-(4-(4-(aminometyl)-1-oxo-1,2-dihydrophthalazin-6-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-clo-6-xyclopropoxy-3-flobenzonitril.