



(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)



1-0048972

C07D 401/12; A61P 19/02; A61P 3/10; (13) B

A61P 35/00; A61P 9/00; C07D 451/04;

(51)^{2020.01} C07D 237/20; C07D 401/14; C07D

403/12; C07D 413/12; A61K 31/501;

C07D 237/14

(21) 1-2021-08128

(22) 15/05/2020

(86) PCT/IB2020/054613 15/05/2020

(87) WO2020/234715 26/11/2020

(30) 62/849,245 17/05/2019 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/02/2022 407A

(73) NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

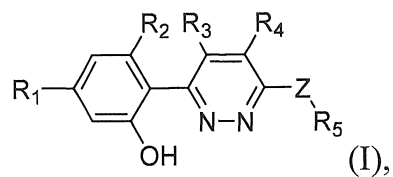
(72) GOMMERMAN, Nina (DE); FARADY, Christopher (US); JANSER, Philipp (CH); MACKAY, Angela (GB); MATTES, Henri (FR); SMITH, Nichola (GB); FOOKS SOLOVAY, Catherine (US); STIEFL, Nikolaus Johannes (DE); VANGREVELINGHE, Eric (FR); VELCICKY, Juraj (SK); VON MATT, Anette (CH).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT PYRIDAZIN-3-YL PHENOL, DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-08128

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridazin-3-yl phenol có công thức (I):



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 và Z như được xác định ở đây, mà ức chế hoạt tính inflammasom protein thụ thể giống NOD 3 (NOD-like receptor protein 3 - NLRP3). Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế chúng, dược phẩm và chế phẩm kết hợp chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridazin-3-yl phenol mà hữu dụng làm chất ức chế con đường inflammasom protein thụ thể giống NOD 3 (NOD-like receptor protein 3 - NLRP3). Sáng chế cũng đề cập đến quy trình để điều chế hợp chất này, dược phẩm và chế phẩm kết hợp chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein thụ thể giống NOD 3 (NLRP3) là gen mã hóa protein: protein thuộc họ các thụ thể giống miền gắn kết nucleotit và oligome hóa (NOD-like receptor - NLR) và cũng được biết đến là "protein chứa miền pyrin 3" (Inoue et al., Immunology, 2013, 139, 11-18). Gen này mã hóa protein chứa miền pyrin, miền vị trí gắn kết nucleotit (nucleotide-binding site domain - NBD), và môtip đoạn lặp giàu leuxin (leucine-rich repeat - LRR). Trong sự đáp ứng với các tín hiệu nguy hiểm viêm vô trùng, NLRP3 tương tác với protein điều hợp, protein giống vết đốm liên quan đến sự chết theo chương trình (ASC) và procaspaza-1 để tạo thành inflammasom NLRP3. Việc hoạt hóa inflammasom NLRP3 có thể dẫn đến việc giải phóng các cytokin viêm IL-1 β (interleukin-1 β) và IL-18 (interleukin-18), và khi bị mất điều hòa, có thể thúc đẩy bệnh lý trong một số bối cảnh bệnh.

Sự hoạt hóa inflammasom NLRP3 thường yêu cầu hai bước. Bước thứ nhất bao gồm tín hiệu môi trường trong đó các mẫu phân tử kích hoạt bởi mầm bệnh (pathogen activated molecular pattern - PAMP) hoặc các mẫu phân tử kích hoạt bởi nguy hiểm (danger-activated molecular pattern - DAMP) được nhận biết bởi các thụ thể giống Toll, dẫn đến việc kích hoạt của tín hiệu qua trung gian yếu tố hạt nhân kappa B (NF- κ B), từ đó điều chỉnh tăng phiên mã các thành phần liên quan đến inflammasom, bao gồm việc bất hoạt NLRP3 và proIL-1 β (pro-interleukin-1 β) (Bauernfeind et al J. Immunol. 2009, 183, 787 - 791; Franchi et al Nat. Immunol. 2012, 13, 325 - 332, Franchi et al J. Immunol. 2014, 193, 4214 - 4222). Bước thứ hai là quá trình oligome hóa NLRP3 và sự lắp ráp tiếp theo của NLRP3, ASC, và procaspaza-1 thành phức hợp inflammasom. Điều này kích hoạt sự chuyển đổi của procaspaza-1 thành caspaza-1, và việc sản xuất và việc tiết của IL-1 β và IL-18 trưởng thành (Kim et al J. Inflamm. 2015,

12, 41; Ozaki et al J. Inflamm. Res. 2015, 8, 15 – 27; Rabeony et al. Eur. J. Immunol. 2015, 45, 2847 - 2857).

Việc hoạt hóa inflammasom NLRP3 có liên quan đến các bệnh/các rối loạn liên quan đến inflammasom, các bệnh miễn dịch, các bệnh viêm, các bệnh tự miễn dịch và các bệnh tự viêm, ví dụ như, hội chứng sốt tự viêm chẳng hạn như hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin (cryopyrin-associated periodic syndrome - CAPS) (Mortimer et al Nature Immunol. 2016, 17(10), 1176-1188); bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm; bệnh luput ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE); các bệnh/các rối loạn liên quan đến gan chẳng hạn như bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis - NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu (Petrasek et al J. Clin. Invest. 2012, 122, 3476-89; Petrasek et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015, 12, 387-400; Mridha et al J. Hepatol. 2017, 66, 1037-46); rối loạn liên quan đến viêm khớp, chẳng hạn như gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp (Ridker et al N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1119-31), và bệnh viêm khớp dạng thấp (Mathews et al Ann. Rheum. Dis. 2014, 73, 1202-10), bệnh khớp cấp tính hoặc mạn tính; các bệnh liên quan đến thận chẳng hạn như chứng tăng oxalat niệu (Knauf et al. Kidney Int. 2013, 84, 895-901), bệnh viêm thận luput, bệnh thận tăng huyết áp (Krishnan et al Br. J. Pharmacol. 2016, 173, 752-65), chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu và bệnh thận tiểu đường mà là biến chứng liên quan đến thận đi kèm tiểu đường (typ 1, typ 2 và đái tháo đường), cũng được gọi là bệnh thận tiểu đường (Shahzad et al Kidney Int. 2015, 87, 74-84). Các nghiên cứu gần đây đã tiết lộ sự tham gia của sự gia tăng sản xuất IL-1 β và IL-18 bởi inflammasom NLRP3 có thể góp phần vào sự khởi phát và tiến triển của các bệnh khác nhau chẳng hạn như các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh, ví dụ sự nhiễm trùng não, tổn thương cấp tính, đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, và bệnh thoái hóa thần kinh (Shao et al. Front. Pharmacol. 2015, 6, 262); các bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa, ví dụ giảm nguy cơ tim mạch (cardiovascular risk reduction - CvRR), chứng xơ vữa động mạch, tiểu đường loại I và loại II và các biến chứng liên quan (ví dụ bệnh thận, bệnh vồng mạc), bệnh động mạch ngoại biên (peripheral artery disease - PAD), suy tim cấp và chứng tăng huyết áp (Ridker et al N. Engl. J. Med. 2017, 377, 1119-31; Vandanmasgar et al Nat. Med. 2011, 17, 179-88; Hu et al Proc. Natl. Acad. Sci. 2015, 112, 11318-23; Antonopoulos et al Curr. Opin.

Pharmacol. 2017, 39, 1-8; Toldo S et al Nat. Rev. Cardiol. 2018, 15, 203-214); việc làm liền vết thương và hình thành sẹo; các bệnh viêm da, ví dụ mụn trứng cá, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Sweeney et al Br. J. Dermatol. 2015, 173, 1361), hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi; các bệnh/các rối loạn liên quan đến ung thư, ví dụ bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (myelodysplastic syndrome - MDS), chứng xơ hóa tủy xương, ung thư phổi, ung thư ruột kết (Ridker et al Lancet 2017, 390, 1833-42; Derangere et al Cell. Death Differ. 2014, 21, 1914-24, Gelfo et al Oncotarget 2016, 7, 72167-83, Baiorka et al Blood 2016, 128, 2960-75; Carey et al Cell. Rep. 2017, 18, 3204-18). Các bệnh/rối loạn đó mà bản chất là sự miễn dịch hoặc chứng viêm luôn khó để chẩn đoán hoặc điều trị một cách hiệu quả. Hầu hết việc điều trị bao gồm điều trị triệu chứng, làm chậm lại sự tiến triển của bệnh/rối loạn, thay đổi lối sống và phẫu thuật là phương án cuối cùng (ví dụ, phẫu thuật mở tim đối với các dạng tiến triển của chứng xơ vữa động mạch). Các nghiên cứu gần đây đã liên kết rối loạn chức năng ty thể và việc kích hoạt NLRP3 trong các bệnh liên quan đến viêm thần kinh chẳng hạn như Parkinson (Sarkar et al npj Parkinson's disease 2017, 3:30; Zhou et al Nature, 2011, 469, 221). Một trong số các vấn đề chính liên quan đến các chất điều biến ti thể là sự ổn định chuyển hóa kém của chúng; do đó cần có các chất ức chế chọn lọc và ổn định trong chứng viêm thần kinh có tính chất này (Lee et al Eur J. Org. Chem. 2017, 141, 240).

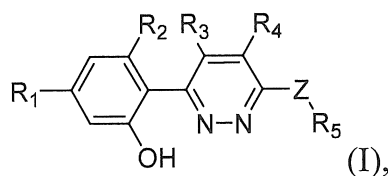
Do đó, cần có các chất ức chế con đường inflammasom NLRP3 để cung cấp phương pháp điều trị mới và/hoặc thay thế cho các bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom này và các bệnh/rối loạn khác chẳng hạn như hội chứng sốt tự viêm hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin (ví dụ CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), gút, chứng tăng oxalat niệu, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), tiểu đường loại I/loại II và các biến chứng liên quan (ví dụ bệnh thận, bệnh võng mạc), các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và ung thư (ví dụ ung thư ruột kết, ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các muối được dụng của chúng, các dược phẩm của chúng, và chế phẩm kết hợp của chúng, trong đó các hợp chất ức chế con đường inflammasom NLRP3. Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh và / hoặc các rối loạn liên quan đến NLRP3, bao gồm việc dùng cho đối tượng cần lượng có hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng.

Các phương án khác nhau của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R¹ là Cl, CH₃, -OCF₃, hoặc CF₃;

R² là H, halo, C₁-C₄alkyl, hoặc haloC₁-C₄alkyl;

R³, R⁴ là H, CN, C₁-C₄alkyl, hoặc haloC₁-C₄alkyl;

Z là -O-, hoặc -NH-(CH₂)_n-, trong đó n là 0, 1, hoặc 2;

R⁵ là heterocyclyl một hoặc hai vòng, tùy ý được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C₁-C₄alkyl, haloC₁-C₄alkyl, hydroxyC₁-C₄alkyl, -OH, halo, oxo, và -CO₂H; hoặc

R⁵ là aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ halo, haloC₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkyl, và -SO₂NH₂; hoặc

R⁵ là C₃-C₆cycloalkyl tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C₁-C₄alkyl, halo, haloC₁-C₄alkyl, và -OH; hoặc

R⁵ là C₂-C₆alkyl được thế bởi 1 hoặc nhiều nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ -OH, C₁-C₄alkoxy, halo, -NH₂, -NH(C₁-C₄alkyl), và -N(C₁-C₄alkyl)₂.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo định nghĩa của hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của nó, như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Dược phẩm này hữu dụng trong điều trị bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính NLRP3.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp, cụ thể là dược phẩm kết hợp, chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo định nghĩa về hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất trị liệu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp, cụ thể là dược phẩm kết hợp, như được bộc lộ ở đây, để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đó sự truyền tín hiệu NLRP3 góp phần gây ra bệnh lý, và/hoặc triệu chứng, và/hoặc sự tiến triển, của bệnh hoặc rối loạn đã nêu.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đó sự truyền tín hiệu NLRP3 góp phần gây ra bệnh lý, và/hoặc triệu chứng, và/hoặc sự tiến triển, của bệnh hoặc rối loạn đã nêu, bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính inflammasom NLRP3 ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng.

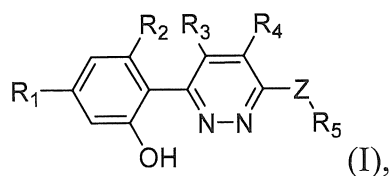
Một khía cạnh khác của sáng chế, đề cập đến việc sử dụng của hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của nó, như được bộc lộ ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, làm thuốc.

Một khía cạnh khác của sáng chế, đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của nó, như được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng làm thuốc.

Một khía cạnh khác của sáng chế, cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của nó, như được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn được lựa chọn từ bệnh/ rối loạn liên quan đến inflammasom, các bệnh miễn dịch, các bệnh viêm, các bệnh tự miễn dịch, hoặc các bệnh tự viêm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



trong đó

R^1 là Cl, CH_3 , $-OCF_3$, hoặc CF_3 ;

R^2 là H, halo, C_1 - C_4 alkyl, hoặc halo C_1 - C_4 alkyl;

R^3 , R^4 là H, CN, C_1 - C_4 alkyl, hoặc halo C_1 - C_4 alkyl;

Z là $-O-$, hoặc $-NH-(CH_2)_n-$, trong đó n là 0, 1, hoặc 2;

R^5 là heterocyclyl một hoặc hai vòng, tùy ý được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, $-OH$, halo, oxo, và $-CO_2H$; hoặc

R^5 là aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ halo, halo C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyl, và $-SO_2NH_2$; hoặc

R^5 là C_3 - C_6 cycloalkyl tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-OH$; hoặc

R^5 là C_2 - C_6 alkyl được thế bởi 1 hoặc nhiều nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ $-OH$, C_1 - C_4 alkoxy, halo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4alkyl)$, và $-N(C_1-C_4alkyl)_2$.

Định nghĩa

Nhằm mục đích giải thích cho bản mô tả này, các định nghĩa sau đây được áp dụng trừ khi có chỉ dẫn khác và bất cứ khi nào thích hợp, thuật ngữ ở dạng số ít cũng bao gồm nghĩa số nhiều và ngược lại.

Cần lưu ý rằng như được sử dụng ở đây và trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít, và các thuật ngữ tương tự, được sử dụng trong bối cảnh của sáng chế (cụ thể là trong bối cảnh của các điểm yêu cầu bảo hộ) là nhằm để bao gồm cả dạng số ít và dạng số nhiều trừ khi bối cảnh nêu rõ khác đi, hoặc thể hiện rõ ràng khác đi bởi bối cảnh. Do đó, ví dụ, việc đề cập đến "hợp chất" bao gồm việc đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất; và v.v.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " C_2 - C_6 alkyl" là để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ chứa các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa sự chứa no, có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, và mà được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. " C_2 - C_6 alkyl" như được xác định ở đây, tùy ý được thể bởi 1 hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là bởi từ 1 đến 13 nhóm thế, tốt hơn nữa là bởi từ 1 đến 8 nhóm thế. Tốt hơn nữa là, tới 7 nhóm thế. Thuật ngữ " C_1 - C_4 alkyl" cần được hiểu theo đó. Các ví dụ về C_2 - C_6 alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ethyl, *n*-propyl, 1-metyletyl (*iso*-propyl), *n*-butyl, *n*-pentyl và 1,1-dimetyletyl (*t*-butyl).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halo C_1 - C_4 alkyl" hoặc "halogen C_1 - C_4 alkyl" là để chỉ gốc C_1 - C_4 alkyl, như được xác định ở trên, được thế bởi một hoặc nhiều gốc halo, như được xác định ở trên. Ví dụ về halogen C_1 - C_4 alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,3-dibromopropan-2-yl, 3-bromo-2-flopropyl và 1,4,4-triflobutan-2-yl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " C_1 - C_4 alkoxy" để chỉ gốc có công thức -OR_a trong đó R_a là gốc C_1 - C_4 alkyl như được xác định chung ở trên. Ví dụ về " C_1 - C_4 alkoxy" bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, và isobutoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hydroxy C_1 - C_4 alkyl" để chỉ gốc C_1 - C_4 alkyl trong đó một trong số các nguyên tử hydro của gốc C_1 - C_4 alkyl được thế bởi OH. Ví dụ về hydroxy C_1 - C_4 alkyl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hydroxy-metyl, 2-hydroxy-ethyl, 2-hydroxy-propyl, 3-hydroxy-propyl và 4-hydroxy-butyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" là để chỉ brom, clo, flo, hoặc iot.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroxyclyl" hoặc "heteroxyclic" là để chỉ gốc vòng một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng không thơm 5 hoặc 6 cạnh ổn định; mà có từ 3 đến 24, tốt hơn là từ 4 đến 16, tốt nhất là từ 5 đến 10 nguyên tử vòng; trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là từ một đến bốn, cụ thể là một hoặc hai nguyên tử vòng là dị nguyên tử được lựa chọn từ, ví dụ như, oxi, lưu huỳnh, và nitơ (các nguyên tử vòng còn lại do đó là cacbon). Thuật ngữ heteroxyclyl không bao gồm heteroaryl. Nhóm dị vòng có thể được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua dị nguyên tử, được lựa chọn từ, ví dụ như, oxi, lưu huỳnh, nitơ, hoặc nguyên tử cacbon. Heteroxyclyl có thể bao gồm, ví dụ như, các vòng được dung hợp hoặc được tạo cầu, cũng như các vòng spiroxyclic. Ví dụ, thuật ngữ "heteroxyclyl" có thể là để chỉ vòng một vòng 5-7 chứa 1, 2, hoặc 3 dị nguyên tử, được lựa chọn từ oxi, nitơ và lưu huỳnh. Các ví dụ về heteroxyclyl một vòng bao gồm dihydrofuranyl, dioxolanyl, dioxanyl, dithianyl, piperazinyl, pyrrolidin, dihydropyranyl, oxathiolanyl, dithiolan, oxathianyl, thiomorpholino, oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, oxepanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, oxapinyl, oxazepanyl, oxathianyl, thiepanyl, azepanyl, dioxepanyl, và diazepanyl. Tốt hơn là, heteroxyclyl một vòng là morpholino, pyrrolidin hoặc piperidinyl. Các ví dụ về heteroxyclyl hai vòng bao gồm, ví dụ như, azabixcyclooctanyl, hoặc octahydroindoliziny. Theo sáng chế, thuật ngữ "heteroxyclyl" được thể bởi nhóm thế "OH" cũng bao gồm "heteroxyclyl" trong đó dị nguyên tử, ví dụ N hoặc S, được oxi hóa, để thu được, ví dụ như, heteroxyclyl N-oxit, heteroxyclyl S-oxit, hoặc heteroxyclyl S-dioxit. Các ví dụ về heteroxyclyl N-oxit, bao gồm, piperidinyl-N-oxit, 1-metylpyrrolidin 1-oxit. Các ví dụ về heteroxyclyl S-oxit hoặc heteroxyclyl S-dioxit, bao gồm, tetrahydro-2H-thiopyran-1-oxit, tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxit, và tetrahydrothiophen-1-oxit.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" là để chỉ gốc vòng một vòng thơm 5 hoặc 6 cạnh, mà bao gồm 1, 2, 3 hoặc 4 dị nguyên tử riêng biệt được lựa chọn từ nitơ, oxi và lưu huỳnh. Gốc heteroaryl có thể được liên kết qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Các ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn

ở, furyl, pyrrolyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidyl hoặc pyridyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " C_3 - C_6 xycloalkyl" để chỉ gốc hydrocacbon no, ổn định, một vòng, hai vòng hoặc ba vòng chỉ gồm nguyên tử cacbon và hydro, có từ ba đến mười nguyên tử cacbon. Thuật ngữ xycloalkyl hai vòng cũng bao gồm xycloalkyl hai vòng spiro. Các ví dụ về C_3 - C_6 xycloalkyl một vòng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Các ví dụ của C_3 - C_{10} xycloalkyl hai vòng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, bixyclo[1.1.1]pentan.

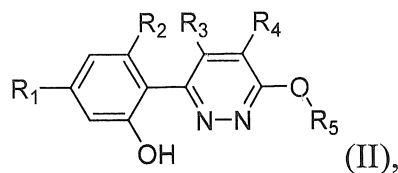
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "aryl" để chỉ nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon trong phần vòng. Thông thường, aryl là aryl một vòng, hai vòng hoặc ba vòng có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon. Theo phương án được ưu tiên, aryl là phenyl.

Trừ khi được nêu rõ khác đi, thuật ngữ "các hợp chất theo sáng chế" là để chỉ các hợp chất có công thức (I), và công thức con của nó (chẳng hạn như các hợp chất có công thức (II), các hợp chất có công thức (III) hoặc các hợp chất có công thức (III-A), như được mô tả ở đây), và các muối của chúng, cũng như tất cả các chất đồng phân lập thể (bao gồm các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh), các chất đồng phân quay, các chất hỗn biến và các hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm các nhóm thế deuteri). Thuật ngữ "các hợp chất theo sáng chế" hoặc "hợp chất theo sáng chế" để chỉ hợp chất như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đề cập dưới đây.

Các phương án khác nhau của sáng chế được mô tả ở đây, cần hiểu là các dấu hiệu được xác định trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu xác định khác để tạo ra các phương án khác nữa của sáng chế.

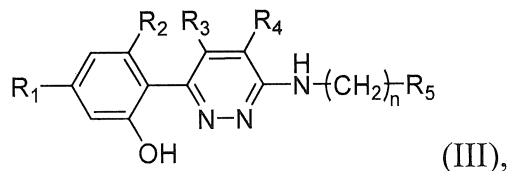
Theo phương án 1, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả trên đây.

Theo phương án 2, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án 1, có công thức (II):



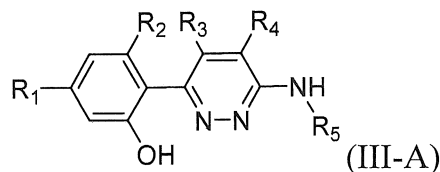
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 như được xác định trong phương án 1.

Trong phương án 3, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án 1, có công thức (III):



trong đó n là 0, 1, hoặc 2; và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 như được xác định trong phương án 1.

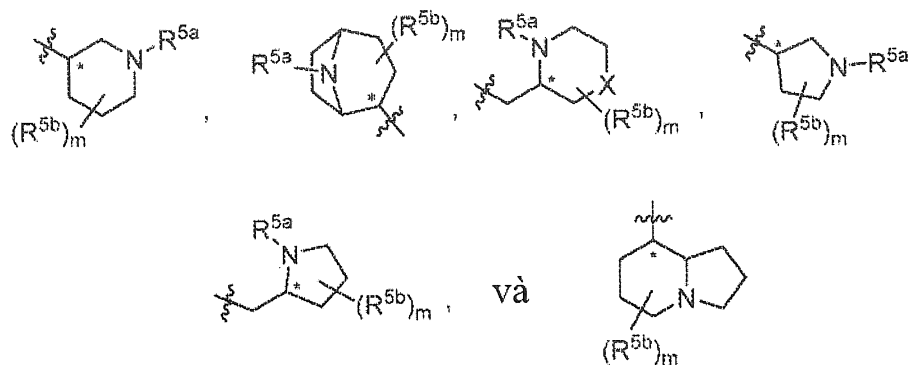
Trong phương án 3a, và theo phương án 3, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III), hoặc muối được dụng của chúng, có công thức (III-A):



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 như được xác định trong phương án 1.

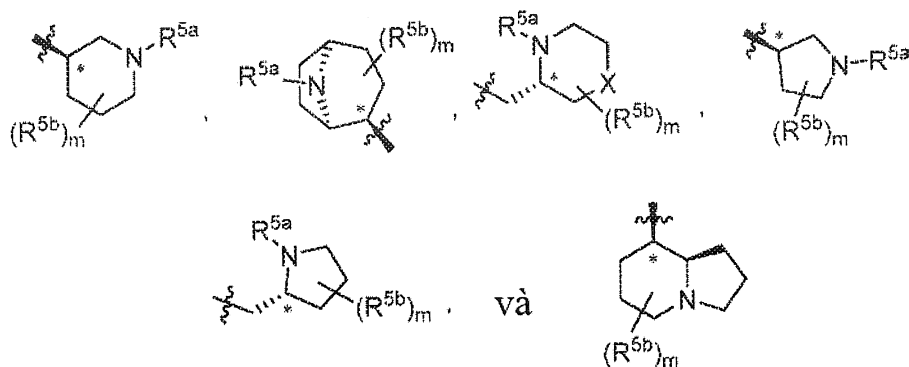
Trong phương án 4, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án 1, 2, 3, hoặc 3a, trong đó R^5 là heterocyclyl một hoặc hai vòng, tùy ý được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, -OH, halo, oxo, và -CO₂H.

Trong phương án 5, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án 4, trong đó R^5 được lựa chọn từ dưới đây:



trong đó R^{5a} một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, và H; và R^{5b} một cách độc lập được lựa chọn từ -OH, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, H, halo, oxo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-CO_2H$; X là O hoặc CH_2 ; và m là 0, hoặc 1.

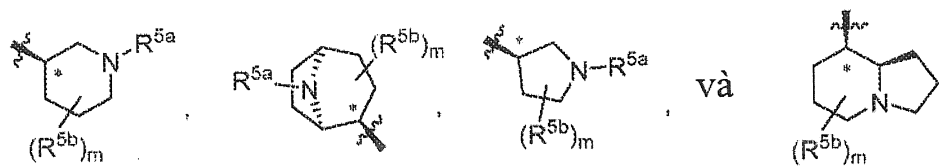
Trong phương án 5a, và theo phương án 5, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 được lựa chọn từ dưới đây:



trong đó R^{5a} một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, và H; và R^{5b} một cách độc lập được lựa chọn từ -OH, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, H, halo, oxo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-CO_2H$; X là O hoặc CH_2 ; và m là 0, hoặc 1.

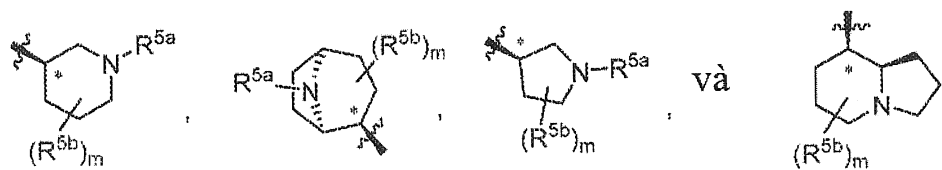
Trong phương án 5b, và theo phương án 5, và 5b, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 như được mô tả ở đây và đồng phân lập thể tại cacbon được đánh dấu "*" là (R) hoặc (S). Tốt hơn là, khi Z là $-NH-(CH_2)_n-$ với $n = 1$ hoặc 2, đồng phân lập thể tại cacbon được đánh dấu "*" là (S). Tốt hơn là, Z là $-O-$ hoặc $-NH-(CH_2)_n-$ với $n = 0$, đồng phân lập thể tại cacbon được đánh dấu "*" là (R).

Trong phương án 5c, và theo phương án 5, 5a, và 5b, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 tốt hơn là được lựa chọn từ cấu trúc sau đây:



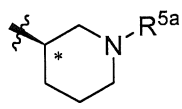
trong đó R^{5a} một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, và H; và R^{5b} một cách độc lập được lựa chọn từ -OH, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, H, halo, oxo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-CO_2H$; và m là 0, hoặc 1.

Trong phương án 5d, và theo các phương án 5, 5a, 5b, và 5c, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 tốt hơn là được lựa chọn từ cấu trúc sau đây:



trong đó R^{5a} một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, và H; và R^{5b} một cách độc lập được lựa chọn từ -OH, C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, H, halo, oxo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-CO_2H$; và m là 0, hoặc 1.

Trong phương án 5e, và theo các phương án 5, 5a, 5b, 5c, và 5d, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 tốt hơn là cấu trúc sau đây:

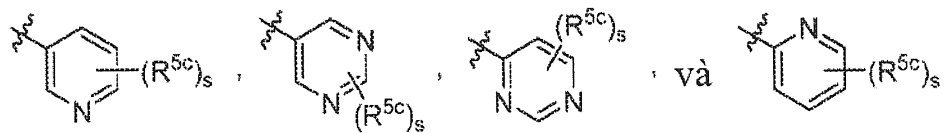


trong đó R^{5a} một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, và H.

Trong phương án 6, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo các phương án 1, 2, 3 hoặc 3a, trong đó R^5 là aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bởi 1

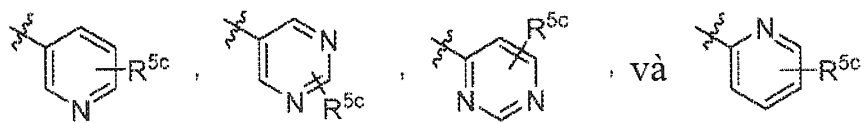
đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ halo, haloC₁-C₄alkyl, C₁-C₄alkyl, và -SO₂NH₂.

Trong phương án 6a, và theo phương án 6, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R⁵ tốt hơn là được lựa chọn từ cấu trúc sau đây:



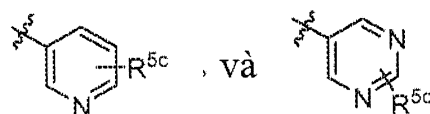
trong đó R^{5c} một cách độc lập được lựa chọn từ H, C₁-C₄alkyl, và -SO₂NH₂; và s là 0, 1 hoặc 2.

Trong phương án 6b, và theo phương án 6, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R⁵ tốt hơn là được lựa chọn từ cấu trúc sau đây:



trong đó R^{5c} một cách độc lập được lựa chọn từ H, C₁-C₄alkyl, và -SO₂NH₂.

Trong phương án 6c, và theo các phương án 6, và 6b, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R⁵ tốt hơn là được lựa chọn từ cấu trúc sau đây:



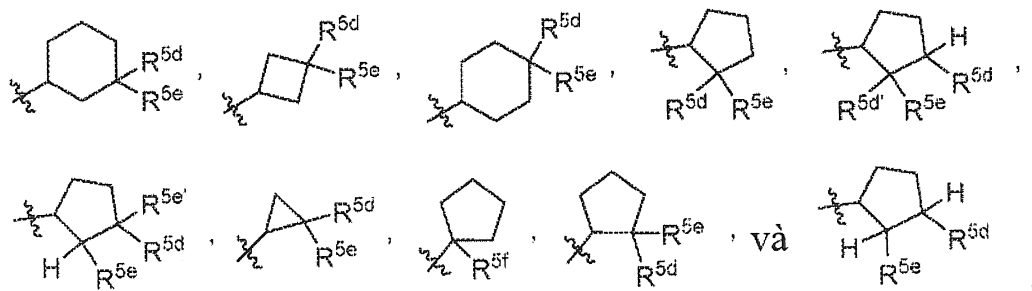
trong đó R^{5c} một cách độc lập được lựa chọn từ H, và C₁-C₄alkyl.

Trong phương án 7, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án 1, 2, 3 hoặc 3a, trong đó R⁵ là C₃-C₆xycloalkyl tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C₁-C₄alkyl, halo, haloC₁-C₄alkyl, và -OH.

Trong phương án 7a, và theo phương án 7, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng

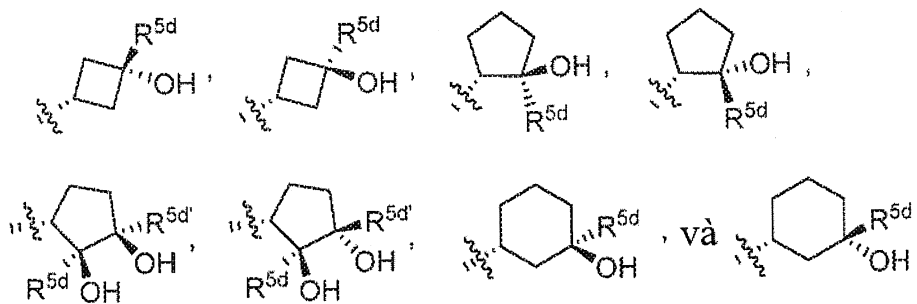
của chúng, trong đó R^5 tốt hơn là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-OH$.

Trong phương án 7b, và theo phương án 7, và 7a, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 tốt hơn là được lựa chọn từ cấu trúc sau đây:



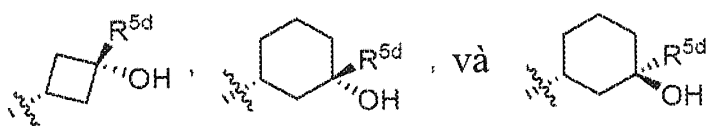
trong đó R^{5e} , $R^{5e'}$, R^{5d} , $R^{5d'}$ và R^{5f} một cách độc lập được lựa chọn từ H, C_1 - C_4 alkyl, halo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-OH$.

Trong phương án 7c, và theo phương án 7, 7a và 7b, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 tốt hơn là được lựa chọn từ cấu trúc sau đây:



trong đó R^{5d} , và $R^{5d'}$ một cách độc lập được lựa chọn từ H, halo, halo C_1 - C_4 alkyl, và C_1 - C_4 alkyl.

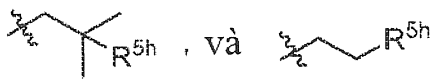
Trong phương án 7d, và theo phương án 7, 7a, 7b và 7c, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 tốt hơn là được lựa chọn từ cấu trúc sau đây:



trong đó R^{5d} , và $R^{5d'}$ một cách độc lập được lựa chọn từ H, halo, haloC₁-C₄alkyl, và C₁-C₄alkyl.

Trong phương án 8, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo các phương án 1, 2, hoặc 3, trong đó R^5 là C₂-C₆alkyl được thế bởi 1 hoặc nhiều nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ -OH, C₁-C₄alkoxy, halo, -NH₂, -NH(C₁-C₄alkyl), và -N(C₁-C₄alkyl)₂.

Trong phương án 8a, và theo phương án 8, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 tốt hơn là được lựa chọn từ các cấu trúc sau đây:



trong đó R^{5h} được lựa chọn từ -NH₂, -OH, -NH(C₁-C₄alkyl), và -N(C₁-C₄alkyl)₂.

Trong phương án 9, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 5a-5e, 6, 6a-6c, 7, 7a-7d, 8, và 8a, trong đó ít nhất một trong số R^2 và R^3 là H.

Trong phương án 9a, và theo phương án 9, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là halo, C₁-C₄alkyl, hoặc haloC₁-C₄alkyl; và R^3 là H.

Trong phương án 9b, và theo phương án 9, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^2 là H; và R^3 là CN, C₁-C₄alkyl, hoặc haloC₁-C₄alkyl.

Trong phương án 10, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo các phương án từ 1 đến 9, trong đó R^1 là -OCF₃, hoặc -CF₃.

Trong phương án 10a, và theo phương án 10, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là CF₃.

Trong phương án 11, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án 1, trong đó hợp chất được lựa chọn từ:

2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

(S)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-((3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((1R,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((1R,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(4-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(S)-2-(4-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-2-(4-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

3-metyl-2-(5-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(S)-3-metyl-2-(5-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl) phenol;

(R)-3-methyl-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl) phenol;

2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

(S)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

2-(6-((1-Isopropylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

(R)-2-(6-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

(S)-2-(6-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

2-(6-((5,5-diflopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(triflomethyl)propyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

3-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl) pyridazin-4-carbonitril;

(S)-3-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl) pyridazin-4-carbonitril;

(R)-3-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl) pyridazin-4-carbonitril;

3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((pyrrolidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((pyrrolidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((pyrrolidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((2-(dimethylamino)-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpyrrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((1-methylpyrrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;(S)-3-methyl-2-(6-((1-methylpyrrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-(((4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-(((4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((2-hydroxycyclopentyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(cis)-2-(6-((2-hydroxycyclopentyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(trans)-2-(6-((2-hydroxycyclopentyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3,5-dichloro-2-(6-((2-hydroxyethyl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((2-hydroxyethyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3,5-dichloro-2-(6-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

3-methyl-2-(6-((pyridin-2-yl methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((2-Amino-2-methylpropyl) amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-((cis-3-hydroxycyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-((3-hydroxycyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-((trans-3-hydroxycyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-(((2-methylpyridin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

5-chloro-2-(6-(((2-methylpyridin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((1-methyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((1-methyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-((2-hydroxyethyl) amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

5-chloro-3-fluoro-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

(S)-5-chloro-3-fluoro-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-chloro-3-fluoro-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

muối 5-clo-3-flo-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 muối (S)-5-clo-3-flo-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 muối (R)-5-clo-3-flo-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3,5-bis(triflometyl)phenol;
 (S)-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3,5-bis(triflometyl)phenol;
 (R)-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3,5-bis(triflometyl)phenol;
 2-(4,5-dimetyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo
 metyl)phenol;
 2-(4,5-dimetyl-6-(((S)-1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo
 metyl)phenol;
 2-(4,5-dimetyl-6-(((R)-1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo
 metyl)phenol;
 muối 2-(4,5-dimetyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo
 metyl)phenol TFA;
 muối 2-(4,5-dimetyl-6-(((S)-1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-
 (triflo metyl)phenol TFA;
 muối 2-(4,5-dimetyl-6-(((R)-1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-
 (triflo metyl)phenol TFA;
 5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-
 cacboxylic axit;
 3-metyl-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (S)-3-metyl-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (R)-3-metyl-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3-metyl-2-(6-(pyrimidin-5-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3,5-diclo-2-(6-(xyclopropylamino)pyridazin-3-yl)phenol;
 3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
 (S)-3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
muôi 3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA;
muôi (S)-3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA;
muôi (R)-3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA;
3-metyl-2-(6-(pyridin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
3,5-dimetyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
(S)-3,5-dimetyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
(R)-3,5-dimetyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
2-(4,5-dimetyl-6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
(S)-2-(4,5-dimetyl-6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
(R)-2-(4,5-dimetyl-6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
3-clo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
(S)-3-clo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
(R)-3-clo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
5-metyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;
(S)-5-metyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;
(R)-5-metyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;
5-clo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometyl)phenol;
(S)-5-clo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometyl)phenol;
(R)-5-clo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometyl)phenol;
2-(6-((1,3-dimetyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;
muôi 2-(6-((1,3-dimetyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol TFA;

2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(S)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

- 2-(6-(((1R,3S)-3-hydroxyxyclo hexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;
- 2-(6-(((1R,3R)-3-hydroxyxyclo hexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;
- 3-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-metyl piperidin-2-on;
- (S)-3-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-metyl piperidin-2-on;
- (R)-3-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-metyl piperidin-2-on;
- 2-(6-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;
- (S)-2-(6-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol;
- (R)-2-(6-((2-flo-3-hydroxy-3-metylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol;
- 5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-on;
- (S)-5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-on;
- (R)-5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-on;
- 3-metyl-5-(triflometyl)-2-(6-((6-(triflometyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
- 3-metyl-2-(6-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
- (S)-3-metyl-2-(6-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
- (R)-3-metyl-2-(6-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)xyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)xyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)xyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

5-chloro-2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)phenol;

5-chloro-2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)phenol; 5-chloro-2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)phenol;

5-chloro-2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

(S)-5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

(S)-5-clo-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-clo-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl) phenol;

3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-(((2S,4S)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;

2-(6-(((2R,4S)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;

2-(6-(((2R,4R)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;

2-(6-(((2S,4R)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-(((4-methylmorpholin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-(((4-methylmorpholin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

(rac)-3-methyl-2-(6-(((4-methylmorpholin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

muối 3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol HCl;

muối (R)-3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol HCl;

muối (S)-3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol HCl;

2-(6-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl) phenol;

2-(6-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethoxy) phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethoxy)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethoxy)phenol;

2-(4-methyl-6-((1-methyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethoxy)phenol;

(S)-2-(4-methyl-6-((1-methyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethoxy)phenol;

(R)-2-(4-methyl-6-((1-methyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethoxy)phenol;

3-methyl-2-(6-((octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((8R,8aR)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((8R,8aS)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((8S,8aR)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((8S,8aS)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2R,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2S,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2S,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2R,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2R,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2S,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2S,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2R,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,2S,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,2R,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

- 2-(6-(((1S,2R,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
- 2-(6-(((1S,2S,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
- 2-(6-((6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
- 2-(6-(((3R,6R)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
- 2-(6-(((3S,6R)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
- 2-(6-(((3R,6S)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
- 2-(6-(((3S,6S)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
- (S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol;
- 3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol;
- (R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol;
- 3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;
- (1S,2S,3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;
- (1S,2R,3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;
- (1S,2S,3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;

(1S,2R,3S)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;

(1R,2R,3S)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;

(1R,2S,3S)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;

(1R,2R,3R)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;

(1R,2S,3R)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;

(S)-2-(6-(((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-(((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol; 3-methyl-2-(6-(((2S,3S)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2R,3S)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2S,3R)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2R,3R)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((R)-1-((S)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((S)-1-((R)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((S)-1-((S)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((R)-1-((R)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5R)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5S)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5R)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5S)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5R)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5R)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;

2-(6-(((3R,5R)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;

2-(6-(((3S,5S)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;

2-(6-(((3R,5S)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;

2-(6-((5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5R)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5S)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5R)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(((3R, 5S)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol;

(3S,5S)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-3-ol;

(3R,5S)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-3-ol;

(3R,5R)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-3-ol;

(3S,5R)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-3-ol;

2-(6-(((1-hydroxyxyclopentyl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-2-on;

3-methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)-phenol;

(S)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)-phenol;

(R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)-phenol;

3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-on;

(S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-on;

(R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-on;

4-(2-((6-(2-hydroxy-4,6-dimethylphenyl)pyridazin-3-yl)amino)ethyl)benzenesulfonamid;

3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxit;

(3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxit;

(3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxit;

muối 3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxit TFA;

muối (3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxit TFA;

muối (3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxit TFA;

hoặc muối được dùng của chúng.

Trong phương án 11a, và theo phương án 11, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án 1, trong đó hợp chất tốt hơn là được lựa chọn từ :

(R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-(((1R,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

(R)-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl) phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-((1-Isopropylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

(S)-2-(6-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-((5,5-diflopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-(triflometyl)propyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-3-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl) pyridazin-4-cacbonitril;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((pyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl) amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((2-(dimethylamino)-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methyl pyrrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((1-methyl pyrrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(2-hydroxy-2-methyl propoxy)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-(((4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl) phenol;

(R)-2-(6-(((4,4-difluoropyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl) phenol;

(trans)-2-(6-((2-hydroxycyclopentyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3,5-dichloro-2-(6-((2-hydroxyethyl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((2-hydroxyethyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3,5-dichloro-2-(6-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

3-methyl-2-(6-((pyridin-2-yl methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((2-Amino-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-((cis-3-hydroxy cyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-chloro-2-(6-((trans-3-hydroxy cyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-clo-2-(6-(((2-methylpyridin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 5-clo-2-(6-(((2-methylpyridin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometyl)phenol;
 (S)-3-methyl-2-(6-((1-methyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3-clo-2-(6-((2-hydroxyethyl) amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 muối (R)-5-clo-3-flo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 (R)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3,5-bis(triflometyl)phenol;
 muối 2-(4,5-dimethyl-6-(((R)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol TFA;
 5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-carboxylic acid;
 (R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3-methyl-2-(6-(pyrimidin-5-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3,5-diclo-2-(6-(cyclopropylamino)pyridazin-3-yl)phenol;
 muối (R)-3,5-diclo-2-(6-((1-methyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 3-methyl-2-(6-(pyridin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (R)-3,5-dimethyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
 (R)-2-(4,5-dimethyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (R)-3-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (R)-5-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;
 (R)-5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometyl)phenol;
 muối 2-(6-((1,3-dimethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol TFA;
 (R)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-one;

(R)-2-(6-((2-fluoro-3-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-one;

3-methyl-5-(trifluoromethyl)-2-(6-((6-(trifluoromethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)xyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

5-clo-2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-clo-2-(4-metyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol;

(R)-3-metyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((2S,4S)-4-flopyrolidin-2-yl)metyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo methyl)phenol;

2-(6-(((2S,4R)-4-flopyrolidin-2-yl)metyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo methyl)phenol;

(rac)-3-metyl-2-(6-(((4-metylmorpholin-3-yl)metyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl) phenol;

muối (S)-3-metyl-2-(6-((3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflo methyl)phenol HCl;

2-(6-((1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy) phenol;

(R)-2-(4-metyl-6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenol;

3-metyl-2-(6-(((8R,8aR)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl) phenol;

3-methyl-2-(6-(((8S,8aS)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2R,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2R,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,2S,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,6R)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,6S)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol;

(R)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol;

(1S,2R,3S)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;

(1R,2S,3R)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)cyclopentan-1,2-diol;

(S)-2-(6-((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2S,3S)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2R,3R)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((R)-1-((S)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((R)-1-((R)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5R)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5S)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5R)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5R)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5S)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5R)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5S)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(3S,5R)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol;

2-(6-(((1-hydroxycyclopentyl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-2-one;

(R)-3-methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-one;

4-(2-((6-(2-hydroxy-4,6-dimethylphenyl)pyridazin-3-yl)amino)ethyl)benzenesulfonamide;

muối (3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxide TFA;

hoặc muối được dùng của chúng.

Trong phương án 11b, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án 1, trong đó hợp chất là 3-methyl-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là (S)-3-methyl-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong ví dụ ưu tiên, hợp chất là (R)-3-methyl-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng.

Trong phương án 11c, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án 1, trong đó hợp chất là 2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là (S)-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong ví dụ ưu tiên, hợp chất là (R)-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng.

Trong phương án 11d, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án 1, trong đó hợp chất là 2-(6-((1-

ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là (S)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong ví dụ ưu tiên, hợp chất là (R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng.

Trong phương án 11e, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án 1, trong đó hợp chất là 2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl) phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là 2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl) phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong ví dụ ưu tiên, hợp chất là 2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo metyl) phenol, hoặc muối được dùng của chúng.

Trong phương án 11f, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án 1, trong đó hợp chất là 2-(6-((3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là 2-(6-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là 2-(6-(((1R,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là 2-(6-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong ví dụ ưu tiên, hợp chất là 2-(6-(((1R,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng.

Trong phương án 11g, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án 1, trong đó hợp chất là 5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là (3R,5S)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dùng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là (3R,5R)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-

(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dụng của chúng. Trong một ví dụ, hợp chất là (3S,5S)-5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dụng của chúng. Trong ví dụ ưu tiên, hợp chất là (3S,5R)-5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dụng của chúng.

Trong phương án 12, sáng chế đề cập đến được phẩm bao gồm lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g, và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Trong phương án 13, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp bao gồm lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g, và một hoặc nhiều chất trị liệu.

Trong phương án 14, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp bao gồm lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) hoặc (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án 13, trong đó một hoặc nhiều chất trị liệu được chọn độc lập từ các chất chủ vận thụ thể farnesoid X (FXR); chất chống nhiễm mỡ; chất chống xơ hóa; chất ức chế JAK; chất ức chế điểm kiểm soát bao gồm chất ức chế kháng PD1, chất ức chế kháng LAG-3, chất ức chế kháng TIM-3, hoặc chất ức chế kháng PDL1; hóa trị, xạ trị và thủ thuật phẫu thuật; liệu pháp làm hạ urat; các chất đồng hóa và liệu pháp tái sinh sụn; sự phong bế IL-17; chất ức chế bổ sung; chất ức chế tyrosin Kinaza Bruton (chất ức chế BTK); chất ức chế thụ thể giống Toll (chất ức chế TLR7/8); liệu pháp CAR-T; chất chống tăng huyết áp; chất làm hạ cholesterol; chất ức chế leukotrien A4 hydrolaza (LTAH4); chất ức chế SGLT2; chất chủ vận β 2; chất kháng viêm; được chất kháng viêm không steroid ("NSAID"); được chất axit axetylsalixylic (ASA) bao gồm aspirin; paracetamol; điều trị liệu pháp tái tạo; điều trị chứng xơ nang; hoặc điều trị xơ vữa động mạch.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính inflammasom NLRP3 ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các

công thức (I), (II), (III) hoặc (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 5a-5e, 6, 6a-6c, 7, 7a-7d, 8, 8a, 9, 9a-9b, 10, 10a, 11, 11a-11g, 12, 13, và 14.

Trong phương án 15, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g, hoặc chế phẩm kết hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 13 đến 14, để sử dụng làm thuốc. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g, để sử dụng làm thuốc. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g, để sử dụng làm thuốc để ức chế con đường NLRP3. Theo phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm kết hợp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 13 đến 14, để sử dụng làm thuốc.

Trong phương án 16, sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đó việc truyền tín hiệu NLRP3 góp phần gây ra bệnh lý, và/hoặc triệu chứng, và/hoặc sự tiến triển, của bệnh hoặc rối loạn đã nêu.

Trong phương án 17, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đó sự truyền tín hiệu NLRP3 góp phần gây ra bệnh lý, và/hoặc triệu chứng, và/hoặc sự tiến triển, của bệnh hoặc rối loạn đã nêu, bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g.

Theo phương án 18, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g, để sử dụng theo phương án 16, hoặc cho phương pháp điều trị theo phương án 17, trong đó bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự

miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Trong khía cạnh cụ thể của phương án 16, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó bệnh hoặc rối loạn tốt hơn là được chọn từ hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo

phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn được lựa chọn từ bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vồng mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thấm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Trong khía cạnh cụ thể của phương án 18, sáng chế đề cập đến hợp chất theo công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, trong đó bệnh hoặc rối loạn tốt hơn là được lựa chọn từ hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vồng mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong phương án 19, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính inflammasom NLRP3 ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính inflammasom NLRP3 ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dùng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 5a-5e, 6, 6a-6c, 7, 7a-7d, 8, 8a, 9, 9a-9b, 10, 10a, 11, 11a-11g, 12, 13, và 14.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được lựa chọn từ bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp cấp tính hoặc mạn tính, bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput (diabetic, bệnh thận) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương), trong đó phương pháp bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong

số các công thức (I), (II), (III) và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 5a-5e, 6, 6a-6c, 7, 7a-7d, 8, 8a, 9, 9a-9b, 10, 10a, 11, 11a-11g, 12, 13, và 14. Cụ thể là, bệnh hoặc rối loạn tốt hơn là được lựa chọn từ hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mô hôi mũ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Tùy thuộc vào việc lựa chọn nguyên liệu bắt đầu và quy trình, hợp chất có thể có mặt ở dạng một trong số các đồng phân lập thể có thể có hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ như dưới dạng đồng phân quang học tinh khiết, hoặc dưới dạng hỗn hợp đồng phân lập thể, chẳng hạn như hỗn hợp chất triệt quang và chất đồng phân không đối quang, tùy thuộc vào số lượng của nguyên tử cacbon bất đối xứng. Sáng chế là nhằm bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể như vậy, bao gồm các hỗn hợp triệt quang, các hỗn hợp đồng phân không đối quang, và các dạng tinh khiết quang học. Tùy chọn các chất đồng phân lập thể (R)- và (S)- hoạt động có thể được điều chế sử dụng các synthon bất đối xứng hoặc các chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được phân giải sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế, nhóm thế xycloalkyl có thể có cấu hình cis- hoặc trans-. Tất cả các dạng hử biến cũng được dự định là được bao gồm trong sáng chế. Sáng chế cũng bao gồm nguyên tử cacbon giả không đối xứng, được thể hiện ở đây là (r)- và (s)-, và bất biến đối với phản chiếu trong gương nhưng được đảo ngược bằng sự trao đổi hai thực thể bất kỳ, (PAC 1996, 68, 2193, Basic terminology of stereochemistry IUPAC recommendations 1996).

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "muối" hoặc "các muối" là để chỉ muối cộng axit hoặc cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. "Các muối" bao gồm cụ thể là "các muối được dụng". Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối mà giữ lại hiệu

quả và tính chất sinh học của hợp chất theo sáng chế và, thường là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ do sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc nhóm tương tự với chúng.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành với axit vô cơ và axit hữu cơ.

Các axit vô cơ từ đó các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ như, axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự.

Các axit hữu cơ từ đó các muối có thể được dẫn xuất bao gồm, ví dụ như, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự.

Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại nằm trong các cột từ I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo phương án cụ thể, muối được tạo dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, muối kali, muối natri, muối canxi và muối magie.

Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin mạch vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và bazơ tương tự. Các amin hữu cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, diethylamin, lysin, meglumin, piperazin và trometamin.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A) trong dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua / hydrobromua, bicarbonat / cacbonat, bisulfat / sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua / hydroclorua, clotheophyllonat, citrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hippurat, hydroiodua / iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat,

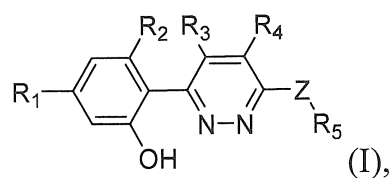
octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat / hydro phosphat / dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat, hoặc xinafoat.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A) trong dạng muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, đồng, isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, diethylamin, lysin, meglumin, piperazin hoặc trometamin.

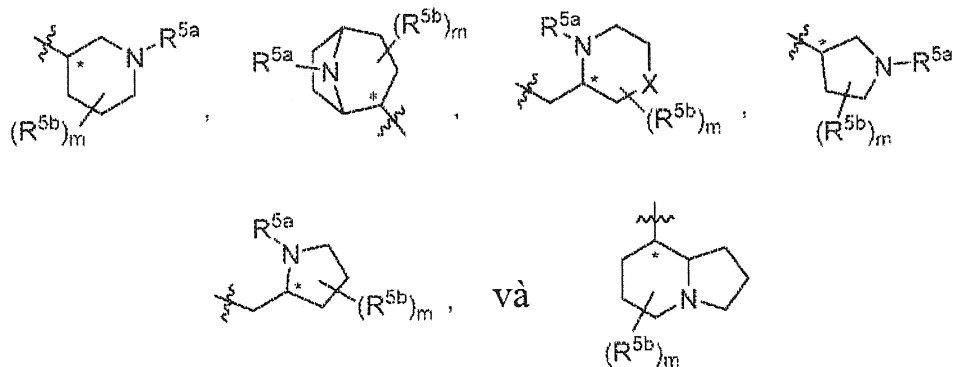
Công thức bất kỳ được nêu ở đây cũng nhằm thể hiện các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có các cấu trúc được thể hiện bởi các công thức được nêu ở đây ngoại trừ việc một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối được lựa chọn. Các đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ như, các đồng vị của hydro.

Ngoài ra, việc kết hợp của các đồng vị nhất định, cụ thể là đoteri (nghĩa là, ^2H hoặc D) có thể đem lại các lợi thế điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ như tăng về thời gian bán thải in vivo hoặc giảm các yêu cầu về liều lượng hoặc sự cải thiện về chỉ số điều trị hoặc khả năng dung nạp. Cần hiểu rằng đoteri trong ngữ cảnh này được coi là nhóm thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đoteri, có thể được xác định bởi nhân tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "nhân tố làm giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tỷ lệ giữa độ phong phú đồng vị và độ phong phú tự nhiên của đồng vị cụ thể. Nếu chất thế trong hợp chất theo sáng chế được biểu thị là đoteri, hợp chất này có nhân tố làm giàu đồng vị cho mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định là ít nhất 3500 (52,5% đoteri kết hợp ở mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định), ít nhất 4000 (60% đoteri kết hợp), ít nhất 4500 (67,5% đoteri kết hợp), ít nhất 5000 (75% đoteri kết hợp), ít nhất 5500 (82,5% đoteri kết hợp), ít nhất 6000 (90% đoteri kết hợp), ít nhất 6333,3 (95% đoteri kết hợp), ít nhất 6466,7 (97% đoteri kết hợp), ít nhất 6600 (99% đoteri kết hợp), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% đoteri kết hợp). Cần hiểu rằng thuật ngữ "nhân tố làm giàu đồng vị" có thể được áp dụng cho đồng vị bất kỳ theo cùng cách như được mô tả đối với đoteri.

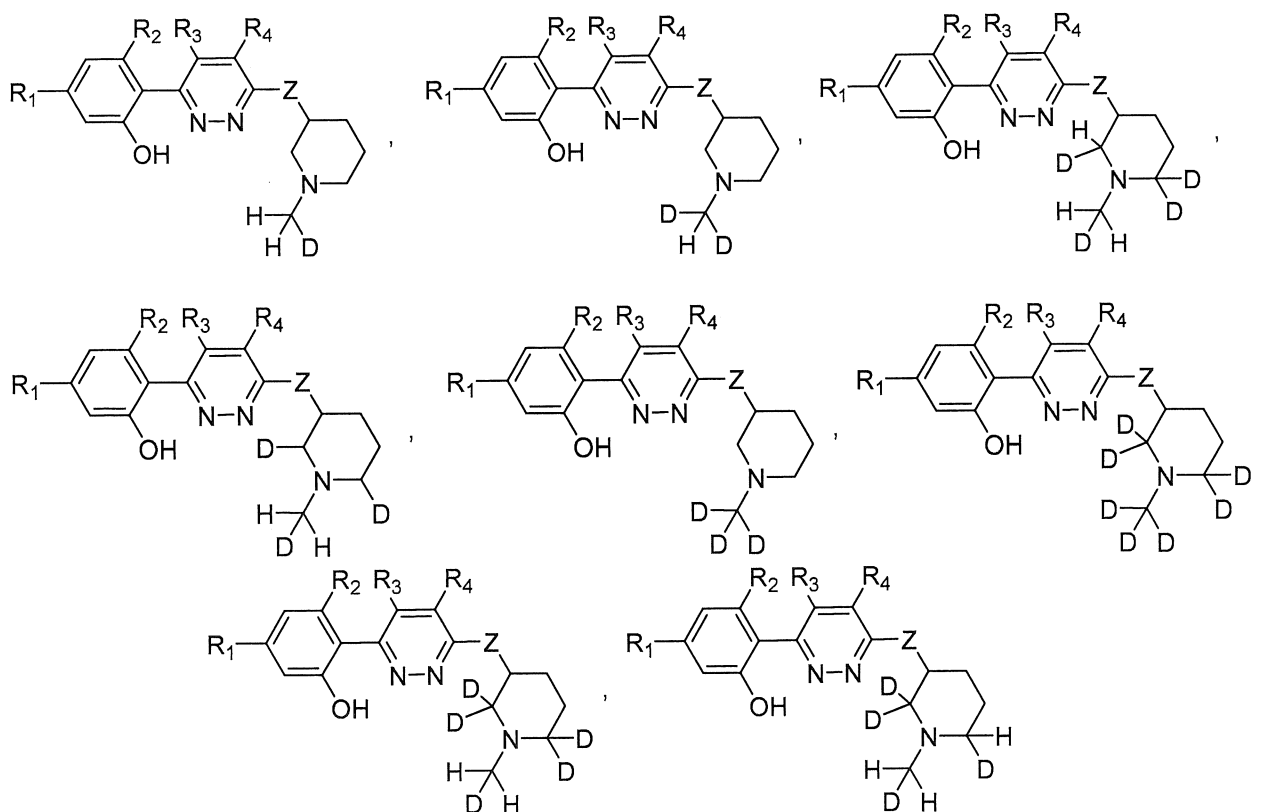
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I),



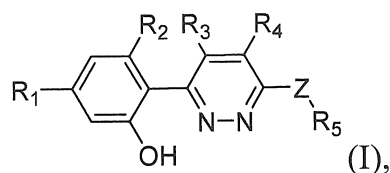
hoặc muối được dụng của chúng, như được xác định ở đây, trong đó R^5 được lựa chọn từ dưới đây:



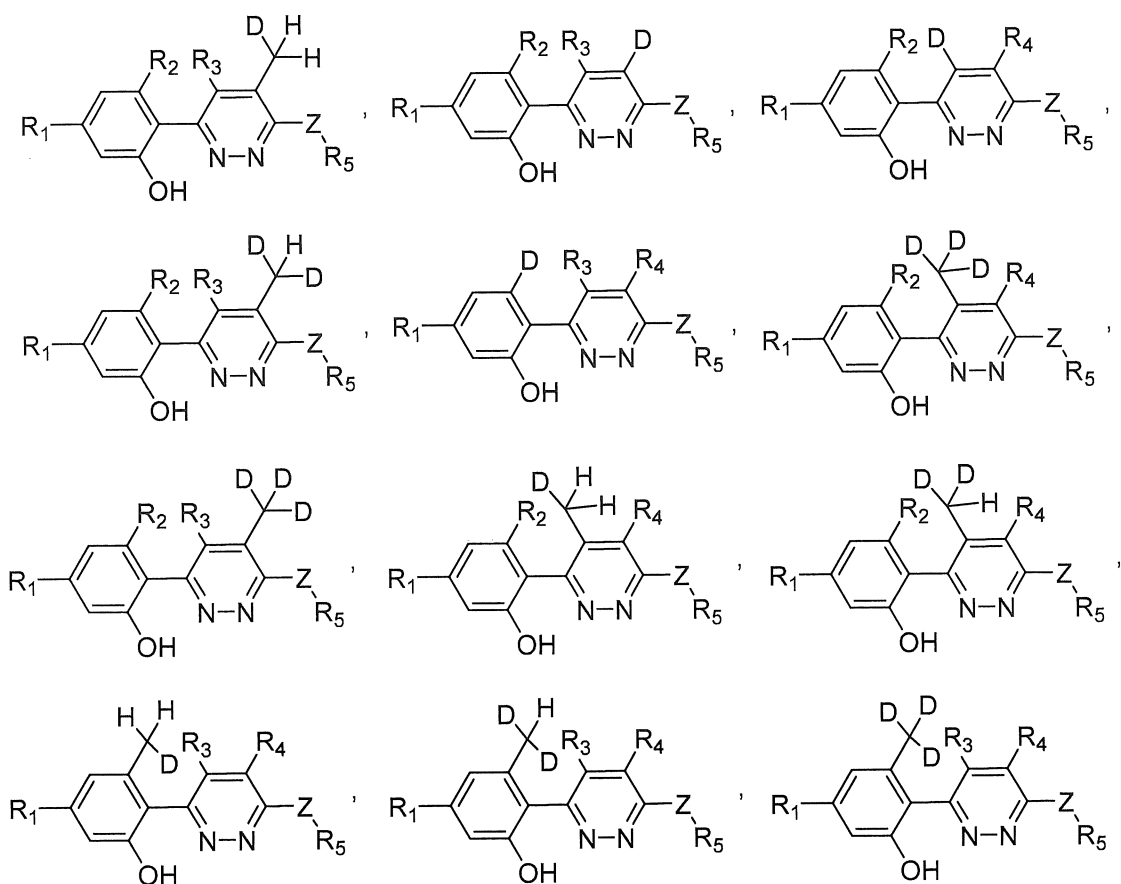
trong đó R^{5a} , R^{5b} , X và m như được xác định trong phương án 5, 5a-5e, và một hoặc nhiều nguyên tử hydro có mặt trong R^{5a} và/hoặc R^{5b} có thể được thế bởi nguyên tử đơteri (bao gồm R^{5a} hoặc R^{5b} là nguyên tử đơteri). Ví dụ, nhưng không bị giới hạn ở, đơteri có thể được kết hợp như sau:



Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I),



hoặc muối được dung của chúng, như được xác định ở đây, trong đó khi R^2 , R^3 , R^4 được lựa chọn từ H, C_1 - C_4 alkyl, hoặc halo C_1 - C_4 alkyl, một hoặc nhiều nguyên tử hydro có mặt trong các nhóm đã nêu có thể được thế bởi nguyên tử đơteri. Ví dụ, nhưng không bị giới hạn ở, đơteri có thể được kết hợp như sau:



Ví dụ khác về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iốt, như ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I tương ứng. Do đó, cần hiểu rằng sáng chế bao gồm hợp chất mà kết hợp một hoặc nhiều đồng vị bất kỳ trong số các đồng vị nêu trên, bao gồm ví dụ như, đồng vị phóng xạ, như ^3H và ^{14}C , hoặc hợp chất mà các đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, như ^2H và ^{13}C có mặt. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị như vậy là hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa (với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ như ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc tạo ảnh, chẳng hạn như chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt

lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân bố trên mô của dược chất và/hoặc cơ chất, hoặc trong điều trị phóng xạ của các bệnh nhân. Cụ thể là, ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể đặc biệt thích hợp cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong các ví dụ và các phần điều chế kèm theo sử dụng các chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp ở vị trí của chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đó.

Dược phẩm

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dược phẩm" là để chỉ hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, cùng với ít nhất một chất mang dược dụng, ở dạng thích hợp cho việc dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" là để chỉ hợp chất hữu dụng trong việc điều chế hoặc sử dụng của dược phẩm và bao gồm, ví dụ như, chất pha loãng, dung môi, môi trường phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất đẳng trương, chất đệm, chất nhũ hóa, chất trì hoãn hấp thụ, muối, chất ổn định thuốc, chất kết dính, tá dược, chất phân rã, chất bôi trơn, chất làm ướt, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất màu phù hợp, và sự kết hợp của chúng, như đã biết bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật (xem, ví dụ như, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị liệu" của hợp chất theo sáng chế là để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà sẽ tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y tế của đối tượng, ví dụ như, sự giảm hoặc sự ức chế của hoạt động enzym hoặc protein, hoặc cải thiện các triệu chứng, cải thiện các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn tiến trình bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v.. Trong một phương án không giới hạn, thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị liệu" là để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà, khi được dùng cho đối tượng, có hiệu quả để (1) ít nhất một phần giảm bớt, ức chế, ngăn chặn và / hoặc cải thiện tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) được trung gian bởi NLRP3, hoặc (ii)

được kết hợp với hoạt động NLRP3, hoặc (iii) được tạo đặc tính bởi hoạt động (thông thường hoặc bất thường) của NLRP3; hoặc (2) giảm hoặc ức chế hoạt tính của NLRP3; hoặc (3) giảm hoặc ức chế việc biểu hiện của NLRP3. Trong phương án không ưu tiên khác, thuật ngữ "lượng có hiệu quả trị liệu" của hợp chất theo sáng chế là để chỉ lượng mà khi được dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc vật chất sinh học không phải tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả trong việc ít nhất một phần giảm hoặc ức chế hoạt tính của NLRP3; hoặc ít nhất một phần giảm hoặc ức chế việc biểu hiện của NLRP3.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" là để chỉ các loài linh trưởng (ví dụ, con người, nam giới hoặc nữ giới), chó, thỏ, lợn guinea, lợn, chuột và chuột nhắt. Theo các phương án nhất định, đối tượng là động vật linh trưởng. Theo phương án khác nữa, đối tượng là người.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ức chế", "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" dùng để chỉ sự giảm đi hoặc sự kìm hãm của tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh nhất định, hoặc sự giảm đáng kể của hoạt tính cơ sở của hoạt tính hoặc quy trình sinh học. Cụ thể là, sự ức chế NLRP3 hoặc sự ức chế con đường inflammasom NLRP3 bao gồm việc giảm khả năng của NLRP3 hoặc con đường inflammasom NLRP3 gây ra việc sản xuất IL-1 beta và/hoặc IL-18. Điều này có thể đạt được nhờ các cơ chế, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bất hoạt, làm mất ổn định, và/hoặc thay thế việc phân phối của NLRP3.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "NLRP3" có nghĩa là bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit nucleic, polynucleotit, oligonucleotit, sợi polynucleotit có nghĩa và đối nghĩa, trình tự bổ sung, peptit, polypeptit, protein, phân tử NLRP, dạng tương đồng và/hoặc trực giao, chất đồng phân, tiền chất, thể đột biến, biến thể, dẫn xuất, biến thể ghép nối, alen, các loài khác nhau, và mảnh hoạt tính của chúng.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng để chỉ việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc làm ngừng sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất là một trong các triệu chứng lâm sàng của chúng); hoặc việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất là một tham số vật lý hoặc chất chỉ thị sinh học liên quan đến

bệnh hoặc rối loạn, bao gồm tham số vật lý hoặc chất chỉ thị sinh học mà có thể không nhận thấy rõ đối với bệnh nhân.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ngăn ngừa", "việc ngăn ngừa" hoặc "sự ngăn ngừa" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng để chỉ việc điều trị dự phòng của bệnh hoặc rối loạn; hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng "cần" hoặc "cần được" điều trị nếu đối tượng này được hưởng lợi về mặt sinh học, y tế hoặc chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Tất cả các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi được biểu thị theo cách khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh. Việc sử dụng của ví dụ bất kỳ hoặc tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ "chẳng hạn như") được đề xuất ở đây là nhằm đơn thuần thể làm rõ sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế trừ khi được nêu rõ khác đi.

Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc dạng tương tự) của (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở cấu hình được làm giàu triệt quang hoặc đồng phân đối ảnh, ví dụ như cấu hình (*R*), (*S*) hoặc (*R,S*). Trong các phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối xứng có ít nhất 50 % đồng phân đối ảnh dư thừa, ít nhất 60 % đồng phân đối ảnh dư thừa, ít nhất 70 % đồng phân đối ảnh dư thừa, ít nhất 80 % đồng phân đối ảnh dư thừa, ít nhất 90 % đồng phân đối ảnh dư thừa, ít nhất 95 % đồng phân đối ảnh dư thừa, hoặc ít nhất 99 % đồng phân đối ảnh dư thừa trong cấu hình (*R*)- hoặc (*S*)-.

Theo đó, như được sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể dưới dạng của bất kỳ trong số các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân quay, các chất đồng phân atrop, các chất hổ biến có thể hoặc các hỗn hợp của chúng, ví dụ như, dưới dạng các chất đồng phân lập thể gần như tinh khiết về mặt hình học (*cis* hoặc *trans*), các đồng phân không đối quang, các chất đồng phân quang học (các antipode), các chất triệt quang, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp thu được bất kỳ của các chất đồng phân lập thể có thể được phân tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần cấu thành, thành các chất đồng phân

quang học hoặc hình học tinh khiết hoặc về cơ bản tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang, ví dụ như, bằng sắc ký và/hoặc sự kết tinh hóa phân đoạn.

Các chất triệt quang tạo thành bất kỳ của các hợp chất theo sáng chế hoặc của các chất trung gian có thể được phân giải thành các antipode quang học bởi các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng việc phân tách của các muối đồng phân không đối quang của chúng, được thu thập với axit hoặc bazơ hoạt tính quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ hoạt tính quang học. Cụ thể là, gốc bazơ có thể do đó được sử dụng để phân giải các hợp chất theo sáng chế thành các antipode quang học của chúng, ví dụ, bằng việc kết tinh phân đoạn của muối được tạo thành với axit hoạt tính quang học, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diaxetyl tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm triệt quang có thể cũng được phân giải bởi phép sắc ký bất đối xứng, ví dụ, phép sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) sử dụng chất hấp phụ bất đối xứng.

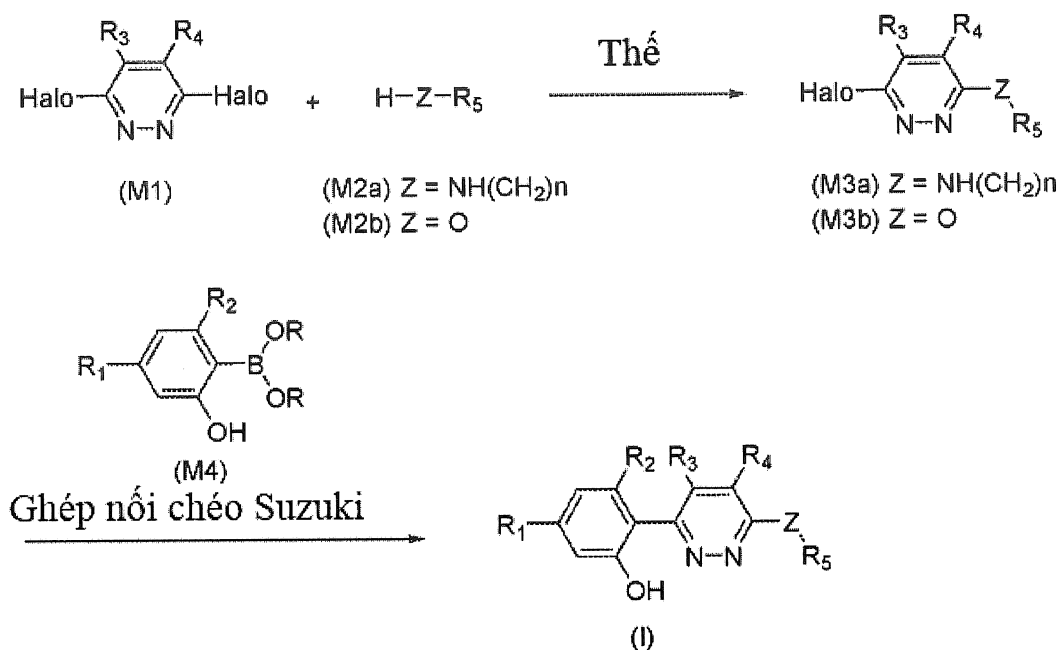
Phương pháp tổng hợp các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo định nghĩa của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung của chúng, bằng các con đường được mô tả trong các sơ đồ hoặc các ví dụ sau đây. Tất cả các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi được biểu thị theo cách khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh. Việc sử dụng của ví dụ bất kỳ hoặc tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ "chẳng hạn như") được đề xuất ở đây là nhằm đơn thuần thể làm rõ sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế trừ khi được nêu rõ khác đi. Trong các phương pháp thông thường sau đây, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , halo và Z như được xác định từ trước trong các phương án nêu trên, hoặc được giới hạn ở các sự chỉ định trong các sơ đồ. Trừ khi được chỉ ra là khác, các nguyên liệu ban đầu là có bán sẵn hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết.

Sơ đồ phản ứng 1

Các hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở đây, có thể được điều chế bằng chuỗi phản ứng được thể hiện trong sơ đồ 1 (dưới đây), theo đó 3,6-dihalopyridazin được thể một cách thích hợp (M1) được phản ứng với amin thích hợp (M2a) trong sự

có mặt của bazơ, ví dụ DIPEA, ở các nhiệt độ cao, điển hình là giữa 150°C và 180°C (tùy chọn dưới bức xạ vi sóng), để cho 6-halopyridazin-3 amin (M3a), hoặc với rượu thích hợp (M2b) trong sự có mặt của bazơ, ví dụ NaH, ở nhiệt độ thấp, điển hình là 0°C, để cho 3-halo-6-alkoxypyridazin (M3b). Cả hai chất trung gian, (M3a) hoặc (M3b) sau đó được tiến hành phản ứng ghép nối chéo loại Suzuki với boronat thích hợp (M4) dưới dạng axit boronic hoặc boronic este, ví dụ 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp, ví dụ Pd(PPh₃)₄, và bazơ trong nước, điển hình là Na₂CO₃ hoặc NaHCO₃, trong dung môi trộn lẫn chẳng hạn như DME hoặc dioxan để tạo thành hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung của chúng.

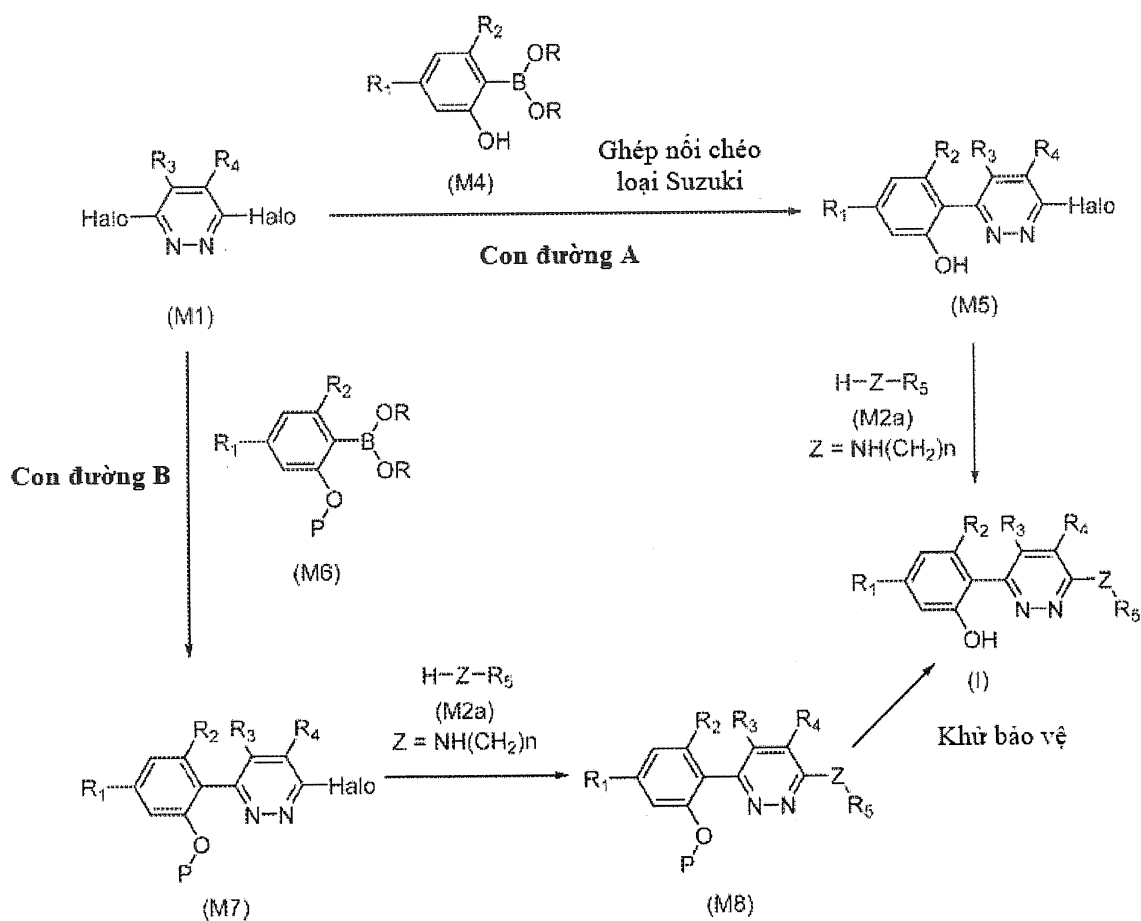


Sơ đồ 1

Sơ đồ phản ứng 2

Mặt khác, các hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở đây, có thể được điều chế bằng chuỗi phản ứng được thể hiện trong sơ đồ 2 (dưới đây), theo đó 3,6-dihalopyridazin (M1) được thế thích hợp được tiến hành phản ứng ghép nối chéo loại Suzuki với boronat thích hợp (M4) dưới dạng axit boronic hoặc boronic este, ví dụ 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (con đường A), sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp, ví dụ Pd(PPh₃)₄ hoặc XantPhos-Pd-G2, và bazơ trong nước, điển hình là Na₂CO₃ hoặc NaHCO₃, trong dung môi trộn lẫn, chẳng hạn như DME hoặc dioxan, để cho 3-halo-pyridazin (M5), hoặc được phản ứng theo cùng cách với boronat (M6), mang

nhóm bảo vệ phenol P, chẳng hạn như methyl hoặc benzyl, (con đường B), để tạo thành hợp chất có công thức 3-halo-pyridazin (M7). Chất trung gian (M5) sau đó được phản ứng với amin thích hợp (M2a) trong sự có mặt của bazơ, ví dụ DIPEA, ở các nhiệt độ cao điển hình là, giữa 150°C và 180°C (tùy chọn dưới bức xạ vi sóng), để tạo thành hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, trong khi chất trung gian (M7), được xử lý theo cùng cách, cho dạng được bảo vệ (M8), mà còn được đưa vào xử lý cắt nối điển hình, chẳng hạn như BBR_3 , hoặc việc hydro hóa bằng xúc tác để tạo thành hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng.

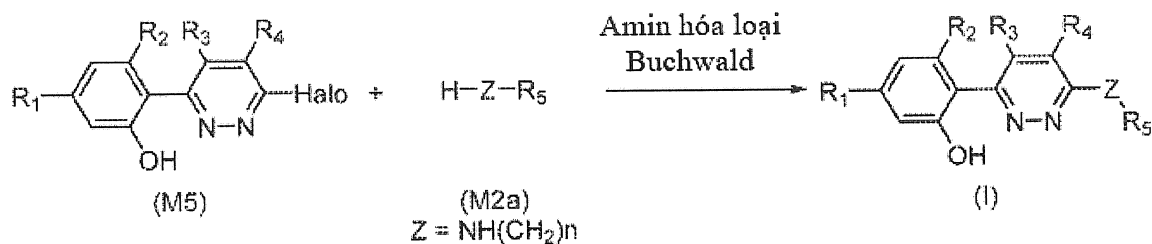


Sơ đồ 2

Sơ đồ phản ứng 3

Mặt khác, các hợp chất theo sáng chế, như được mô tả ở đây, có thể được điều chế bằng chuỗi phản ứng được thể hiện trong sơ đồ 3 (dưới đây), theo đó chất trung gian được thích hợp (M5) được tiến hành phản ứng amin hóa loại Buchwald với amin thích hợp (M2a) trong sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp, ví dụ

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, và bazơ, điển hình là LiOtBu , trong dung môi phi protic, chẳng hạn như toluen, để tạo thành hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng.



Sơ đồ 3

Các quy trình có thể được mở rộng để điều chế hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả ở đây. Phụ thuộc vào các vật liệu bắt đầu và con đường được lựa chọn, như được đề cập trong sơ đồ 1, sơ đồ 2, hoặc sơ đồ 3, ở trên, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết làm cách nào để điều chế hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng. Các biến thể hoặc các quy trình thay thế nhất định được mô tả dưới đây trong phần thực nghiệm.

Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của các quy trình này, trong đó sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của chúng được sử dụng làm nguyên liệu bắt đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu bắt đầu được tạo thành *in situ* trong điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc nguyên liệu tinh khiết về mặt quang học. Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian cũng có thể được chuyển đổi thành nhau theo các phương pháp thường là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, và chất mang được dụng. Theo phương án khác nữa, được phẩm có chứa ít nhất là hai chất mang được dụng, chẳng hạn như các chất mang được mô tả trong bản mô tả này. Được phẩm có thể được bào chế cho con đường sử dụng cụ thể như dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, bằng cách tiêm, truyền, sử dụng qua da hoặc sử dụng tại chỗ), và dùng qua trực tràng. Dùng tại chỗ cũng có thể là cung cấp bằng cách xông hoặc trong mũi. Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên

nang, viên nén, viên tròn, hạt, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Viên nén có thể được bao phim hoặc được bao tan trong ruột theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Thường là, được phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin bao gồm thành phần hoạt tính cùng với một hoặc nhiều chất sau đây:

- a) Các chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza và / hoặc glyxin;
- b) Các chất bôi trơn, ví dụ, silica, đá talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó và / hoặc polyetylenglycol; cũng đối với các viên
- c) Các chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat, tinh bột nhão, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và / hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn
- d) Các chất phân rã, ví dụ, các tinh bột, agar, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc các hỗn hợp sủi; và
- e) Các chất hấp thụ, các chất tạo màu, các chất tạo hương vị và các chất tạo ngọt.

Phương pháp sử dụng của sáng chế

Có bằng chứng về vai trò của IL-1 và IL-18 được gây ra bởi NLRP3 trong các đáp ứng viêm xảy ra kết hợp với, hoặc do, vô số các rối loạn khác nhau (Menu et al, Clinical and Experimental Immunology, 2011, 166, 1-15; Strowig et al, Nature, 2012, 481, 278-286). Các đột biến NLRP3 đã được phát hiện là nguyên nhân gây ra một loạt các bệnh tự viêm hiếm gặp được gọi là CAPS (Ozaki et al, J. Inflammation Research, 2015, 8,15-27; Schroder et al, Cell, 2010, 140: 821-832; Menu et al, Clinical and Experimental Immunology, 2011, 166, 1-15). CAPS là bệnh di truyền được đặc trưng bởi sốt và viêm tái phát và bao gồm ba rối loạn tự viêm mà tạo thành thể liên tục lâm sàng. Các bệnh này, theo thứ tự mức độ nghiêm trọng tăng dần, là hội chứng tự viêm lạnh gia đình (FCAS), hội chứng Muckle-Wells (MWS), và hội chứng khớp thần kinh da mạn tính trẻ sơ sinh (CINCA; còn được gọi là bệnh viêm đa hệ thống khởi phát ở trẻ sơ sinh, NOMID), và tất cả đều được thể hiện là kết quả từ các đột biến thêm chức năng ở gen NLRP3, mà dẫn đến sự tiết IL-1 beta tăng. NLRP3 cũng có liên quan đến một số bệnh tự viêm, bao gồm viêm khớp sinh mủ, hội chứng viêm da mủ và mụn

trứng cá (PAPA), hội chứng Sweet, viêm tủy xương mãn tính không do vi khuẩn (CNO), và mụn trứng cá (Cook et al, Eur. J. Immunol., 2010, 40, 595-653).

Một số các bệnh tự miễn dịch đã được chứng minh là có liên quan NLRP3 bao gồm, cụ thể là, đa xơ cứng, tiểu đường typ 1 (T1D), bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh Behcet, hội chứng Schnitzler, hội chứng hoạt hóa đại thực bào (Braddock et al. Nat. Rev. Drug Disc. 2004, 3, 1-10; Inoue et al., Immunology, 2013, 139, 11-18, Coll et al, Nat. Med. 2015, 21(3), 248-55; Scott et al, Clin. Exp. Rheumatol. 2016, 34(1), 88-93), bệnh luput ban đỏ hệ thống và các biến chứng liên quan của nó chẳng hạn như bệnh viêm thận luput (Lu et al, J. Immunol., 2017, 198(3), 1119-29), và xơ cứng hệ thống (Artlett et al, Arthritis Rheum. 2011, 63(11), 3563-74). NLRP3 cũng đã được chứng minh là có vai trò trong một số bệnh phổi bao gồm rối loạn phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hen (bao gồm hen kháng steroid), bệnh bụi phổi amiăng, và bệnh bụi phổi silic (De Nardo et al, Am. J. Pathol., 2014, 184: 42-54; Kim et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med, 2017, 196(3), 283-97). NLRP3 cũng đã được gợi ý là có vai trò trong một số tình trạng của hệ thần kinh trung ương, bao gồm đa xơ cứng (MS), bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), sa sút trí tuệ, bệnh Huntington, bệnh sốt rét thể não, tổn thương não từ bệnh viêm màng não do pneumococcus gây ra (Walsh et al, Nature Reviews, 2014, 15, 84-97; và Dempsey et al. Brain. Behav. Immun. 2017, 61, 306-16), hội chứng phình động mạch nội sọ (Zhang et al. J. Stroke and Cerebrovascular Dis., 2015, 24, 5, 972-9), và chấn thương sọ não (Ismael et al. J. Neurotrauma., 2018, 35(11), 1294-1303). Hoạt tính NLRP3 cũng đã được chứng minh là có liên quan đến các bệnh chuyển hóa khác nhau bao gồm tiểu đường typ 2 (T2D) và các biến chứng cụ thể về cơ quan của nó, chứng xơ vữa động mạch, béo phì, gút, giả gút, hội chứng chuyển hóa (Wen et al, Nature Immunology, 2012, 13, 352-357; Duewell et al, Nature, 2010, 464, 1357-1361; Strowig et al, Nature, 2014, 481, 278- 286), và bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (Mridha et al. J. Hepatol. 2017, 66(5), 1037-46). Vai trò đối với NLRP3 thông qua IL-1 beta cũng đã được đề xuất trong chứng xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim (van Hout et al. Eur. Heart J. 2017, 38(11), 828-36), suy tim (Sano et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 71(8), 875-66), phình và tách thành động mạch chủ (Wu et al. Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 2017,37(4), 694-706), và các biến cố tim mạch khác (Ridker et al., N. Engl. J. Med., 2017, 377(12), 1119-31).

Các bệnh khác trong đó NLRP3 đã được chứng minh là có liên quan bao gồm: các bệnh về mắt chẳng hạn như bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già khô và ướt (Doyle et al. *Nature Medicine*, 2012, 18, 791-798; Tarallo et al. *Cell* 2012, 149(4), 847-59), bệnh võng mạc tiểu đường (Loukovaara et al. *Acta Ophthalmol.*, 2017, 95(8), 803-8), viêm màng bồ đào không nhiễm trùng và tổn thương thần kinh thị giác (Puyang et al. *Sci. Rep.* 2016, 6, 20998); các bệnh gan bao gồm bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) và viêm gan do rượu cấp tính (Henao-Meija et al, *Nature*, 2012, 482, 179-185); các phản ứng viêm ở phổi và da (Primiano et al. *J. Immunol.* 2016, 197(6), 2421-33) bao gồm sự quá mẫn tiếp xúc (chẳng hạn như bệnh pemphigus bọng nước (Fang et al. *J Dermatol Sci.* 2016, 83(2), 116-23)), bệnh viêm da dị ứng (Niebuhr et al. *Allergy*, 2014, 69(8), 1058-67), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (Alikhan et al. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2009, 60(4), 539-61), và bệnh sarcoit (Jager et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, 191, A5816); các phản ứng viêm trong các khớp (Braddock et al, *Nat. Rev. Drug Disc*, 2004, 3, 1-10); hội chứng xơ cứng teo cơ một bên (Gugliandolo et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19(7), E1992); chứng xơ nang (Iannitti et al. *Nat. Commun.*, 2016, 7, 10791); đột quỵ (Walsh et al, *Nature Reviews*, 2014, 15, 84-97); bệnh thận mạn tính (Granata et al. *PLoS One* 2015, 10(3), e022272); và bệnh viêm ruột bao gồm viêm loét đại tràng và bệnh Crohn (Braddock et al., *Nat. Rev. Drug Disc*, 2004, 3, 1-10; Neudecker et al. *J. Exp. Med.* 2017, 214(6), 1737-52; Lazaridis et al. *Dig. Dis. Sci.* 2017, 62(9), 2348-56). Inflammasom NLRP3 đã được phát hiện là được hoạt hóa trong sự đáp ứng với căng thẳng oxy hóa. NLRP3 cũng đã được chứng minh là có liên quan đến chứng tăng cảm giác đau do viêm (Dolunay et al, *Inflammation*, 2017, 40, 366-86).

Việc hoạt hóa của inflammasom NLRP3 đã được chứng minh là có khả năng tăng cường một số bệnh nhiễm trùng gây bệnh chẳng hạn như cúm và Bệnh do Leishmania (Tate et al., *Sci Rep.*, 2016, 10(6), 27912-20; Novias et al., *PLOS Pathogens* 2017, 13(2), e1006196).

NLRP3 cũng có liên quan đến sự phát sinh bệnh của nhiều bệnh ung thư (Menu et al, *Clinical và Experimental Immunology*, 2011, 166, 1-15). Ví dụ, một số nghiên cứu trước đây đã đề xuất vai trò của IL-1 beta trong sự xâm lấn, tăng trưởng và di căn của ung thư, và việc ức chế IL-1 beta bằng canakinumab đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi và tổng tỷ lệ tử vong do ung thư một cách ngẫu

nhiên, thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược (Ridker et al. Lancet., 2017, 390(10105), 1833-42). Sự ức chế của inflammasom NLRP3 gây bệnh hoặc IL-1 beta cũng đã được chứng minh là có thể ức chế sự tăng sinh và di chuyển của tế bào ung thư phổi in vitro (Wang et al. Oncol Rep., 2016, 35(4), 2053-64). Một vai trò của inflammasom NLRP3 đã được đề xuất trong hội chứng loạn sản tủy xương, chứng xơ hóa tủy xương và bệnh khối u tăng sinh tủy xương khác, và bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML) (Basiorka et al. Blood, 2016, 128(25), 2960-75.) và cũng trong quá trình sinh ung thư của nhiều bệnh ung thư khác bao gồm u thần kinh đệm (Li et al. Am. J. Cancer Res. 2015, 5(1), 442-9), các khối u gây ra viêm (Allen et al. J. Exp. Med. 2010, 207(5), 1045-56; Hu et al. PNAS., 2010, 107(50), 21635-40), đa u tủy (Li et al. Hematology, 2016 21(3), 144-51), và ung thư biểu mô tế bào vảy ở đầu và cổ (Huang et al. J. Exp. Clin. Cancer Res., 2017, 36(1), 116). Sự kích hoạt của inflammasom NLRP3 cũng đã được chứng minh là làm trung gian cho tính kháng hóa học của các tế bào khối u đối với 5-flouracil (Feng et al. J. Exp. Clin. Cancer Res., 2017, 36(1), 81), và việc kích hoạt của inflammasom NLRP3 ở dây thần kinh ngoại biên góp phần gây ra đau thần kinh do hóa trị (Jia et al. Mol. Pain., 2017, 13, 1-11). NLRP3 cũng đã được chứng tỏ là cần cho sự kiểm soát hiệu quả virus, vi khuẩn và nấm.

Sự hoạt hóa NLRP3 dẫn đến sự chết tế bào do viêm và đặc điểm này đóng vai trò là phần quan trọng trong sự biểu hiện bệnh lâm sàng (Yan-gang et al., Cell Death and Disease, 2017, 8(2), 2579; Alexander et al., Hepatology, 2014, 59(3), 898-910; Baldwin et al., J. Med. Chem., 2016, 59(5), 1691- 1710; Ozaki et al., J. Inflammation Research, 2015, 8, 15-27; Zhen et al., Neuroimmunology Neuroinflammation, 2014, 1(2), 60-65; Mattia et al., J. Med. Chem., 2014, 57(24), 10366-82; Satoh et al., Cell Death and Disease, 2013, 4, 644). Do đó, người ta dự đoán rằng các chất ức chế NLRP3 sẽ phong bế sự chết do viêm, cũng như sự giải phóng xytokin tiền viêm (ví dụ, IL-1 beta) từ tế bào.

Các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các ví dụ được lấy ví dụ (ví dụ Ex 001 đến Ex 104 như được bộc lộ ở đây), ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, thể hiện các đặc tính dược lý có giá trị, ví dụ các đặc tính ức chế NLRP3 trên con đường NLRP3, ví dụ như được chỉ báo bởi các thử nghiệm in vitro như được cung cấp trong mục tiếp theo, và do đó

được chỉ định để điều trị hoặc sử dụng làm hóa chất nghiên cứu, ví dụ như các hợp chất công cụ.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng ở điều trị chỉ định được chọn từ: bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh trong đó sự truyền tín hiệu NLRP3 góp phần gây ra bệnh lý, và/hoặc triệu chứng, và/hoặc sự tiến triển, và có thể là sự đáp ứng đối với sự ức chế NLRP3 và có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 19, hoặc hợp chất theo ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ minh họa (ví dụ, từ Ex 001 đến ví dụ 104 như được bộc lộ ở đây), của sáng chế bao gồm:

I. Sự viêm, bao gồm sự viêm xảy ra do rối loạn viêm, ví dụ bệnh tự viêm, sự viêm xảy ra như một triệu chứng của rối loạn không viêm, sự viêm xảy ra do nhiễm trùng, hoặc viêm thứ phát sau chấn thương, tổn thương hoặc tự miễn dịch. Ví dụ về chứng viêm mà có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa bao gồm các phản ứng viêm xuất hiện kết hợp với, hoặc do:

(a) tình trạng da như sự quá mẫn tiếp xúc, bệnh pemphigus bong nước, chấy nắng, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng, bệnh viêm da mẩn, bệnh liken phẳng, bệnh xơ cứng bì, bệnh pemphigus, bệnh biểu bì bong nước, bệnh mề đay, bệnh ban đỏ, hoặc bệnh rụng tóc;

(b) tình trạng khớp chẳng hạn như bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành, viêm đa sụn tái phát, bệnh viêm khớp dạng thấp, viêm khớp mạn tính thiếu niên, bệnh khớp do tinh thể (ví dụ giả gút, gút), hoặc bệnh khớp cột sống huyết thanh âm tính (ví dụ bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh viêm khớp vẩy nến hoặc bệnh Reiter);

(c) tình trạng cơ như viêm đa cơ hoặc bệnh nhược cơ năng;

(d) tình trạng bó dạ dày ruột non chẳng hạn như bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), loét dạ dày, bệnh celiac, viêm trực tràng, viêm tụy, viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu, hội chứng kháng phospholipid, hoặc dị ứng liên quan đến thực phẩm có thể gây ảnh hưởng đến đường ruột (ví dụ, đau nửa đầu, viêm mũi hoặc bệnh chàm);

(e) các tình trạng hệ hô hấp như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), bệnh hen (bao gồm bệnh hen phế quản, dị ứng, nội tại, ngoại lai hoặc bụi, và cụ thể là bệnh hen mạn tính hoặc lâu năm, như bệnh hen muộn và bệnh tăng đáp ứng đường thở), bệnh viêm phế quản, viêm mũi (bao gồm viêm mũi cấp, viêm mũi dị ứng, viêm mũi teo, viêm mũi mạn tính, viêm mũi caseosa, viêm mũi phì đại, viêm mũi pumlenta, viêm mũi sicca, viêm mũi do dùng thuốc, viêm mũi màng, viêm mũi theo mùa ví dụ, bệnh sốt mùa cỏ khô, và viêm mũi vận mạch), viêm xoang, xơ cứng phổi tự phát (IPF), bệnh sarcoit, bệnh phổi nông dân, bệnh bụi phổi silic, bệnh bụi phổi amiăng, hội chứng suy hô hấp người lớn, bệnh viêm phổi tăng cảm, hoặc viêm phổi mô kẽ tự phát;

(f) tình trạng mạch như chứng xơ vữa động mạch, bệnh Behcet, bệnh viêm mạch máu, hoặc bệnh u hạt Wegener;

(g) tình trạng miễn dịch, ví dụ, tình trạng tự miễn, như bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng Sjogren, bệnh xơ cứng bì hệ thống, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh tiểu đường typ I, bệnh xuất hiện giảm tiểu cầu vô căn, hoặc bệnh Graves;

(h) tình trạng mắt như viêm màng bồ đào, viêm kết mạc dị ứng, hoặc viêm kết mạc mùa xuân;

(i) tình trạng thần kinh như bệnh đa xơ cứng hoặc bệnh viêm não tủy;

(j) bệnh nhiễm trùng hoặc tình trạng liên quan đến nhiễm trùng, như Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), nhiễm khuẩn cấp hoặc mạn tính, nhiễm ký sinh trùng cấp hoặc mạn tính, nhiễm virus cấp hoặc mạn tính, nhiễm nấm cấp hoặc mạn tính, viêm màng não, viêm gan (A, B hoặc C, hoặc bệnh viêm gan do virus khác), viêm phúc mạc, viêm phổi, viêm thanh thiệt, bệnh sốt rét, bệnh sốt xuất huyết dengue, bệnh nhiễm leishmania, bệnh viêm cơ do liên cầu khuẩn, bệnh lao, bệnh nhiễm phức hợp mycobacterium avium intracellulare, bệnh viêm phổi carinii, bệnh viêm tinh hoàn/viêm mào tinh hoàn, bệnh legionella, bệnh Lyme, bệnh cúm A, bệnh virus epstein-barr, bệnh viêm não do virus/viêm màng não vô khuẩn, hoặc bệnh viêm vùng xương chậu;

(k) tình trạng thận như viêm cầu thận tăng sinh gian mạch, hội chứng thận hư, viêm thận, viêm quản cầu thận, suy thận cấp, chứng ure huyết, hoặc hội chứng viêm thận;

- (l) tình trạng bạch huyết như bệnh Castleman;
- (m) tình trạng của, hoặc liên quan đến, hệ miễn dịch, như hội chứng IgE siêu cao, bệnh phong thể u, hội chứng thực bào máu có tính chất gia đình, hoặc bệnh lý mảnh ghép chống lại vật chủ;
- (n) tình trạng gan như viêm gan hoạt động mạn tính, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD), bệnh gan nhiễm mỡ do rượu (AFLD), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu (ASH) hoặc bệnh xơ gan mật nguyên phát;
- (o) bệnh ung thư, bao gồm các bệnh ung thư được liệt kê dưới đây;
- (p) cháy, vết thương, chấn thương, chảy máu hoặc đột quỵ;
- (q) phơi nhiễm phóng xạ; và/hoặc
- (r) bệnh béo phì; và/hoặc
- (s) cơn đau chẳng hạn như chứng tăng cảm giác đau do viêm.

II. Bệnh viêm, bao gồm sự viêm xảy ra do rối loạn viêm, ví dụ bệnh tự miễn dịch, chẳng hạn như hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin (CAPS), hội chứng Muckle-Wells (MWS), hội chứng tự viêm lạnh gia đình (FCAS), sốt Địa Trung Hải gia đình (FMF), bệnh viêm đa hệ khởi phát ở trẻ sơ sinh (NOMID), hội chứng Majeed, viêm khớp sinh mủ, hội chứng viêm da mủ và mụn trứng cá (PAPA), bệnh Still khởi phát ở người trưởng thành (AOSD), gen đơn bội thiếu của A20 (HA20), viêm khớp u hạt ở trẻ em (PGA), thiếu kháng thể liên quan đến PLCG2 và rối loạn điều hòa miễn dịch (PLAID), tự viêm liên quan đến PLCG2, thiếu hụt kháng thể và rối loạn điều hòa miễn dịch (APLAID), hoặc thiếu máu nguyên bào bên với suy giảm miễn dịch tế bào B, sốt định kỳ và chậm phát triển (SIFD).

III. Các bệnh miễn dịch, ví dụ, bệnh tự miễn, như viêm não xơ cứng lan tỏa cấp, bệnh Addison, bệnh viêm cột sống dính khớp, hội chứng kháng thể kháng phospholipit (APS), hội chứng kháng synthetaza, chứng thiếu máu không tái tạo, viêm tuyến thượng thận tự miễn, viêm gan tự miễn, viêm buồng trứng tự miễn, suy nhiều tuyến tự miễn, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh không dung nạp gluten, bệnh Crohn, bệnh tiểu đường typ 1 (T1D), hội chứng Goodpasture, bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barre (GBS), bệnh Hashimoto, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh

Kawasaki, bệnh luput ban đỏ bao gồm bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh đa xơ cứng (MS) bao gồm bệnh đa xơ cứng tiến triển nguyên phát (PPMS), bệnh đa xơ cứng tiến triển thứ phát (SPMS) và bệnh đa xơ cứng thuyên giảm tái phát (RRMS), chứng nhược cơ năng, hội chứng giật nhãn cầu-giật cơ (OMS), viêm thần kinh thị giác, viêm tuyến giáp Ord, bệnh pemphigus, bệnh thiếu máu ác tính, viêm đa khớp, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên hoặc bệnh Still, bệnh viêm khớp do gút kháng thuốc, hội chứng Reiter, hội chứng Sjogren, bệnh xơ cứng toàn thân, rối loạn mô liên kết toàn thân, viêm động mạch Takayasu, viêm động mạch thái dương, bệnh thiếu máu tan huyết tự miễn loại âm, bệnh u hạt Wegener, bệnh rụng lông tóc toàn bộ, bệnh Beliefs, bệnh Chagas, rối loạn thần kinh tự động, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (HS), bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, bệnh vảy nến, bệnh sarcoit, bệnh xơ cứng bì, viêm loét đại tràng, hội chứng Schnitzler, hội chứng hoạt hóa đại thực bào, hội chứng Blau, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh bạch biến hoặc bệnh đau âm hộ;

IV. Bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), bệnh mô bào tế bào Langerhans (LCH), ung thư tăng sinh tủy xương (MPN), bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư dạ dày, hội chứng loạn sản tủy (MDS), bệnh bạch cầu bao gồm bệnh bạch cầu lympho bào cấp (ALL) và bệnh bạch cầu tủy cấp (AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào (APML, hoặc APL), bệnh ung thư thượng thận, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư da tế bào nền và tế bào vảy, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư xương, các khối u não và tủy sống, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (CML), bệnh bạch cầu mạn tính dòng tủy và dòng mono (CMML), bệnh ung thư trực kết tràng, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư thực quản, các khối u họ Ewing, bệnh ung thư mắt, bệnh ung thư túi mật, khối u hạch ung thư dạ dày ruột, khối u mô đệm đường tiêu hóa (GIST), bệnh lá nuôi dạ dày, u thần kinh đệm, u lympho Hodgkin, bệnh saccôm Kaposi, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thực quản và hạ hầu, bệnh ung thư gan, khối u ung thư phổi, u lympho bao gồm u lympho tế bào T da, u trung biểu mô ác tính, bệnh ung thư da u melanin, bệnh ung thư da tế bào Merkel, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư khoang mũi và xoang bên mũi, bệnh ung thư mũi họng, u nguyên bào thần kinh, u

lympho không phải Hodgkin, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, bệnh ung thư khoang miệng và miệng-hầu, saccôm xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dương vật, các khối u tuyến yên, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào võng mạc, saccôm cơ vân, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư da, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư ruột non, saccôm mô mềm, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến ức, bệnh ung thư tuyến giáp bao gồm bệnh ung thư tuyến giáp thoái biến, bệnh saccôm tử cung, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, bệnh marcoglobulin huyết Waldenstrom, và khối u Wilms;

V. Các bệnh nhiễm trùng bao gồm nhiễm virus (ví dụ, từ virus cúm, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), alphavirus (như virus Chikungunya và Ross River), flavivirus (như virus Dengue và virus Zika), virus herpes (như virus Epstein Barr, cytomegalovirus, virus Varicella-zoster, và KSHV), poxvirus (như virus vaccinia (virus vaccinia cải biến Ankara) và virus Myxoma), adenovirus (như Adenovirus 5), hoặc papillomavirus), nhiễm khuẩn (ví dụ, từ *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Hemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, *Shigella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Rickettsia rickettsii*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi* hoặc *Yersinia pestis*), nhiễm nấm (ví dụ, từ các loài *Candida* hoặc *Aspergillus*), viêm động vật nguyên sinh (ví dụ, từ *Plasmodium*, *Babesia*, *Giardia*, *Entamoeba*, *Leishmania* hoặc *Trypanosomes*), nhiễm giun sán (ví dụ, từ sán lá ký sinh trong máu, giun tròn, sán dây hoặc sán lá), và nhiễm prion;

VI. Bệnh hệ thần kinh trung ương như bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh mất trí, bệnh tế bào thần kinh vận động, bệnh Huntington, bệnh sốt rét thể não, tổn thương cấp tính từ bệnh viêm màng não do pneumococcus gây ra, hội chứng phình mạch nội sọ, chấn thương sọ não, bệnh đa xơ cứng, và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ;

VII. Bệnh chuyển hóa như bệnh tiểu đường typ 2 (T2D), chứng xơ vữa động mạch, bệnh béo phì, bệnh gút, và bệnh giả gút;

VIII. Bệnh tim mạch như chứng tăng huyết áp, bệnh thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu bao gồm tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ sau nhồi máu cơ tim, đột quỵ bao gồm đột quỵ do thiếu máu cục bộ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, nhồi máu cơ tim bao gồm nhồi máu cơ tim tái phát, suy tim bao gồm suy tim sung huyết và suy tim với phân đoạn tổng máu được bảo toàn, bệnh nghẽn mạch, chứng phình mạch bao gồm phình động mạch chủ bụng, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), và viêm màng ngoài tim bao gồm hội chứng Dressler;

IX. Bệnh đường hô hấp bao gồm rối loạn phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh hen như bệnh hen dị ứng và bệnh hen kháng steroid, bệnh bụi phổi amiăng, bệnh bụi phổi silic, chứng viêm do hạt nano gây ra, bệnh xơ nang, và xơ hóa phổi tự phát;

X. Bệnh gan bao gồm bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) và bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) bao gồm các giai đoạn xơ hóa tiến triển F3 và F4, bệnh gan nhiễm mỡ do rượu (AFLD), và bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu (ASH);

XI. Bệnh thận bao gồm bệnh thận cấp, chứng tăng oxalat niệu, bệnh thận mạn tính, bệnh thận oxalat, chứng nhiễm canxi thận, viêm cầu thận, và bệnh thận tiểu đường;

XII. Bệnh về mắt bao gồm các bệnh là biểu bì mắt, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi (AMD) (khô và ướt), viêm màng bồ đào, nhiễm màng sàng, bệnh võng mạc do tiểu đường, tổn thương thần kinh thị giác, khô mắt, và bệnh tăng nhãn áp;

XIII. Bệnh về da bao gồm viêm da như bệnh viêm da tiếp xúc và bệnh viêm da dị ứng, sự quá mẫn tiếp xúc, chấy ngứa, tổn thương da, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ (HS), bệnh da gây ra u nang khác, và mụn trứng cá bọc;

XIV. Các tình trạng mạch bạch huyết như viêm mạch bạch huyết, và bệnh Castleman;

XV. Các rối loạn tâm lý như trầm cảm, và áp lực tâm lý;

XVI. Bệnh lý mảnh ghép chống lại vật chủ

XVII. Bệnh xương bao gồm chứng loãng xương, bệnh đặc xương;

XVIII. Bệnh máu bao gồm bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm;

XVIX. Loạn cảm đau bao gồm loạn cảm đau cơ học; và

XXV. Bệnh bất kỳ trong đó đối tượng đã được xác định là mang đột biến không cảm dòng mầm hoặc xoma ở NLRP3.

Các hợp chất cụ thể khác của sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị các bệnh được lựa chọn từ: bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thấm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc), bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết,

bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn tốt hơn là được chọn từ hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vớng mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mô hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Do đó, trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các ví dụ được lấy ví dụ (ví dụ Ex 001 đến Ex 104 như được bộc lộ ở đây), hoặc muối được dụng của chúng, trong trị liệu. Trong phương án khác, liệu pháp được lựa chọn từ bệnh, có thể được điều trị bởi việc ức chế con đường inflammasom NLRP3. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vớng mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự

nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Do đó, trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các ví dụ được lấy ví dụ (ví dụ Ex 001 đến Ex 104 như được bộc lộ ở đây), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong trị liệu. Trong phương án khác, liệu pháp được lựa chọn từ bệnh, có thể được điều trị bởi việc ức chế con đường inflammasom NLRP3. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp),

bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh mà được điều trị bằng việc ức chế NLRP3 bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các ví dụ được lấy ví dụ (ví dụ Ex 001 đến Ex 104 như được bộc lộ ở đây), hoặc muối được dùng của chúng. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng

chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vồng mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vồng mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các ví dụ được lấy ví dụ (ví dụ Ex 001 đến Ex 104 như được bộc lộ ở đây), hoặc muối được dụng của chúng, hữu dụng trong

việc điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng gần như hoặc hoàn toàn được trung gian bởi hoạt tính inflammasom NLRP3, như được bộc lộ ở đây, và/hoặc IL-1 beta được gây ra bởi NLRP3, và/hoặc IL-18 được gây ra bởi NLRP3. Một số các bệnh, các rối loạn hoặc các điều kiện được đề cập ở đây nảy sinh do các đột biến trong NLRP3, cụ thể là, do hoạt động NLRP3 tăng.

Do đó, trong khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc hợp chất theo bất kỳ trong số các ví dụ được lấy ví dụ (ví dụ Ex 001 đến Ex 104 như được bộc lộ ở đây), hoặc muối được dùng của chúng, để sản xuất thuốc. Trong phương án khác, thuốc là để điều trị bệnh, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường inflammasom NLRP3. Theo phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thấm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ

thể là, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vồng mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 3-metyl-2-(5-metyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến (S)-3-metyl-2-(5-metyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến (R)-3-metyl-2-(5-metyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasome thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưỡi liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vồng mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví

dự, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến 2-(4-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến (S)-2-(4-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl) phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến (R)-2-(4-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế

bào hồng cầu lưới liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thấm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến (S)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối

được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến (R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp),

bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến 2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung

thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 2-(6-((3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 2-(6-(((1S,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 2-(6-(((1R,3R)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 2-(6-(((1S,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến 2-(6-(((1R,3S)-3-hydroxyxyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự

viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến 5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-metylpiiperidin-3-ol, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến

(3R,5S)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến (3R,5R)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến (3S,5S)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Trong một phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến (3S,5R)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol, hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn, mà được điều trị bằng việc ức chế con đường NLRP3. Theo phương án khác, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ danh sách được đề cập trước đó, bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom thích hợp, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, ví dụ, hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), các bệnh/rối loạn liên quan đến gan (ví dụ, bệnh gan mạn tính, bệnh viêm gan do virus, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, và bệnh gan do rượu), rối loạn liên quan đến viêm khớp (ví dụ, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh khớp ví dụ, cấp tính, mạn tính), bệnh liên quan đến thận (ví dụ, chứng tăng oxalat niệu, bệnh viêm thận luput, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh võng mạc) bệnh thận tăng huyết áp, chứng viêm liên quan đến sự thâm tách máu), bệnh liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), bệnh/rối loạn tim mạch/chuyển hóa (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp, chứng xơ vữa động mạch, bệnh tiểu đường typ I và typ II và các biến chứng liên quan, bệnh động mạch ngoại biên (PAD), suy tim cấp), bệnh viêm da (ví dụ, bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, mụn trứng cá), việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, bệnh hen, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi, và các bệnh/rối loạn liên quan đến ung

thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương). Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong điều trị hội chứng sốt tự viêm (ví dụ, CAPS), bệnh tế bào hồng cầu lưới liềm, bệnh tiểu đường typ I/typ II và các biến chứng liên quan (ví dụ, bệnh thận, bệnh vông mạc), chứng tăng oxalat niệu, bệnh gút, bệnh giả gút (chứng vôi hóa sụn khớp), bệnh gan mạn tính, NASH, các rối loạn liên quan đến viêm thần kinh (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, sự nhiễm trùng não, sự tổn thương cấp tính, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer), chứng xơ vữa động mạch và nguy cơ tim mạch (ví dụ, sự giảm nguy cơ tim mạch (CvRR), chứng tăng huyết áp), bệnh viêm tuyến mồ hôi mủ, việc làm liền vết thương và hình thành sẹo, và bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh khối u tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu, hội chứng loạn sản tủy xương (MDS), chứng xơ hóa tủy xương).

Dược phẩm hoặc chế phẩm kết hợp theo sáng chế có thể ở liều đơn vị bằng khoảng 1-1000 mg (các) hoạt chất cho đối tượng khoảng 50 - 70 kg, hoặc khoảng 1 - 500 mg, hoặc khoảng 1 - 250 mg, hoặc khoảng 1 - 150 mg, hoặc khoảng 1 - 100 mg, hoặc khoảng 1 - 50 mg các hoạt chất. Liều có hiệu quả điều trị của hợp chất, dược phẩm, hoặc chế phẩm kết hợp của chúng phụ thuộc vào loài của đối tượng, khối lượng cơ thể, tuổi và tình trạng cá thể, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của nó đang được điều trị. Một bác sĩ, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình có thể dễ dàng xác định lượng có hiệu quả của mỗi trong số các thành phần hoạt tính cần thiết để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế tiến triển của rối loạn hoặc bệnh.

Tính chất liều lượng chỉ ra ở trên là các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* có thể chứng minh được bằng cách sử dụng thuận lợi là động vật có vú, ví dụ như, chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ hoặc cơ quan, mô và chế phẩm được phân lập của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng *in vitro* ở dạng dung dịch, ví dụ như, dung dịch trong nước, và *in vivo* trong ruột, ngoài đường tiêu hóa, thuận lợi là trong tĩnh mạch, ví dụ như, dưới dạng huyền phù hoặc trong dung dịch trong nước. Liều lượng *in vitro* có thể nằm trong khoảng nồng độ từ khoảng 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Lượng có hiệu quả về mặt trị liệu *in vivo* có thể nằm trong khoảng phụ thuộc vào đường sử dụng, nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 500 mg/kg, hoặc từ khoảng 1 đến 100 mg/kg.

Sản phẩm kết hợp và liệu pháp kết hợp theo sáng chế

"Chế phẩm kết hợp" là để chỉ dạng kết hợp cố định ở dạng đơn vị liều lượng, hoặc việc dùng kết hợp trong đó hợp chất theo sáng chế và đối tác kết hợp (ví dụ thuốc khác như được giải thích dưới đây, cũng được gọi là "chất trị liệu" hoặc "đồng chất") có thể được dùng cùng lúc hoặc một cách tách biệt trong các khoảng thời gian, cụ thể là trong đó các khoảng thời gian này cho phép các đối tác kết hợp thể hiện sự hợp tác, ví dụ tác dụng hiệp đồng. Các thành phần đơn lẻ có thể được đóng gói trong kit hoặc riêng biệt. Một hoặc cả hai thành phần (ví dụ chất bột hoặc chất lỏng) có thể được hoàn nguyên hoặc pha loãng thành liều lượng mong muốn trước khi dùng. Các thuật ngữ "việc dùng cùng nhau" hoặc "việc dùng kết hợp" hoặc dạng tương tự như dùng trong bản mô tả này có nghĩa là bao hàm việc dùng đối tác kết hợp được chọn cho đối tượng đơn lẻ cần chúng (ví dụ như bệnh nhân), và được dự định là bao gồm phác đồ điều trị trong đó các tác nhân này không nhất thiết là được dùng bằng cùng đường dùng hoặc cùng lúc. Thuật ngữ "dược phẩm kết hợp" như dùng trong bản mô tả này có nghĩa là sản phẩm mà bắt nguồn từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một tác nhân trị liệu và bao gồm cả dạng kết hợp cố định và không cố định của các tác nhân trị liệu. Thuật ngữ "dược phẩm kết hợp" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ dạng kết hợp cố định trong một dạng đơn vị liều lượng, hoặc dạng kết hợp không cố định hoặc bộ kit gồm các phần để dùng kết hợp trong đó hai hoặc hơn hai tác nhân trị liệu có thể được dùng một cách độc lập cùng lúc hoặc riêng rẽ cách nhau một khoảng thời gian, cụ thể trong đó khoảng cách thời gian này cho phép mà các đối tác kết hợp thể hiện tác dụng hợp tác, ví dụ, tác dụng hiệp đồng. Thuật ngữ "dạng kết hợp cố định" có nghĩa là các tác nhân trị liệu, ví dụ như hợp chất theo sáng chế và đối tác kết hợp, đều được dùng cho bệnh nhân một cách đồng thời ở dạng thực thể hoặc liều lượng đơn lẻ. Thuật ngữ "dạng kết hợp không cố định" có nghĩa là các tác nhân điều trị, ví dụ hợp chất theo sáng chế và đối tác kết hợp, đều được dùng cho bệnh nhân như các thực thể riêng biệt hoặc cùng lúc, đồng thời hoặc tuần tự không giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc quản lý như vậy cung cấp các mức hiệu quả điều trị của hai hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Dạng kết hợp không cố định cũng áp dụng cho trị liệu hỗn hợp, ví dụ dùng ba hoặc nhiều hơn ba tác nhân trị liệu.

Thuật ngữ "liệu pháp kết hợp" dùng để chỉ việc dùng hai hoặc hơn hai tác nhân trị liệu để điều trị tình trạng bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong sáng chế. Việc dùng

này bao hàm việc dùng cùng nhau của các tác nhân trị liệu theo phương thức về cơ bản đồng thời, chẳng hạn như trong viên nang đơn lẻ có tỉ lệ cố định của các thành phần hoạt tính. Theo cách khác, việc dùng này bao hàm việc dùng cùng nhau trong nhiều vật chứa, hoặc trong các vật chứa riêng rẽ (ví dụ, viên nén, viên nang, bột, và dịch lỏng) đối với mỗi thành phần hoạt tính. Bột và/hoặc dịch lỏng có thể được hoàn nguyên hoặc được pha loãng đến liều mong muốn trước khi dùng. Ngoài ra, việc dùng này cũng bao hàm việc dùng mỗi loại tác nhân trị liệu theo phương thức tuần tự, vào thời gian gần như cùng nhau hoặc vào các thời gian khác nhau. Trong mỗi trường hợp, phác đồ điều trị sẽ mang lại các tác dụng có lợi của dạng kết hợp thuốc trong việc điều trị tình trạng bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ, theo cùng đường dùng hoặc đường dùng khác nhau, hoặc cùng nhau trong cùng một dược phẩm với các chất khác. Tác nhân trị liệu là, ví dụ như, hợp chất hóa học, peptit, kháng thể, mảnh kháng thể hoặc axit nucleic, mà có hoạt tính trị liệu hoặc tăng cường hoạt tính trị liệu khi dùng cho bệnh nhân kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến sản phẩm bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất trị liệu khác dưới dạng chế phẩm được kết hợp để sử dụng đồng thời, tách biệt hoặc tuần tự trong liệu pháp. Theo một phương án, trị liệu là việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian NLRP3. Các sáng chế được đề xuất dưới dạng chế phẩm được kết hợp bao gồm chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối dược dụng của chúng, và (các) chất trị liệu khác cùng nhau trong cùng dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối dược dụng của chúng, và (các) chất trị liệu khác ở dạng tách biệt, ví dụ ở dạng kit.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối dược dụng của chúng, và (các) chất trị liệu khác. Tùy ý, dược phẩm kết hợp này có thể bao gồm chất mang dược dụng, như được mô tả ở trên.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến kit bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm tách biệt, ít nhất một trong số chúng bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối dược dụng của chúng. Trong một phương án, kit bao gồm các phương tiện để chứa một cách tách biệt các chế phẩm đã nêu, chẳng hạn như đồ chứa, lọ chia phần, hoặc bao gói giấy chia phần. Ví dụ về bộ kit này là gói phòng, như thường được sử dụng để đóng gói viên nén, viên nang và dạng tương tự.

Kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng các dạng liều lượng khác nhau, ví dụ, đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để dùng chế phẩm riêng rẽ ở các khoảng cách liều lượng khác nhau, hoặc để chuẩn độ chế phẩm riêng rẽ đối với nhau. Để hỗ trợ cho sự tuân thủ, kit theo sáng chế thường bao gồm hướng dẫn sử dụng.

Trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác có thể được sản xuất và/hoặc được bào chế bởi cùng nhà sản xuất hoặc các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và trị liệu khác có thể được kết hợp cùng nhau trong liệu pháp kết hợp: (i) trước khi phát hành sản phẩm kết hợp tới các bác sĩ (ví dụ trong trường hợp kit bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác); (ii) bởi chính bác sĩ (hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sĩ) một khoảng thời gian ngắn trước khi dùng; (iii) trong chính bệnh nhân, ví dụ trong quá trình dùng tuần tự của hợp chất theo sáng chế và chất trị liệu khác.

Theo đó, sáng chế đề cập đến việc sử dụng của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối dược dụng của chúng, để điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi NLRP3, trong đó thuốc được điều chế để dùng với chất trị liệu khác. Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng của chất trị liệu khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi NLRP3 trong đó thuốc được dùng với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi NLRP3, trong đó hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối được dụng của chúng, được điều chế để dùng với chất trị liệu khác. Sáng chế cũng đề cập đến chất trị liệu khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi NLRP3, trong đó chất trị liệu khác được điều chế để dùng với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối được dụng của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi NLRP3, trong đó hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối được dụng của chúng, được dùng với chất trị liệu khác. Sáng chế cũng đề cập đến chất trị liệu khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi NLRP3, trong đó chất trị liệu khác được dùng với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án

bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi NLRP3, trong đó bệnh nhân trước đó (ví dụ trong vòng 24 giờ) đã được điều trị với chất trị liệu khác. Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng của chất trị liệu khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian bởi con đường inflammasom NLRP3, trong đó bệnh nhân trước đó (ví dụ trong vòng 24 giờ) đã được điều trị với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), và (III-A), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (nghĩa là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11g), hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án, chất trị liệu khác này là chất trị liệu hữu dụng trong điều trị bệnh/rối loạn liên quan đến inflammasom, bệnh miễn dịch, bệnh viêm, bệnh tự miễn, hoặc bệnh tự viêm, như được bộc lộ ở đây.

Trong một phương án, chất trị liệu khác hữu dụng trong liệu pháp kết hợp được chọn từ các chất chủ vận thụ thể farnesoid X (FXR); chất chống nhiễm mỡ; chất chống xơ hóa; chất ức chế JAK; chất ức chế điểm kiểm soát; hóa trị, xạ trị và thủ thuật phẫu thuật; liệu pháp làm hạ urat; các chất đồng hóa và liệu pháp tái sinh sụn; sự phong bế IL-17; chất ức chế bổ sung; chất ức chế tyrosin Kinaza Bruton (chất ức chế BTK); chất ức chế thụ thể giống Toll (chất ức chế TLR7/8); liệu pháp CAR-T; chất chống tăng huyết áp; chất làm hạ cholesterol; chất ức chế leukotrien A4 hydrolaza (LTA4H); chất ức chế SGLT2; chất chủ vận β 2; chất kháng viêm; dược chất kháng viêm không steroid ("NSAID"); dược chất axit axetylsalixylic (ASA) bao gồm aspirin; paracetamol; điều trị liệu pháp tái tạo; điều trị chứng xơ nang; và điều trị xơ vữa động mạch.

Chất ức chế leukotrien A4 hydrolaza (LTA4H) thích hợp để sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu WO2015/092740 (số hồ sơ luật sư PAT056044-WO-PCT).

Các chất ức chế chất vận chuyển glucoza phụ thuộc natri 2 (SGLT2) thích hợp để sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các hợp chất được bộc lộ trong các tài liệu US 8,163,704 (số hồ sơ luật sư PAT053854-WO-PCT), WO2011/048112, WO2011/048148, hoặc trong WO2010/128152.

Các chất chủ vận β 2 thích hợp để sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol,

clenbuterol, dopexamin, fenoterol, formoterol, hexoprenalin, ibuterol, Isoetarin, isoprenalin, levosalbutamol, mabuterol, meluadrin, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalin, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrin, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalin, tiaramit, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, (-)-2-[7(S)-[2(R)-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamino]-5, 6,7,8-tetrahydro-2-naphthylloxy]-N,N-di methylaxetamit hydroclorua monohydrat, carmoterol, QAB-149 và 5-[2-(5,6-diethylindan-2-ylamino)-1-hydroxyethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-on, 4-hydroxy-7-[2-{[2-{[3-(2-phenyletoxy)propyl]sulfonyl}ethyl]amino}ethyl]-2(3H)-benzothiazolon, 1-(1-flo-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino] etanol, 1-[3-(4-metoxymethyl amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimetyl aminophenyl)-2-metyl-2-propyl amino]etanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-metoxymethyl)-2-metyl-2-propylamino] etanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butylloxyphenyl)-2-metyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-metoxymethyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-metyl-2-butylamino}etanol, 5-hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4benzoxazin-3-(4H) -on, 1-(4-amino-3-clo-5triflometylphenyl)-2-tert-butylamino)etanol, 1-(4-etoxy cacbonylamino-3-xyano-5-flo phenyl)-2-(tert-butylamino)etanol, và các kết hợp của chúng, mỗi trong số chúng tùy ý dưới dạng hỗn hợp chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc các hỗn hợp của chúng, và cũng tùy chọn dưới dạng muối bổ sung axit tương thích được lý.

Liệu pháp tái sinh sụn thích hợp để sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất bất chức peptit ANGPTL3 được bộc lộ trong WO2014/138687 (số hồ sơ luật sư PAT055625-WO-PCT), hoặc chất hoạt hóa sinh sụn được bộc lộ trong WO2015/175487 (số hồ sơ luật sư PAT055940-WO-PCT).

Chất ức chế điểm kiểm soát thích hợp để sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất ức chế kháng PD1, chất ức chế kháng LAG-3, chất ức chế kháng TIM-3, chất ức chế kháng PDL1. Chất ức chế kháng PD1 thích hợp, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phân tử kháng thể được bộc lộ trong

WO2015/112900. Chất ức chế kháng LAG-3 thích hợp, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phân tử kháng thể được bộc lộ trong WO2015/138920. Chất ức chế kháng TIM-3 thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phân tử kháng thể được bộc lộ trong WO2015/117002. Chất ức chế kháng TIM-3 thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phân tử kháng thể được bộc lộ trong WO2015/117002. Chất ức chế kháng PDL1 thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phân tử kháng thể được bộc lộ trong WO/2016/061142.

Chất ức chế thụ thể giống Toll thích hợp (chất ức chế TLR7/8) để sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hợp chất được bộc lộ trong WO2018/04081.

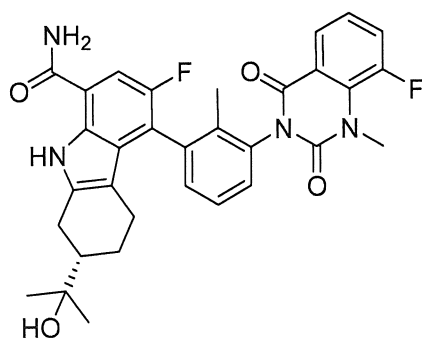
Các chất chủ vận FXR thích hợp được sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit obeticholic (được gọi là OCA, Intercept), GS9674, elafibranor (GFT505), GW4064, UPF987, FXR-450, fexaramin, metylcolat, metyl deoxycolat, 5 β -cholanolic acid, 5 β -chloanic axit 7 α , 12 α diol, NIHS700, marchantin A, marchantin E, MFA-1 INT767 (cũng được gọi là 6 α -etyl-CDCA được bộc lộ trong WO2014/085474), MET409 (Metacrine), EDP-305 (Enanta), 2-[(1R,3r,5S)-3-({5-xyclopropyl-3-[2-(triflometoxy)phenyl]-1,2-oxazol-4-yl}metoxy)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl]-4-flo-1,3-benzothiazol-6-cacboxylic axit (cũng được gọi với tên Tropifexor), hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hợp chất được bộc lộ trong WO 2012/087519, hoặc hợp chất được bộc lộ trong WO 2015/069666.

Chất ức chế JAK thích hợp để sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở ruxolitinib.

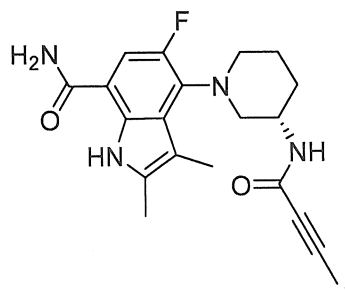
Các NSAID thích hợp để sử dụng trong chế phẩm kết hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axeclofenac, axemetacin, axit axetylsalixylic, alclofenac, alminoprofen, amfenac, ampiroxicam, antolmetinguaxil, anirolac, antrafenin, azapropazon, benorylat, bermoprofen, bindarit, bromfenac, axit bucloxic, bucolom, bufexamac, bumadizon, butibufen, butixirat, carbasalatcanxi, carprofen, cholin magie trisalixylat, xelecoxib, xinmetaxin, xinnoxiam, clidanac clobuzarit deboxamet, dexibuprofen, dexketoprofen, diclofenac, diflunisal, droxicam, eltenac, enfenaminsaure, etersalat, etodolac, etofenamat, etoricoxib, feclobuzon, felbinac, fenbufen, fenclofenac, fenoprofen, fentiazac, fepradinol, feprazon, flobufen,

floctafenin, axit flufenamic, flufenisal, flunoxaprofen, flurbiprofen, flurbiprofenaxetil, furofenac, furprofen, glucametaxin, ibufenac, ibuprofen, indobufen, indomethaxin, indometacinfarnesil, indoprofen, isoxepac, isoxicam, ketoprofen, ketorolac, lobenzarit, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, lumiracoxib, meclofenamic, meclofen, axit mefenamic, meloxicam, mesalazin, miro profen, mofezolac, nabumeton, naproxen, axit niflumic, olsalazin, oxaprozin, oxipinac, oxyphenbutazon, parecoxib, phenylbutazon, pelubiprofen, pimeprofen, pirazolac, priroxicam, pirprofen, pranoprofen, prifelon, prinomod, proglumetacin, proquazon, protizininsauere, rofecoxib, romazarit, salixylamit, axit salixylic, salmi stein, salnaxedin, salsalat, sulindac, sudoxicam, suprofen, talniflumat, tenidap, tenosal, tenoxicam, tepoxalin, axit tiaprofenic, taramid, tilnoprofenarbabel, timegadin, tinoridin, tiopinac, axit tolfenamic, tolmetin, ufenamat, valdecoxib, ximoprofen, zaltoprofen, zoliprofen và các tổ hợp của chúng.

Các chất ức chế BTK thích hợp bao gồm ví dụ như Ibrutinib, Acalabrutinib (ACP-196), Evobrutinib; Fenebrutinib; Tirabrutinib (ONO-4059, GS-4059); Zanubrutinib (BGB-3111), Spebrutinib (CC-292, AVL-292), Poseltinib (HM-71224, LY3337641), Vecabrutinib (SNS-062), BMS-986142; BMS986195; PRN2246; PRN1008, M7583, CT1530, BIIBO68, AC-0058TA, ARQ-531, TAK-020, TG1701 hoặc hợp chất được mô tả trong WO2015/079417, WO2015/083008, WO2015/110923, WO2014/173289, WO2012/021444, WO2013/081016, WO2013/067274, WO2012/170976, WO2011/162515, US2017/119766, WO2016/065226, US9,688,676, WO2016/201280, WO2017/059702, US9,630,968, US2014/0256734, WO2017118277, WO2014/039899, WO/16/105531, WO2018/005849, WO2013/185082 hoặc trong J. Med. Chem., 2016, 59(19), 9173–9200. Được quan tâm đặc biệt, chất ức chế BTK bao gồm hợp chất của ví dụ 31 được mô tả trong WO2014/039899, hợp chất có cấu trúc sau đây:



được mô tả như hợp chất 14f trong Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59 (19), 9173-9200; hợp chất của ví dụ 2 được mô tả trong US2017/119766, hợp chất của ví dụ 223 được mô tả trong WO2016/065226 mà là:



hoặc hợp chất 1 được mô tả trong WO2016/201280, hợp chất 1 được mô tả trong WO2017/059702, hoặc hợp chất 1 được mô tả trong WO2017/118277; hoặc muối được dụng của chúng.

Trong số các chất đặc biệt ưu tiên, các chất ức chế BTK bao gồm hợp chất được mô tả trong WO2015/079417, ví dụ như hợp chất được lựa chọn từ N-(3-(5-((1-Acryloylazetidin-3-yl)oxy)-6-aminopyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; N-(3-(6-Amino-5-((1-propioloylazetidin-3-yl)oxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metylpropiolamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flo benzamit; N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metylbut-2-ynamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-etylacrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; N-(3-(6-Amino-5-(2-(N(2-flo etyl)acrylamido)etoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flo benzamit; (S)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(but-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; (S)-N-(3-(6-Amino-5-(2-(N-metylbut-2-ynamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit và N-(3-(6-Amino-5-(3-(N-metylacrylamido)propoxy)pyrimidin-4-yl)-5-flo-2-metylphenyl)-4-xyclopropyl-2-flobenzamit; hoặc muối được dụng của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ minh họa cho sáng chế

Sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ và sơ đồ tổng hợp, mà không được hiểu là làm giới hạn phạm vi hoặc tinh thần của sáng chế trong các quy trình cụ thể được mô tả ở đây. Cần hiểu rằng các ví dụ được nêu để minh họa các phương án nhất định và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế được dự định bởi nó. Cần hiểu thêm rằng có thể có các phương án, các cải biến, và các dạng tương đương khác nhau của nó, mà có thể tự đề xuất cho người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà không chệch khỏi bản chất của sáng chế và / hoặc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Trong tất cả các phương pháp cần hiểu rằng nhóm bảo vệ đối với nhóm nhạy cảm hoặc phản ứng có thể được sử dụng khi cần theo nguyên lý chung của hóa học. Nhóm bảo vệ được thao tác theo phương pháp tiêu chuẩn của sự tổng hợp hữu cơ (T. W. Green và P. G. M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th edition, John Wiley & Sons). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện của sự tổng hợp hợp chất bằng cách sử dụng phương pháp mà dễ dàng hiểu rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, chất phản ứng và dung môi được sử dụng như nhận được từ các nhà cung cấp thương mại.

Tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng ChemBioDraw Ultra v14 từ CambridgeSoft.

Nhiệt độ được nêu theo độ Celsius. Nếu không được đề cập theo cách khác, tất cả các quá trình làm bay hơi được thực hiện dưới áp suất giảm, thường là trong khoảng từ khoảng 15 mm Hg đến 100 mm Hg (= 20 - 133 mbar). Cấu trúc của các sản phẩm cuối cùng, các chất trung gian và các vật được xác nhận bởi các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ, phân tích vi mô và các đặc điểm quang phổ, ví dụ, MS, IR, NMR. Các từ viết tắt được sử dụng là các từ thông thường trong lĩnh vực.

Các chữ viết tắt

AcOH

Axit axetic

ASC	Protein giống vết đốm liên quan đến sự chết theo chương trình
BINAP	(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl)
BippyPhos	5-(Di-tert-butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1'H-1,4-bipyrazol
Boc	tert-Butyloxycarbonyl
CAPS	Hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin
DAMP	Mẫu phân tử kích hoạt bởi nguy hiểm
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIPEA	<i>N</i> -Diisopropyletylamin
DME	1,2-Dimetoxyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferocen
EtOAc	etyl axetat
EtOH	Etanol
h	Giờ
HCl	Hydro clorua
HTRF	huỳnh quang được phân giải thời gian đồng nhất
Hz / MHz	Hertz / Mega Hertz
IC ₅₀	nồng độ ức chế tối đa một nửa
IL-1 β	Interleukin 1 beta
IR	Hồng ngoại
LC-MS	Sắc ký lỏng-khối phổ
LPS	Lipopolysacarit từ <i>Escherichia coli</i> O111:B4
LRR	Đoạn lặp giàu leuxin
M	Mol
mCPBA	axit 3-clobenzoperoxoic
MEK	metyl etyl xeton; Butan-2-on
MeOH	Metanol
phút	Phút
mL / L	mililít / lít
mmol	Milimol
NASH	Bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu

NBD	Miền vị trí liên kết nucleotit
NLR	Thụ thể giống NOD
NMP	1-methylpyrrolidin-2-on
NMR	Cộng hưởng từ nhân
PAD	Bệnh động mạch ngoại biên
PAMP	Mẫu phân tử kích hoạt bởi mầm bệnh
Pd/C	Paladi trên cacbon
PMA	Phorbol 12-myristat 13-axetat
ppm	phần triệu
RP	Pha đảo
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
RT	Nhiệt độ phòng – theo độ C
Rt	Thời gian lưu
SFC	Sắc ký lỏng siêu tới hạn
SLE	Bệnh luput ban đỏ hệ thống
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetrametyletan-1,2-diamin
TMS	Tetrametylsilan
TNF- α	Yếu tố hoại tử khối u- α
UPLC	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng
XantPhos-Pd-G2	clo[(4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen)-2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II)

Các chi tiết phân tích

- NMR: Các phép đo được thực hiện trên quang phổ kế Bruker Ultrashield™ 400 (400 MHz) hoặc Bruker Ascend™ (400 MHz) hoặc Bruker cryo system (600 MHz) có hoặc không sử dụng tetrametylsilan (TMS) làm nội chuẩn. Sự dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo ppm trường thấp từ TMS, mẫu phân tách phổ được ký hiệu là vạch đơn (s), vạch đôi (d), vạch ba (t), vạch bốn (q), vạch năm (quint), vạch bảy (sept), mức bội, các tín hiệu không được

phân giải hoặc chồng lấp (m), vạch rộng (br). Các dung môi được đơteri hóa được đưa ra trong ngoặc đơn và có độ dịch chuyển hóa học của dimethyl sulfoxit (δ 2,50 ppm), metanol (δ 3,31 ppm), cloroform (δ 7,26 ppm), hoặc các dung môi khác như được chỉ ra trong dữ liệu phổ NMR.

- LC-MS: Hệ thống: Waters Acquity UPLC với bộ dò Waters SQ.

Cột: Acquity HSS T3 1,8 μ m 2,1 $\times$ 50mm, nhiệt độ cột: 60°C.

Gradient: từ 5 đến 98% B trong 1,4 phút, A = nước + 0,05% axit formic + 3,75 mM amoni axetat, B = acetonitril + 0,04% axit formic, tốc độ dòng: 1,0 mL/phút.

Các kết quả khối phổ được báo cáo là tỉ lệ của khối lượng theo điện tích.

Các phương pháp điều chế

- Hệ thống sắc ký cột nhanh:

Hệ thống: Teledyne ISCO, CombiFlash Rf.

Các cột: ống RediSep Rf được đóng gói trước.

Các mẫu thường được hấp phụ trên chất phân tách.

- Phép sắc ký pha đảo (RP) không đối xứng:

Hệ thống: Hệ thống LC lọc tự động Gilson

Cột Sunfire C18 5 μ m 30 $\times$ 100mm.

Phát hiện: Bộ dò Gilson UV/VIS 155

Nhiệt độ cột: RT

Chất rửa giải A: nước +0,1%TFA

Chất rửa giải B: axetonitril

Tốc độ dòng: 30 ml/phút

Gradient:

Thời gian [phút]	% A (Chất rửa giải A)	% B (Chất rửa giải B)
0,0	95	5

2,0	95	5
17	5	95
18	0	100
20	0	100

- Phép sắc ký cột pha thông thường bất đối xứng:

Hệ thống: Hệ thống LC lọc tự động Gilson

Phát hiện: Bộ dò Gilson UV/VIS-155

Nhiệt độ cột: RT

- Phép sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng (SFC):

Hệ thống: Hệ thống Waters SFC-100 SFC

Phát hiện: Bộ dò Waters 2998 PDA

Bộ dò Waters 3100 Mass

Chất rửa giải A: CO₂

Chất rửa giải B: như được mô tả trong các ví dụ

- Phép sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối xứng (SFC):

Hệ thống: Hệ thống Waters SFC-100 SFC

Phát hiện: Bộ dò Waters 2998 PDA

Bộ dò Waters 3100 Mass

Chất rửa giải A: CO₂

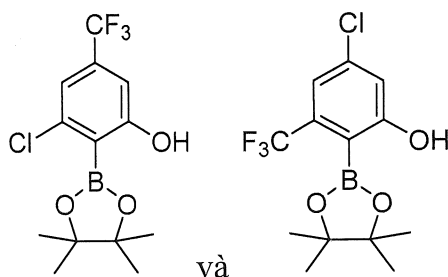
Chất rửa giải B: như được mô tả trong các ví dụ

Tất cả các nguyên liệu bắt đầu, khối xây dựng, chất phản ứng, axit, bazơ, tác nhân khử nước, dung môi, và chất xúc tác dùng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có sẵn trên thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

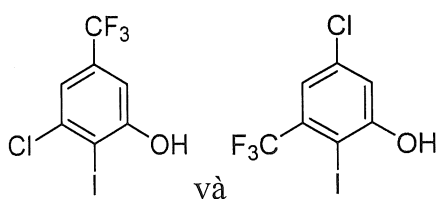
Tổng hợp các chất trung gian

Việc tổng hợp các chất trung gian boronat

3-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)phenol và 5-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)phenol, Int B001

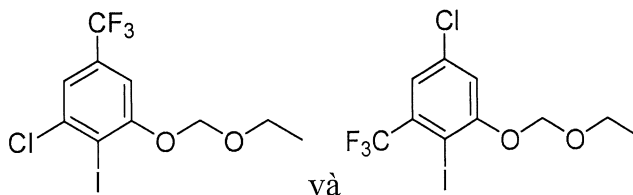


(1) 3-clo-2-iodo-5-(triflometyl)phenol và 5-clo-2-iodo-3-(triflometyl)phenol, Int B002



Hỗn hợp của 3-clo-5-(triflometyl)phenol (10 g, 50,9 mmol) và natri hydrua (2,44 g, 102 mmol) trong 150 mL toluen được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Iot (12,9 g, 50,9 mmol) sau đó được bổ sung và dung dịch được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được axit hóa với HCl đặc để cho độ pH cuối cùng là 4-5. Nó được chiết với EtOAc và lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Hỗn hợp thô của các đồng phân được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LC-MS: Rt = 1,10 và 1,12 phút; MS m/z 320,9 [M-H]⁻.

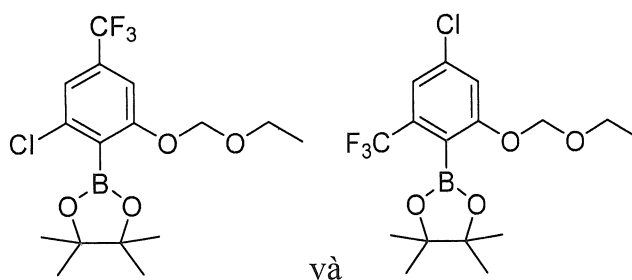
(2) 5-clo-1-(etoxymetoxi)-2-iodo-3-(triflometyl)benzen và 1-clo-3-(etoxymetoxi)-2-iodo-5-(triflometyl)benzen, Int B003



(clometoxi)etan (7,25 mL, 62,5 mmol) được bổ sung vào huyền phù của Int B002 (16 g, 49,6 mmol) và Cs₂CO₃ (16,2 g, 49,6 mmol) trong 70 mL của DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nhiều (clometoxi)etan hơn (2,88 mL, 24,8 mmol) được bổ sung và việc khuấy được tiếp tục trong 24 giờ. Huyền phù được

lọc qua celit và dịch lọc được làm bay hơi để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân định vùng mà được sử dụng mà không tinh sạch thêm trong bước tiếp theo. LC-MS: $R_t = 1,37$ và $1,38$ phút

(3) 2-(2-clo-6-(etoxymetoxi)-4-(triflometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và 2-(4-clo-2-(etoxymetoxi)-6-(triflometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, Int B004



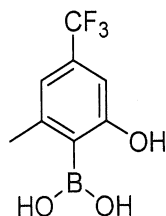
Dung dịch của Int B003 (11,9 g, 31,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (9,08 mL, 62,5 mmol) và NEt_3 (13,08 mL, 94 mmol) trong 60 mL 1,4-dioxan được sục với nitơ. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,35 g, 1,56 mmol) và biphenyl-2-yl-dixyclohexylphosphan (1,1 g, 3,13 mmol) được bổ sung và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Nhiều $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ hơn (0,35 g, 1,56 mmol) được bổ sung và gia nhiệt được tiếp tục trong 13 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rửa với dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước và nước muối để tạo thành dầu màu cam. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng xyclohexan và EtOAc (từ 0% đến 100%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân định vùng. LC-MS: $R_t = 1,43$ phút

(4) 3-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)phenol và 5-clo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)phenol, Int B001

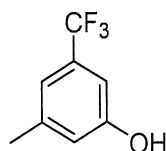
Dung dịch của Int B004 (8,5 g, 22,34 mmol) và TFA (25,8 mL, 670,2 mmol) trong 25 mL của CH_2Cl_2 được sục với nitơ và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rửa với dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi để tạo thành dầu màu cam. Sản phẩm thô được

tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng xyclohexan và EtOAc (từ 0% đến 5%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân định vùng. LC-MS: Rt = 1,23 phút và 1,28 phút; MS m/z 321,1 [M-H]-.

(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)boronic axit, Int B005

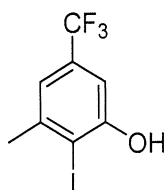


(1) 3-metyl-5-(triflometyl)phenol, Int B006



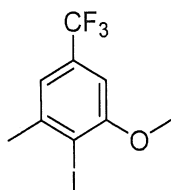
LiOH (26,5 g, 630,33 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,85g, 4,20 mmol) và BippyPhos (4,25 g, 8,40 mmol) được bổ sung vào dung dịch 1-bromo-3-metyl-5-(triflometyl)benzen (50 g, 210,11 mmol) trong 500 mL 1,4-dioxan và 50 mL H₂O. Hỗn hợp phản ứng được sục với nitơ và được gia nhiệt ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc qua đệm Celite® và được rửa với EtOAc. Dịch chiết được rửa với HCl 1,5 M, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Vật liệu thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và EtOAc (từ 0% đến 15%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,01 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,11 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,95 phút; MS m/z 175,0 [M-H]-.

(2) 2-Iodo-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, Int B007



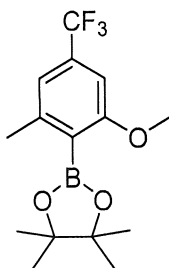
Bổ sung NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 5,92 g, 148 mmol) vào dung dịch đã lạnh của Int B006 (13,03 g, 74 mmol) trong 370 mL toluen. Huyền phù được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó iốt (18,77 g, 74 mmol) được bổ sung chậm từng phần và việc khuấy được tiếp tục trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước, được axit hóa với HCl 2 M tới pH=5 và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (220 g) sử dụng xyclohexan và EtOAc (từ 5% đến 100%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,08 – 7,04 (m, 2H), 5,74 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). LC-MS: Rt = 1,11 phút; MS m/z 301,0 [M-H]⁻.

(3) 2-Iodo-1-metoxi-3-metyl-5-(triflometyl)benzen, Int B008



Hỗn hợp của K₂CO₃ (24 g, 172,22 mmol), methyl iodua (8,1 mL, 129,13 mmol) và Int B007 (26 g, 86,09 mmol) trong 300 mL của axeton khan được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc và dịch lọc được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂, được rửa với nước, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng ngà. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,15 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

(4) 2-(2-Metoxi-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, Int B009

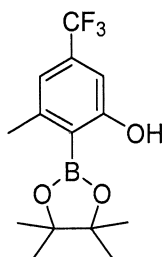


Pinacolboran (50,5 mL, 348,03 mmol), biphenyl-2-yl-dicyclohexylphosphan (2,44 g, 6,96 mmol), Pd(OAc)₂ (1,55 g, 6,96 mmol) và NEt₃ (48,5 mL, 348,03 mmol) được bổ sung vào dung dịch Int B008 (22g, 69,61 mmol) trong 300 mL 1,4-dioxan (300 mL) khan. Hỗn hợp phản ứng được sục với nitơ và được gia nhiệt tới 100°C trong 16 giờ. Sau khi làm mát tới nhiệt độ phòng, nó được lọc qua đệm Celite® và được rửa với EtOAc. Dịch chiết được làm bay hơi và cặn được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và EtOAc (từ 0% tới 10%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng ngà. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,02 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

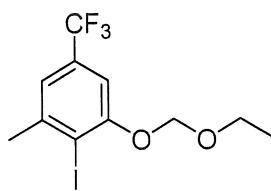
(5) (2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)boronic axit, Int B005

BBr₃ (1 M trong CH₂Cl₂, 95 mL, 94,86 mmol) được bổ sung vào dung dịch Int B009 (12 g, 37,95 mmol) trong 150 mL CH₂Cl₂ khan ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút sau đó nó được rót cẩn thận vào ~250 mL của dung dịch NaOH 10% sao cho độ pH được giữ ở ~9. Hỗn hợp tạo thành được rửa với CH₂Cl₂. Lớp nước được rửa và được điều chỉnh tới độ pH 5 với HCl 1,5 M. Chất rắn được kết tủa được lọc, được rửa với ete dầu mỏ và được làm khô trong chân không để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng ngà. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 6,94 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,29 (s, 3H). MS (ESI): m/z 219,8 [M-H]-

3-metyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)phenol, Int B010

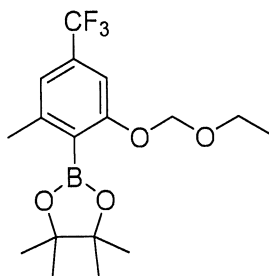


(1) 1-(etoxymetoxi)-2-iodo-3-metyl-5-(triflometyl)benzen, Int B011



(clometoxy)etan (3,35 g, 35,50 mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù trắng của Int B007 (8,50 g, 28,10 mmol) và Cs_2CO_3 (9,17 g, 28,10 mmol) trong 30 mL của DMF khô. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi nó được làm bay hơi tới khô. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng xyclohexan và EtOAc (từ 0% tới 5%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: Rt = 1,39 phút

(2) 2-(2-(etoxymetoxi)-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, Int B012

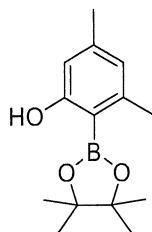


Dung dịch của Int B011 (10 g, 27,80 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (20,15 mL, 139 mmol) và NEt_3 (28,6 mL, 205 mmol) trong 60 mL 1,4-dioxan được súc với nitơ. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,81 g, 3,61 mmol) và biphenyl-2-yl-dixyclohexylphosphan (2,33 g, 6,66 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc và được rửa với NH_4Cl bão hòa, nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng xyclohexan và CH_2Cl_2 (từ 0% tới 20%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: Rt = 1,40 phút

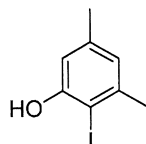
(3) 3-metyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5-(triflometyl)phenol,
Int B010

TFA (44,9 mL, 583 mmol) được bổ sung chậm vào dung dịch Int B012. (7,00 g, 19,43 mmol) trong 250 mL của CH_2Cl_2 ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút và sau đó được làm bay hơi. Dầu tạo thành được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng xyclohexan và CH_2Cl_2 (từ 0% tới 100%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 9,80 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). LC-MS : $R_t = 1,38$ phút; MS m/z 301,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

3,5-dimetyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, Int B013



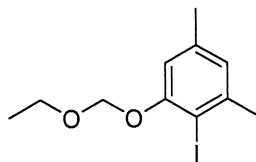
(1) 2-Iodo-3,5-dimetylphenol, Int B014



3,5-dimetylphenol (1 g, 8,2 mmol) được hòa tan trong 40 mL toluen và được làm mát tới 0°C . NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 655 mg, 16,4 mmol) được bổ sung từng phần và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 10 phút và cuối cùng được làm mát lại tới 0°C . Iot (2,08 g, 8,2 mmol) sau đó được bổ sung từng phần và việc khuấy được tiếp tục trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung HCl 0,5 M và được chiết với EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (100 g) sử dụng n-heptan và EtOAc (từ 0% tới 20%), sau đó chạy lần hai (đẳng dòng) sử dụng n-heptan và EtOAc (5%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng

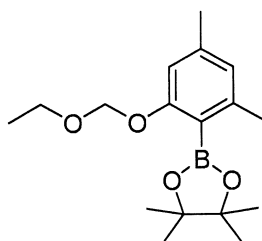
ngà. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,07 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). LC-MS: R_t = 1,03 phút; MS m/z 246,9 $[\text{M-H}]^-$

(2) 1-(etoxymetoxi)-2-iodo-3,5-dimetylbenzen, Int B015



Bổ sung Cs_2CO_3 (867 mg, 2,66 mmol) tiếp theo là (clometoxy)etan (311 μL , 3,35 mmol) vào dung dịch Int B014 (660 mg, 2,66 mmol) trong 6 mL DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được làm ngừng bằng việc bổ sung nước và được chiết với EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (50 g) sử dụng n-heptan và EtOAc (từ 0% tới 10%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6,82 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,69 (q, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,13 (t, 3H). LC-MS: R_t = 1,36 phút; MS m/z 307,2 $[\text{M+H}]^+$

(3) 2-(2-(etoxymetoxi)-4,6-dimetylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, Int B016



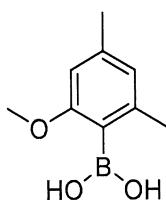
Bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (373 μL , 2,57 mmol) và NEt_3 (537 μL , 3,85 mmol) vào dung dịch Int B015 (393 mg, 1,28 mmol) trong 2,5 mL 1,4-dioxan và lọ được sục với nitơ. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14,4 mg, 64 μmol) và biphenyl-2-yl-dixyclohexylphosphan (45 mg, 0,128 mmol) được bổ sung, lọ được bít kín và được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được làm ngừng bằng việc bổ sung nước và được chiết với EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh

sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (50 g) sử dụng n-heptan và EtOAc (từ 0% tới 20%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 6,63 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,64 (q, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,29 (s, 12H), 1,12 (t, 3H). LC-MS: Rt = 1,36 phút; MS m/z 307,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(4) 3,5-dimetyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, Int B013

Dung dịch của Int B016 (486 mg, 1,59 mmol) trong 25 mL CH_2Cl_2 được làm mát tới -30°C và TFA (611 μL , 7,94 mmol) được bổ sung chậm. Sau 1 giờ, phản ứng được làm ngừng ở -30°C bằng việc bổ sung nước. Hỗn hợp được trung hòa bằng việc bổ sung dung dịch NaHCO_3 1 M và được chiết hai lần với CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng mà được sử dụng mà không tinh sạch thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,72 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (s, 12H). LC-MS: Rt = 1,37 phút; MS m/z 249,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

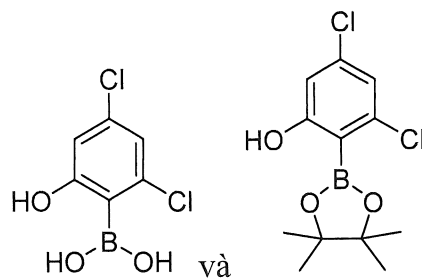
(2-Metoxi-4,6-dimetylphenyl)boronic axit, Int B017



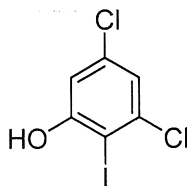
1-Metoxi-3,5-dimetylbenzen (1,04 mL, 7,34 mmol) và TMEDA (2,44 mL, 16,15 mmol) được hòa tan trong 16 mL Et_2O và được làm mát tới $0-5^\circ\text{C}$ trong nitơ. n-BuLi (1,6 M trong hexan, 10,1 mL, 16,15 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch không màu duy trì nhiệt độ dưới 10°C . Huyền phù vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó nó được làm mát tới -78°C . $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1,15 mL, 10,28 mmol) được bổ sung trong khoảng thời gian khoảng 4 phút, duy trì nhiệt độ dưới -70°C . Việc khuấy được tiếp tục ở -78°C trong 20 phút, sau đó hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng qua đêm. Nó được làm ngừng bằng cách bổ sung nước và được axit hóa với HCl 4 M tới độ pH 1. Hỗn hợp được chiết 3 lần với CH_2Cl_2 và các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong MeOH và được

rửa hai lần với n-heptan. Lớp MeOH thấp hơn được làm bay hơi để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất bán rắn màu vàng. LC-MS: $R_t = 0,74$ phút; MS m/z 180,9 $[M+H]^+$

(2,4-diclo-6-hydroxyphenyl)boronic axit và 3,5-diclo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, Int B018

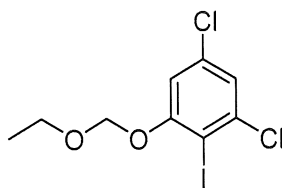


(1) 3,5-diclo-2-iodophenol, Int B019



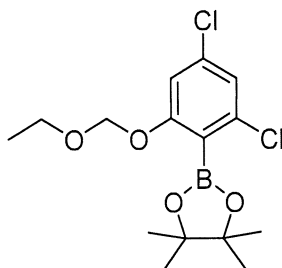
NaH (60% phân tán trong dầu khoáng, 1,472 g, 36,8 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch 3,5-diclophenol (2,00 g, 12,27 mmol) trong 30 mL của toluen khô ở 0°C trong nitơ. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm tới nhiệt độ phòng và được khuấy trong 30 phút. Huyền phù sau đó được làm mát tới 0°C và iốt (2,49 g, 9,82 mmol) được bổ sung rất chậm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở 0°C, sau đó được làm ngừng bằng việc bổ sung HCl 1 M và được chiết với CH_2Cl_2 . Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (50 g) sử dụng n-heptan và EtOAc (từ 0% tới 50%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11,32 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,81 (d, 1H). LC-MS: $R_t = 1,09$ phút; MS m/z 287,0 $[M-H]^-$

(2) 1,5-diclo-3-(etoxymetoxi)-2-iodobenzen, Int B020



Huyền phù của (clometoxy)etan (1,004 g, 10,62 mmol), Int B019 (2,8 g, 8,43 mmol) và Cs_2CO_3 (2,75 g, 8,43 mmol) trong 25 mL DMF được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung nước và các lớp được phân tách. Lớp nước được chiết với CH_2Cl_2 và các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (100 g) sử dụng n-heptan và EtOAc (từ 0% tới 25%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,39 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,69 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

(3) 2-(2,4-diclo-6-(etoxymetoxi)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan, Int B021



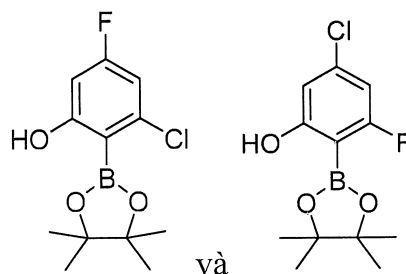
Dung dịch của Int B020 (2,7 g, 7,78 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (1M trong THF, 15,56 mL, 15,56 mmol) và NEt_3 (3,25 mL, 23,34 mmol) trong 15 mL 1,4-dioxan được súc với nitơ trong 30 phút. Sau đó, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (87 mg, 0,389 mmol) và biphenyl-2-yl-dixyclohexylphosphan (273 mg, 0,778 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối sau đó được làm bay hơi để tạo thành dầu màu cam. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (100 g) sử dụng n-heptan và EtOAc (từ 0% tới 20%) được tiếp theo sau bởi phép sắc ký thứ hai trên silica gel (50 g) sử dụng n-heptan và EtOAc (từ 0% tới 5%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất

rắn vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,64 (q, 2H), 1,31 (s, 12H), 1,12 (t, 3H).

(4) (2,4-diclo-6-hydroxyphenyl)boronic axit và 3,5-diclo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, Int B018

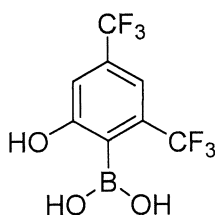
Dung dịch của Int B021 (880 mg, 2,54 mmol) trong 10 mL CH_2Cl_2 được làm mát tới 0°C . TFA (3,91 mL, 50,7 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm ngừng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa. Các lớp được phân tách và dịch chiết hữu cơ được rửa với nước và nước muối. Dung môi được làm bay hơi để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp mà được sử dụng mà không tinh sạch. LC-MS: $R_t = 0,76$ phút và 1,32 phút; MS m/z 205,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ và 289,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3-clo-5-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol và 5-clo-3-flo-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol, Int B022



Hỗn hợp của các đồng phân định vùng được tổng hợp tương tự với Int B018 như được mô tả ở trên bắt đầu từ 3-clo-5-flophenol. LC-MS: $R_t = 1,25$ phút

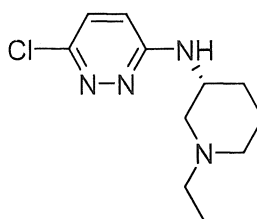
(2-hydroxy-4,6-bis(triflometyl)phenyl)boronic axit, Int B023



Bổ sung từng giọt BBr_3 (1 M trong CH_2Cl_2 , 8,68 mL, 8,68 mmol) vào dung dịch (2-methoxy-4,6-bis(triflormetyl)phenyl)boronic axit (500 mg, 1,736 mmol) trong 10 mL CH_2Cl_2 ở 0°C trong nitơ. Dung dịch màu cam nhạt tạo thành được làm ấm tới nhiệt độ phòng và được khuấy trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh (~30 mL) và độ pH được điều chỉnh tới 10 bằng việc bổ sung NaOH 2 M. Lốp nước được rửa, được axit hóa tới độ pH 1 bằng việc bổ sung HCl 2 M và được chiết với CH_2Cl_2 tiếp theo sau bởi EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (25g) sử dụng CH_2Cl_2 và MeOH (từ 0% tới 5%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS: $R_t = 0,81$ phút; MS m/z 273,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

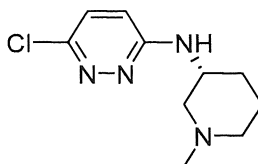
Tổng hợp các chất trung gian 6-halo-pyridazin-3-amin

(R)-6-clo-N-(1-ethylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin, Int P024



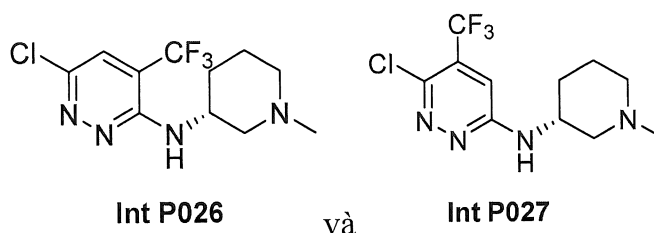
Bổ sung DIPEA (17,59 mL, 101 mmol) vào dung dịch 3,6-diclopyridazin (3 g, 20,13 mmol) và (R)-1-ethylpiperidin-3-amin (5,24 g, 22,15 mmol) trong 80 mL của NMP và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 150°C trong 48 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước và được chiết hai lần với EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng CH_2Cl_2 và MeOH (từ 0% tới 10%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: $R_t = 0,42$ phút; MS m/z 241,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(R)-6-clo-N-(1-methylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin, Int P025



Hỗn hợp của 3,6-diclopyridazin (500 mg, 3,26 mmol), (R)-1-metylpiperidin-3-amin (379 mg, 3,32 mmol) và DIPEA (505 mg, 3,91 mmol) trong 4 mL NMP được gia nhiệt ở 150°C trong 4 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được làm bay hơi tới khô. Cặn được hòa tan trong EtOAc và được rửa với dung dịch bão hòa của Na₂CO₃. Lớp nước được chiết 3 lần nữa với EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo dầu màu cam sẫm mà được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (50 g) sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH chứa 5% NH₄OH (từ 0% tới 10%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,34 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 2,90 – 2,70 (m, 1H), 2,58 – 2,51 (m, 1H) chồng lấp với tín hiệu DMSO, 2,19 (s, 3H), 2,12 – 1,87 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,57 – 1,47 (m, 1H), 1,37 – 1,23 (m, 1H). LC-MS: Rt= 0,34 phút; MS m/z 227,2 [M+H]⁺

(R)-6-clo-N-(1-metylpiperidin-3-yl)-4-(triflometyl)pyridazin-3-amin, Int P026 và
(R)-6-clo-N-(1-metylpiperidin-3-yl)-5-(triflometyl)pyridazin-3-amin, Int P027



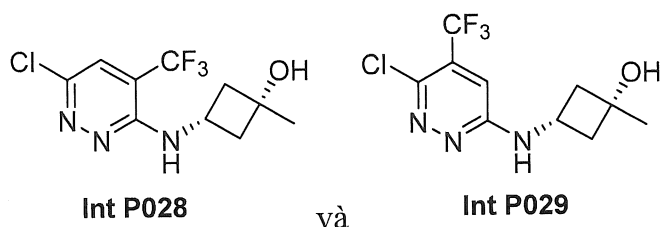
Dung dịch của 3,6-diclo-4-(triflometyl)pyridazin (3,4 g, 15,67 mmol), (R)-1-metylpiperidin-3-amin (2,468 mL, 18,80 mmol) và DIPEA (8,21 mL, 47,0 mmol) trong 5 mL 1-butanol được gia nhiệt ở 110°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và phần thô được tinh sạch và được phân tách bằng phép sắc ký cột trên silica gel (220 g) sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH (từ 0% tới 10%). Các phân đoạn chứa Int P026 (lần rửa giải thứ nhất) hoặc Int P027 (lần rửa giải thứ hai) được kết hợp một cách tách biệt và được làm bay hơi. Cả hai sản phẩm sau đó được phân chia riêng biệt giữa CH₂Cl₂ và 1 M NaOH. Các dịch chiết hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để cho các hợp chất nêu ở đề mục Int P026 dưới dạng dầu màu nâu và Int P027 dưới dạng chất rắn vàng nhạt, một cách tương ứng.

Int P026 (lần rửa giải thứ nhất): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,91 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,44 - 4,27 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,18 (s, 3H),

chồng lấp với m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 3H), 1,56 - 1,43 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,52 phút; MS m/z 295,1 [M+H]⁺

Int P027 (lần rửa giải thứ hai): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,50 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,17 (s, 3H, chồng lấp với m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,81 - 1,63 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 1H), 1,43 - 1,30 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,59 phút; MS m/z 295,1 [M+H]⁺

cis-3-((6-clo-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-metylxcyclobutan-1-ol, Int P028 và *cis*-3-((6-clo-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-metylxcyclobutan-1-ol, Int P029

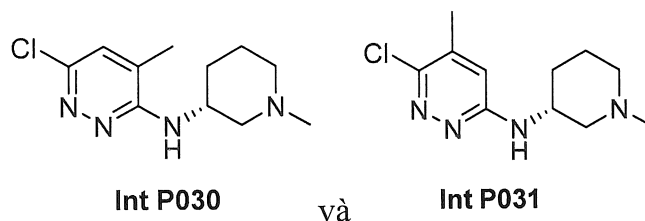


Dung dịch của 3,6-diclo-4-(triflometyl)pyridazin (1 g, 4,61 mmol), *cis*-3-amino-1-metylxcyclobutan-1-ol hydroclorua (0,698 g, 5,07 mmol) và DIPEA (2,415 mL, 13,83 mmol) trong 5 mL 1-butanol được gia nhiệt ở 180°C trong 1 giờ trong thiết bị vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và dung dịch NaHCO₃ 10%. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch và được phân tách bằng phép sắc ký cột trên silica gel (40 g) sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH (từ 0% tới 10%). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp một cách tách biệt và được làm bay hơi để cho các hợp chất nêu ở đề mục Int P028 (lần rửa giải thứ nhất) dưới dạng dầu màu nâu và Int P029 (lần rửa giải thứ hai) dưới dạng chất rắn vàng nhạt, một cách tương ứng.

Int P028 (lần rửa giải thứ nhất): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,87 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,82 phút; MS m/z 282,1 [M+H]⁺

Int P029 (lần rửa giải thứ hai): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,83 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,27 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,82 phút; MS m/z 282,1 [M+H]⁺

(R)-6-clo-4-metyl-N-(1-metylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin, Int P030 và (R)-6-clo-5-metyl-N-(1-metylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin, Int P031



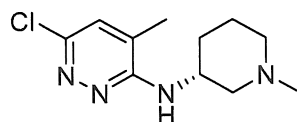
Dung dịch của 3,6-diclo-4-metylpyridazin (1,02 g, 6,26 mmol), (R)-1-metylpiperidin-3-amin (0,986 mL, 7,51 mmol) và DIPEA (3,28 mL, 18,77 mmol) trong 5 mL NMP được gia nhiệt ở 180°C trong 2 giờ dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng hầu hết được làm bay hơi và cặn được phân chia giữa CH₂Cl₂ và NaOH 1 M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (40 g) sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH (từ 0% tới 20%) để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp ~1:3 của các đồng phân định vùng. Hỗn hợp này được tinh sạch thêm và được phân tách bằng SFC bất đối xứng (Cột: ChiralPak AY, 250 × 30 mm, 5 μm; ở 38°C, Chất rửa giải B: 35 % EtOH + 0,1% NH₄OH, Tốc độ dòng: 50 mL/phút, áp suất: 100 bar, thời gian chu kỳ: 8 phút) để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục Int P030 (lần rửa giải thứ nhất) dưới dạng dầu màu cam và Int P031 (lần rửa giải thứ hai) dưới dạng chất rắn màu nâu, một cách tương ứng.

Int P030 (lần rửa giải thứ nhất): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,99 (s, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,50 – 4,42 (m, 1H), 2,69 - 2,38 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 - 2,25 (m, 1H) chồng lấp với 2,13 (s, 3H), 1,89 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0,40 phút; MS m/z 241,1 [M+H]⁺

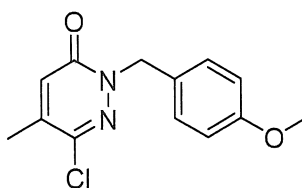
Int P031 (lần rửa giải thứ hai): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,52 (s, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 2,65 - 2,33 (m, 3H), 2,32 – 2,24 (m, 1H) chồng lấp với 2,26 (s, 3H) và 2,25 (s, 3H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,52 (m, 3H). LC-MS: Rt = 0,43 phút; MS m/z 241,1 [M+H]⁺

Mặt khác, chất trung gian pyridazin được thể Int P030 được điều chế sử dụng con đường chọn lọc định vùng được mô tả dưới đây:

(R)-6-clo-4-metyl-N-(1-metylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin, Int P030

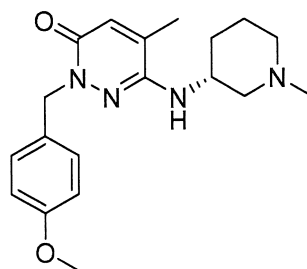


(1) 6-clo-2-(4-metoxymethyl)-5-metylpyridazin-3(2H)-on, Int P032



6-clo-4-metylpyridazin-3(2H)-on (25 g, 173 mmol), 1-(bromometyl)-4-metoxymetilen (36,5 g, 182 mmol), K_2CO_3 (47,8 g, 346 mmol) và Bu_4NBr (2,79 g, 8,65 mmol) được hòa tan trong 300 mL axetonitril. Hỗn hợp được gia nhiệt tới $90^\circ C$ và được khuấy trong 2,25 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đệm Celite®. Dịch chiết được làm bay hơi tới khô trong áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm. LC-MS: $R_t = 0,98$ phút; MS m/z 265,1 $[M+H]^+$

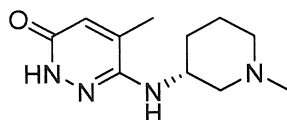
(2) (R)-2-(4-Metoxymethyl)-5-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3(2H)-on, Int P033



Hỗn hợp của Int P032 (30,5 g, 115,3 mmol), (R)-1-metylpiperidin-3-amin (15 g, 131 mmol) và Cs_2CO_3 (75 g, 231 mmol) trong 300 mL toluen khô được sục với nitơ trong 5 phút. Sau đó, $Pd(OAc)_2$ (1,3 g, 5,79 mmol) và BINAP (8 g, 12,85 mmol) được bổ sung lần lượt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong dòng hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn

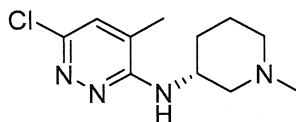
hợp sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua đệm Celite®. Bánh lọc được rửa với toluen. Dịch chiết được làm bay hơi tới khô trong áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu, mà được sử dụng mà không tinh sạch thêm. LC-MS: Rt = 0,51 phút; MS m/z 343,5 [M+H]⁺

(3) (R)-5-metyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3(2H)-on, Int P034



Int P033 (39,4 g, 115 mmol) được hòa tan trong 250 mL TFA. Hỗn hợp màu nâu đậm được khuấy trong dòng hồi lưu trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi tới khô. Cặn được hòa tan trong 200 mL axetonitril và 5 mL nước và được làm bay hơi tới khô lần nữa. Dầu màu đen tạo thành được nghiền với Et₂O. Dịch nổi được loại bỏ và dầu màu nâu còn lại được làm khô dưới chân không cao để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục mà được sử dụng mà không tinh sạch thêm. LC-MS: Rt = 0,19/0,25 phút (các ngưỡng phun); MS m/z 223,2 [M+H]⁺

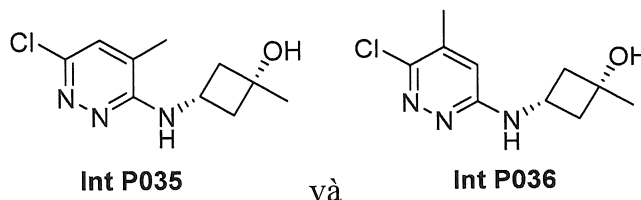
(4) (R)-6-clo-4-metyl-N-(1-metylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin, Int P030



POCl₃ (250 mL) được bổ sung vào dung dịch Int P034 (38,7 g, 115 mmol) trong 250 mL của axetonitril khô và hỗn hợp được gia nhiệt trong dòng hồi lưu trong 2,5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được làm bay hơi tới khô. Cặn dầu nâu đen được hòa tan trong 200 mL axetonitril. Dung dịch này được bổ sung từng giọt (tỏa nhiệt mạnh) vào dung dịch bão hòa đá lạnh của Na₂CO₃. Độ pH được điều chỉnh tới >12 bằng việc bổ sung NaOH 30%. Hỗn hợp màu đen này được làm bay hơi tới khô, sau đó được xử lý với hỗn hợp 1:1 của CH₂Cl₂ và MeOH. Huyền phù màu đen này được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Nó sau đó được lọc qua đệm Celite® và bánh lọc được rửa với nhiều hỗn hợp 1:1 của CH₂Cl₂ và MeOH hơn (~500 mL). Dịch chiết được làm bay hơi tới khô, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất

rắn màu đen mà được sử dụng mà không tinh sạch thêm. LC-MS: Rt = 0,43 phút; MS m/z 241,1 [M+H]⁺

cis-3-((6-clo-4-metylpyridazin-3-yl)amino)-1-metylxyclobutan-1-ol, Int P035 và
cis-3-((6-clo-5-metylpyridazin-3-yl)amino)-1-metylxyclobutan-1-ol, Int P036

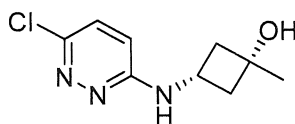


Dung dịch của *cis*-3-amino-1-metylxyclobutan-1-ol (309 mg, 2,392 mmol), 3,6-diclo-4-metylpyridazin (300 mg, 1,840 mmol) và DIPEA (1,3mL, 7,36 mmol) trong 1,9 mL 1-butanol được gia nhiệt ở 180°C trong 90 phút trong thiết bị vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và dầu màu cam thô được phân chia giữa EtOAc và dung dịch Na₂CO₃ 2 M. Chất chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch và được phân tách bằng phép sắc ký cột trên silica gel (40 g) sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH (từ 0% tới 5%). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp một cách tách biệt và được làm bay hơi để cho các hợp chất nêu ở đề mục Int P035 (lần rửa giải thứ nhất) dưới dạng chất rắn màu be và Int P036 (lần rửa giải thứ hai) dưới dạng chất rắn màu trắng, một cách tương ứng.

Int P035 (lần rửa giải thứ nhất): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,02 (s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,45 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,58 phút; MS m/z 228,1 [M+H]⁺

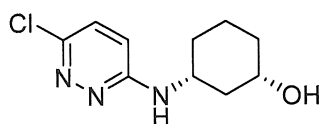
Int P036 (lần rửa giải thứ hai): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6,52 – 6,47 (m, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 1H), 3,91 – 3,76 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,29 (d, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 1,43 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,58 phút; MS m/z 228,1 [M+H]⁺

cis-3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)-1-metylxyclobutan-1-ol, Int P037



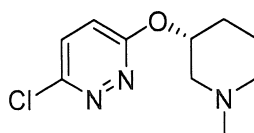
Dung dịch của 3,6-diclopyridazin (1 g, 6,71 mmol), *cis*-3-amino-1-metylcyclobutan-1-ol (0,970 g, 7,05 mmol) và DIPEA (4,1 mL, 23,49 mmol) trong 8 mL 1-butanol được gia nhiệt ở 180°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết 3 lần với EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được nghiền với axetonitril trong 20 phút, được lọc và được rửa một lần nữa với axetonitril để cho hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,33 (chồng lấp d, 1H và br s, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 2,42 – 2,34 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,53 phút; MS m/z 214,1 [M+H]⁺

(1S,3R)-3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)cyclohexan-1-ol, Int P038



Dung dịch của 3,6-diclopyridazin (100 mg, 0,671 mmol), (1S,3R)-3-aminoxyclohexan-1-ol (102 mg, 0,671 mmol) và DIPEA (0,352 mL, 2,014 mmol) được gia nhiệt ở 180°C trong thiết bị vi sóng trong 1 giờ. Cặn được hòa tan trong EtOAc và được rửa với NaHCO₃ bão hòa và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phép sắc ký cột trên silica gel (12 g) sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH (từ 0% tới 10%) tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn dính. LC-MS: Rt = 0,55 phút; MS m/z 228,1 [M+H]⁺

(R)-3-clo-6-((1-metylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin, Int P039



Bổ sung chậm NaH (60% trong dầu khoáng, 161 mg, 4,0 mmol) vào hỗn hợp đá lạnh của 3,6-diclopyridazin (150 mg, 1,0 mmol) và (R)-3-hydroxy-1-metylpiperidin (128 mg, 1,1 mmol) trong 1 mL 1,4-dioxan và huyền phù được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nó sau đó được làm ngừng bởi việc bổ sung thận trọng nước và được axit hóa với HCl 1

M. Lóp nước được rửa và được rửa với EtOAc, sau đó được bazơ hóa bằng việc bổ sung dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và được chiết với EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm bay hơi và phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (25 g) sử dụng CH_2Cl_2 và MeOH (từ 0% tới 20%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,76 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,22 – 5,14 (m, 1H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,48 – 2,43 (m, 1H) chồng lấp với tín hiệu DMSO, 2,24 – 2,19 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 1H), 1,55 – 1,50 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0,36 phút; MS m/z 228,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Các chất trung gian pyridazin dưới đây (IntP) được điều chế tương tự với các quy trình ở trên sử dụng các 3,6-dihalopyridazin tương ứng và các amin thích hợp, tùy chọn tiếp theo sau bởi bước loại bỏ bảo vệ:

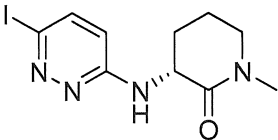
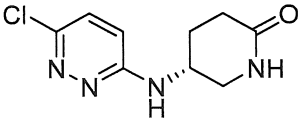
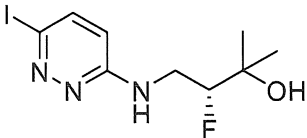
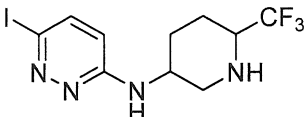
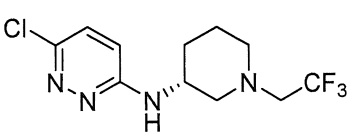
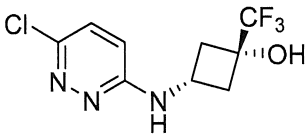
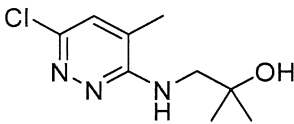
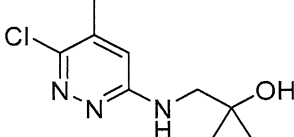
Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
Int P040		(S)-2-(3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)piperidin-1-yl)etan-1-ol	Rt = 0,32; 257,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Int P041		(rac)-(8r,8ar)-N-(6-clopyridazin-3-yl)octahydroindolizin-8-amin	Rt = 0,38; 253,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Int P042		(rac)-6-clo-N-(1-isopropylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,35; 255,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Int P043		tert-Butyl (3R,5S)-3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)-5-hydroxypiperidin-1-carboxylat	Rt = 0,78; 329,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
Int P044		(<i>rac</i>)-2-(2-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)etan-1-ol)	Rt = 0,34; 271,2 [M+H] ⁺
Int P045		(<i>S</i>)-6-chloro-N-((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,38; 241,2 [M+H] ⁺
Int P046		(<i>rac</i>)-tert-Butyl 5-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxylat	Rt = 0,98; 349,2 [M+H] ⁺
Int P047		2-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)methyl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol	Rt = 0,92; 310,1 [M+H] ⁺
Int P048		(<i>rac</i>)-(1s,2s,5s)-N-(6-chloropyridazin-3-yl)-8-methyl-8-azabixclo[3.2.1]octan-2-amin	Rt = 0,37; 253,2 [M+H] ⁺
Int P049		(<i>R</i>)-6-chloro-3-(((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-4-cacbonitril	Rt = 0,44; 266,3 [M+H] ⁺
Int P050		(<i>rac</i>)-2-(((1s,2s,5s)-2-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-8-azabixclo[3.2.1]octan-8-yl)etan-1-ol	Rt = 0,39; 284,2 [M+H] ⁺
Int P051		(<i>R</i>)-2-(3-(((6-chloro-4-methylpyridazin-3-yl)amino)piperidin-1-yl)etan-1-ol	Rt = 0,42; 271,3 [M+H] ⁺

Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
Int P052		(rac)-((cis)-5-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-yl)metanol	Rt = 0,34; 257,2 [M+H] ⁺
Int P053		(rac)-3-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol	Rt = 0,39; 218,1 [M+H] ⁺
Int P054		(rac)-(1s,2r,3s)-3-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol	Rt = 0,43; 230,1 [M+H] ⁺
Int P055		(R)-6-clo-N-(pyrolidin-2-ylmetyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,33; 213,2 [M+H] ⁺
Int P056		(rac)-1-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-3-metylbutan-2-ol	Rt = 0,62; 216,2 [M+H] ⁺
Int P057		1-((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-2-metylpropan-2-ol	Rt = 0,49; 202,1 [M+H] ⁺
Int P058		N1-(6-chloropyridazin-3-yl)-N2,N2,2-trimetylpropan-1,2-diamin	Rt = 0,36; 229,2 [M+H] ⁺
Int P059		(R)-6-clo-N-(1-metylpyrolidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,32; 213,1 [M+H] ⁺
Int P060		1-((6-chloropyridazin-3-yl)oxy)-2-metylpropan-2-ol	Rt = 0,58; 203,1 [M+H] ⁺

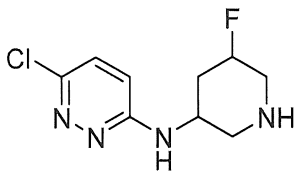
Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
Int P061		(R)-6-clo-N-(piperidin-2-ylmetyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,37; 227,1 [M+H] ⁺
Int P062		(S)-6-clo-N-(piperidin-2-ylmetyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,37; 227,1 [M+H] ⁺
Int P063		(S)-6-clo-N-((4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,37; 249,1 [M+H] ⁺
Int P064		(R)-6-clo-N-((4,4-diflopyrrolidin-2-yl)metyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,37; 249,1 [M+H] ⁺
Int P065		(rac)-trans-2-((6-clopyridazin-3-yl)amino)xclopentanol	Rt = 0,55; 214,2 [M+H] ⁺
Int P066		2-((6-clopyridazin-3-yl)amino)etanol	Rt = 0,36; 174,0 [M+H] ⁺
Int P067		2-((6-clo-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)amino)etanol	Rt = 0,65; 242,1 [M+H] ⁺
Int P068		6-clo-N-(2,2,2-trifloetyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,33; 212,1 [M+H] ⁺
Int P069		6-clo-N-(pyridin-2-ylmetyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,45; 221,1 [M+H] ⁺

Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
Int P070		N1-(6-clopyridazin-3-yl)-2-metylpropan-1,2-diamin	Rt = 0,33; 201,1 [M+H] ⁺
Int P071		(S)-3-metyl-2-(6-((1-metylpyrrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	Rt = 0,68; 353,2 [M+H] ⁺
Int P072		<i>cis</i> -3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)xcyclobutan-1-ol	Rt = 0,41; 200,1 [M+H] ⁺
Int P073		<i>trans</i> -3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)xcyclobutan-1-ol	Rt = 0,43; 200,1 [M+H] ⁺
Int P074		(S)-6-clo-N-(piperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,35; 213,2 [M+H] ⁺
Int P075		6-clo-N-((2-metylpyridin-3-yl)metyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,37; 235,1 [M+H] ⁺
Int P076		(S)-6-clo-N-(1-metylpipeiridin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,33; 227,2 [M+H] ⁺
Int P077		(1R,3R)-3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)xcyclohexan-1-ol	Rt = 0,57; 228,1 [M+H] ⁺
Int P078		(1S,3S)-3-((6-Iodopyridazin-3-yl)amino)xcyclohexan-1-ol	Rt = 0,61; 320,1

Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
			[M+H] ⁺
Int P079		(R)-3-(((6-iodopyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-on	Rt = 0,59; 333,0 [M+H] ⁺
Int P080		(R)-5-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-on	Rt = 0,45; 227,1 [M+H] ⁺
Int P081		(R)-3-fluoro-4-(((6-iodopyridazin-3-yl)amino)-2-methylbutan-2-ol	Rt = 0,63; 326,0 [M+H] ⁺
Int P082		6-Iodo-N-(6-(trifluoromethyl)piperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,68; 373,1 [M+H] ⁺
Int P083		(R)-6-chloro-N-(1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,91; 295,1 [M+H] ⁺
Int P084		<i>cis</i> -3-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-1-(trifluoromethyl)cyclobutan-1-ol	Rt = 0,68; 268,0 [M+H] ⁺
Int P085		1-(((6-chloro-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-2-ol	Rt = 0,59; 216,1 [M+H] ⁺
Int P086		1-(((6-chloro-5-methylpyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-2-ol	Rt = 0,57; 216,1 [M+H] ⁺

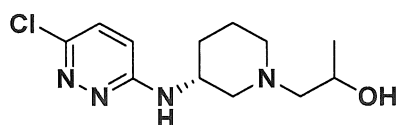
Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
Int P087		(R)-6-clo-4,5-dimetyl-N-(1-methylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,51 255,3 [M+H] ⁺
Int P088		1-(tert-Butyl) 2-metyl 5-(((6-clopyridazin-3-yl)amino)piperidin-1,2-dicarboxylat	Rt = 0,95 371,4 [M+H] ⁺
Int P089		6-clo-N-(pyrimidin-5-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,51 208,1 [M+H] ⁺
Int P090		6-clo-N-xyclopropylpyridazin-3-amin	Rt = 0,53 170,1 [M+H] ⁺
Int P091		6-clo-N-(pyridin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,44 207,1 [M+H] ⁺
Int P092		(rac)-6-clo-N-(1,3-dimethylpiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,43 241,1 [M+H] ⁺
Int P093		tert-Butyl (R)-3-(((6-clopyridazin-3-yl)amino)piperidin-1-carboxylat	Rt = 0,98; 313,3 [M+H] ⁺
Int P094		tert-Butyl (2S,4S)-2-(((6-clopyridazin-3-yl)amino)metyl)-4-flopyrolidin-1-carboxylat	Rt = 0,97; 331,2 [M+H] ⁺

Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
Int P095		tert-Butyl (2S,4R)-2-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)methyl)-4-fluoropyrrolidin-1-carboxylat	Rt = 0,98; 331,3 [M+H] ⁺
Int P096		(rac)-6-clo-N-((4-methylmorpholin-3-yl)methyl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,39; 243,3 [M+H] ⁺
Int P097		(S)-3-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-ol	Rt = 0,75; 256,1 [M+H] ⁺
Int P098		2-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-2-metylpropan-1-ol	Rt = 0,61; 202,0 [M+H] ⁺
Int P099		(rac)-Benzyl (cis)-3-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)-2-metylpiiperidin-1-carboxylat	Rt = 1,07; 361,2 [M+H] ⁺
Int P100		(R)-6-clo-N-(piperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,39; 213,1 [M+H] ⁺
Int P101		4-(2-(((6-chloropyridazin-3-yl)amino)etyl)benzensulfonamit	Rt = 0,63; 313,3 [M+H] ⁺
Int P102		(rac)-trans-6-clo-N-(5-flopiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,38; 231,1 [M+H] ⁺
Int P103		(rac)-cis-6-clo-N-(5-flo-1-metylpiiperidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,32; 245,1 [M+H] ⁺

Số Int	Cấu trúc	Tên	LC-MS (phút; m/z)
Int P104		(<i>rac</i>)- <i>cis</i> -6-clo-N-(5-flopipepidin-3-yl)pyridazin-3-amin	Rt = 0,33; 231,1 [M+H] ⁺

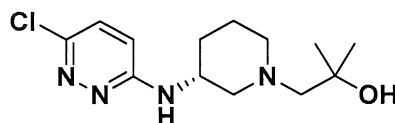
Các cải biến thêm của các chất trung gian piperazin:

1-((R)-3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)piperidin-1-yl)propan-2-ol, Int P105



Int P100 (200 mg, 0,621 mmol) được hòa tan trong 2 mL của DMF trước khi bổ sung K₂CO₃ (429 mg, 3,11 mmol) và 1-clopropan-2-ol (0,23 mL, 1,86 mmol). Huyền phù màu vàng được khuấy ở 100°C trong 4,5 giờ và sau đó ở 120°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với lượng nhỏ của nước và được tinh sạch bởi HPLC pha đảo đối xứng để cho hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn vàng nhạt. LC-MS: Rt = 0,40 phút; MS m/z 271,2 [M+H]⁺

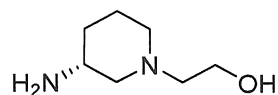
(R)-1-(3-((6-clopyridazin-3-yl)amino)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol, Int P106



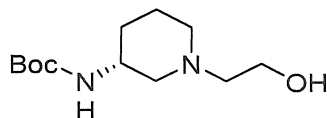
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả ở trên cho Int P105 sử dụng Int P100 và 1-clo-2-metylpropan-2-ol. LC-MS: Rt = 0,47 phút; MS m/z 285,3 [M+H]⁺

Tổng hợp các amin được lựa chọn cho các chất trung gian nêu trên

(R)-2-(3-Aminopiperidin-1-yl)etan-1-ol dihydroclorua, Int A107



(1) tert-Butyl (R)-(1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)carbamate, Int A108

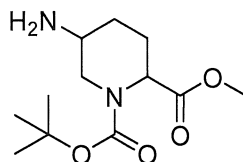


Huyền phù của tert-butyl (R)-piperidin-3-ylcarbamate (10 g, 49,9 mmol), 2-bromoetan-1-ol (6,24 g, 49,9 mmol) và Na_2CO_3 (10,58 g, 100 mmol) trong 100 mL axetonitril được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Huyền phù được lọc và chất rắn được rửa vài lần với axetonitril. Các dịch lọc được kết hợp được làm bay hơi. Cặn được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng CH_2Cl_2 và MeOH (từ 0% tới 10%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: $R_t = 0,40$ phút; MS m/z 245,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

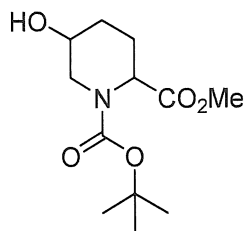
(2) (R)-2-(3-Aminopiperidin-1-yl)etan-1-ol dihydroclorua, Int A107

Dung dịch của Int A108 (10,0 g, 40,9 mmol) trong 20 mL CH_2Cl_2 được xử lý với HCl 4 M trong 1,4-dioxan (40,9 mL, 164 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa vài lần với 1,4-dioxan và được làm khô qua đêm ở 60°C dưới chân không cao để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. LC-MS: $R_t = 0,15$ phút; MS m/z 145,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-(tert-Butyl) 2-metyl 5-aminopiperidin-1,2-dicarboxylat, Int A109

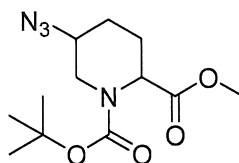


(1) 1-(tert-Butyl) 2-metyl 5-hydroxypiperidin-1,2-dicarboxylat, Int A110



1-tert-Butyl-2-metyl 5-oxopiperidin-1,2-dicarboxylat (500 mg, 1,943 mmol) được hòa tan trong 15 mL MeOH và được làm mát tới 0°C. NaBH₄ (73,5 mg, 19,43 mmol) được bổ sung từng phần. Sau khi khuấy trong 3 giờ, một nửa MeOH được loại bỏ trong áp suất giảm. Cặn được pha loãng với EtOAc và được rửa sau đó với HCl 0,5 M, NaOH 0,5 M và nước muối. Dịch chiết hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu. Hỗn hợp của các đồng phân không đối quang được sử dụng mà không tinh sạch thêm. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4,95 (d, 1H), 4,70 – 4,54 (m, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 1H), 3,68 và 3,67 (2 s (các đồng phân không đối quang), 3H), 3,42 – 3,29 (m, 2H), 2,11 – 2,05 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,41 và 1,36 (2 s (các đồng phân không đối quang), 9H), 1,04 – 0,94 (m, 1H).

(2) 1-(tert-Butyl) 2-metyl 5-azidopiperidin-1,2-dicarboxylat, Int A111



Int A110 (526 mg, 1,927 mmol) được hòa tan trong 10 mL toluen và được xử lý ở nhiệt độ phòng với PPh₃ (1,064 g, 4,06 mmol) và Zn(N₃)₂ (468 mg, 1,521 mmol). DIAD (0,789 mL, 4,06 mmol) sau đó được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Hyflo và được rửa với EtOAc. Dịch chiết được làm bay hơi và phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (50 g) sử dụng n-heptan và EtOAc (từ 10% tới 80%), để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4,88 – 4,63 (m, 1H), 4,05 – 3,90 (m,

2H), 3,68 (s, 3H), 3,19 – 2,97 (m, 1H), 1,99 – 1,78 (m, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 1,41 và 1,39 (2 s (các đồng phân không đối quang), 9H).

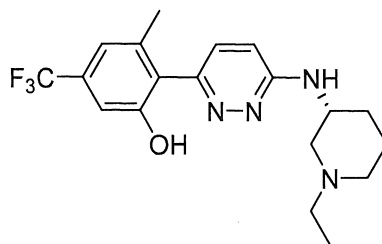
(3) 1-(tert-Butyl) 2-metyl 5-aminopiperidin-1,2-dicarboxylat, Int A109

Bổ sung dung dịch Int A111 (426 mg, 1,498 mmol) trong 30 mL MeOH vào huyền phù của Pd/C (159 mg, 0,15 mmol, hàm lượng Pd 10 %) trong 10 mL MeOH. Hỗn hợp được hydro hóa trong áp suất môi trường ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua đệm Celite® và được rửa với EtOAc. Dịch chiết được làm bay hơi để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân không đối quang và được sử dụng mà không tinh sạch thêm. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4,75 – 4,5 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,15 – 2,86 (m, 2H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,49 – 1,40 (m, 2H) chồng lấp với 1.38 (s, 9H).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ Ex 001

(R)-2-(6-(((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol

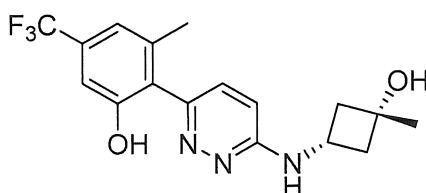


Int P024 (770 mg, 1,663 mmol) và Int B010 (754 mg, 2,495 mmol) được hòa tan trong 8 mL 1,4-dioxan và Na₂CO₃ 2M (0,25 mL, 0,499 mmol) được bổ sung. Sau đó, Pd(Ph₃P)₄ (96 mg, 0,083 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được sục với nitơ trong 5 phút và sau đó được khuấy ở 120°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết hai lần với EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm bay hơi và cặn được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH (từ 0% tới 10%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 1H),

6,88 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,07 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 - 1,83 (m, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 1H), 1,01 (t, 3H). LC-MS: Rt = 0,42 phút; MS m/z 241,3 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 002

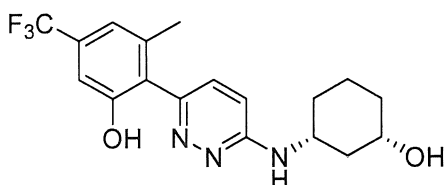
2-(6-(((*cis*)-3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflormethyl)phenol



Hỗn hợp của Int P037 (50 mg, 0,145 mmol), Int B005 (35,1 mg, 0,160 mmol) và Na₂CO₃ 2 M (0,218 mL, 0,435 mmol) trong 1 mL DME và 1 mL nước được sục với argon trong 3 phút. Sau đó, Pd(PPh₃)₄ (8,38 mg, 7,25 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 140°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (4 g) sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH (từ 0% tới 4%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,13 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 1H), 2,45 – 2,38 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 2H), 1,29 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,80 phút; MS m/z 354,1 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 003

2-(6-(((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflormethyl)phenol

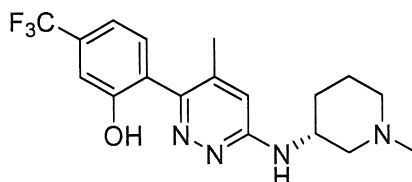


Hỗn hợp của Int P038 (50 mg, 0,220 mmol), Int B010 (73,0 mg, 0,242 mmol) và Na₂CO₃ 2 M (0,329 mL, 0,659 mmol) trong 5 mL 1,4-dioxan và được sục với argon

trong 3 phút. Sau đó, $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (7,61 mg, 6,59 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 6 giờ. Một phần khác của Int B010 (50,0 mg, 0,166 mmol) được bổ sung cùng với nhiều $\text{Pd(PPh}_3)_4$ hơn (5 mg, 4,33 μmol) và việc gia nhiệt được tiếp tục trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Nó được pha loãng với nước và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bởi SFC (Cột: Waters TORUS 2-PIC 130A, 250×30 mm, 5 μm ; 35°C , Chất rửa giải B: 17-25% MeOH trong 10 phút, Tốc độ dòng: 100 mL/phút, áp suất: 120 bar) để cho hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 3,93 – 3,80 (m, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 2,27 – 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 1H), 1,18 – 1,00 (m, 3H). LC-MS: $R_t = 0,78$ phút; MS m/z 368,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ Ex 004

(R)-2-(4-metyl-6-((1-metylpiiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol

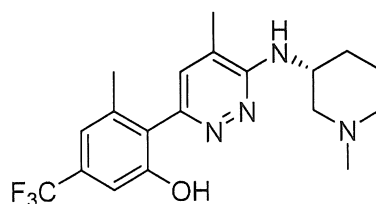


Hỗn hợp của Int P031 (438 mg, 1,819 mmol), bán sẵn trên thị trường (2-hydroxy-4-(triflometyl)phenyl)boronic axit (CAS 1072951-50-8, 412 mg, 2,001 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (63,1 mg, 0,055 mmol) và NaHCO_3 1,2 M (4,55 mL, 5,46 mmol) trong 9 mL 1,4-dioxan được gia nhiệt ở 105°C qua đêm. Để hoàn tất việc chuyển đổi, một phần khác của (2-hydroxy-4-(triflometyl)phenyl)boronic axit (187 mg, 0,909 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 180°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết hai lần với CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (40 g) sử dụng CH_2Cl_2 và MeOH (từ 0% tới 20%). Sản phẩm chứa các phân đoạn được làm bay hơi và được nghiền với CH_2Cl_2 để cho hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10,45 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H),

6,70 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H, chồng lấp với m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,59 - 1,48 (m, 1H), 1,35 - 1,24 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,67 phút; MS m/z 367,3 [M+H]⁺

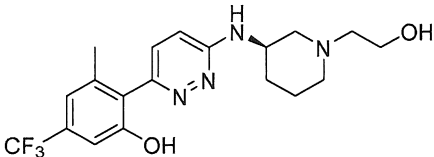
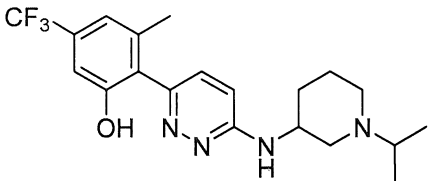
Ví dụ Ex 005

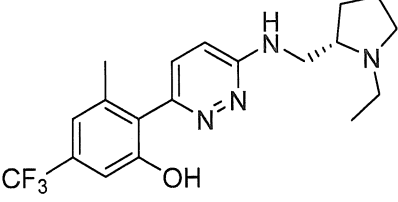
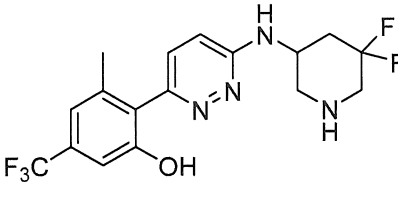
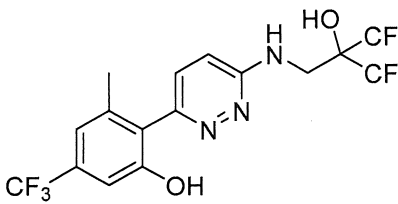
(R)-3-metyl-2-(5-metyl-6-((1-metyl-piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol

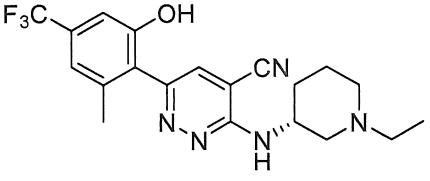
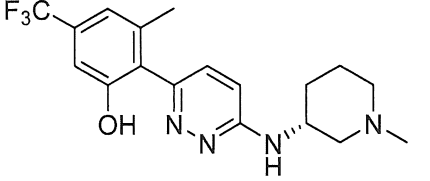
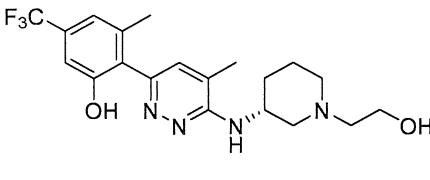


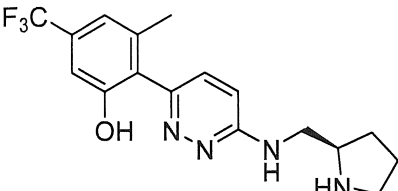
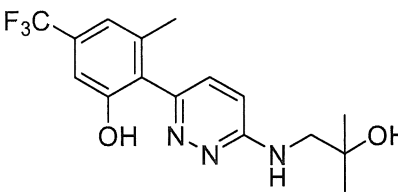
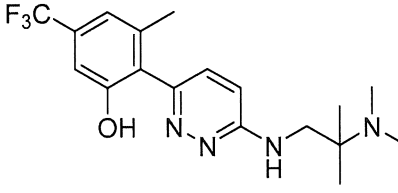
Hỗn hợp của amin Int P030 (76 mg, 0,316 mmol), boronat Int B010 (124 mg, 0,410 mmol) và Na₂CO₃ 2 M trong nước (0,474 mL, 0,947 mmol) trong 2 mL 1,4-dioxan được sục với argon trong 3 phút. Sau đó, Pd(Ph₃P)₄ (10,9 mg, 9,4 μmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ. Một phần khác của Int B010 (50 mg, 0,166 mmol) và Pd(Ph₃P)₄ (10,9 mg, 9,4 μmol) được bổ sung và việc gia nhiệt tiếp tục qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước và được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bởi SFC (Cột: Waters Viridis 2-EP 130A, 250 × 30 mm, 5 μm; 35°C, Chất rửa giải B: MeOH 16-24% trong 10 phút. Tốc độ dòng: 100 mL/phút, áp suất: 120 bar) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,12 (s, 1H), 7,13 – 7,11 (m, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 1H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,12 (br s, 3+3H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,74 phút; MS m/z 381,3 [M+H]⁺

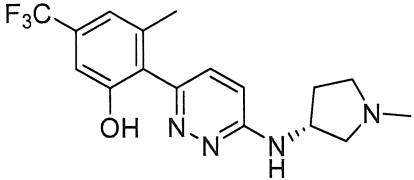
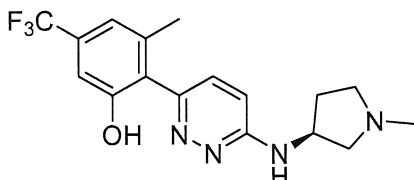
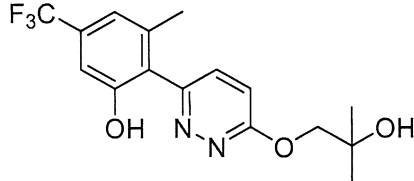
Các ví dụ sau đây được tổng hợp tương tự với các quy trình ở trên, sử dụng các chất trung gian halo-pyridazin thích hợp (Int P) và các axit boronic hoặc các chất trung gian boronat tương ứng (Int B) hoặc các axit boronic bán sẵn trên thị trường (BCA), một cách tương ứng, tùy chọn tiếp theo sau bởi các bước loại bỏ bảo vệ:

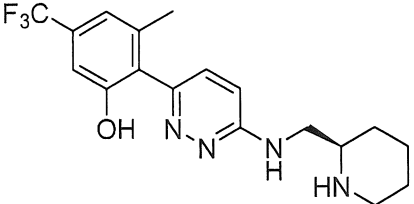
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 006	 (R)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 4,19 – 4,01 (m, 1H), 3,50 (q, 2H), 3,00-2,88 (m, 1H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,18-1,98 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,61 – 1,46 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 1H).	Rt = Int 0,70; 397,2 [M+H] ⁺	Int P040 & Int B010
Ex 007	 2-(6-((1-isopropylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,11 (q, 1H), 3,16 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,06-1,34 (m, 5H), 1,33-0,89 (m, 8H).	Rt = Int 0,71; 395,4 [M+H] ⁺	Int P042 & Int B010

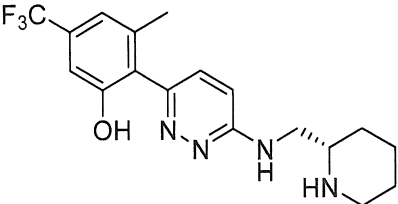
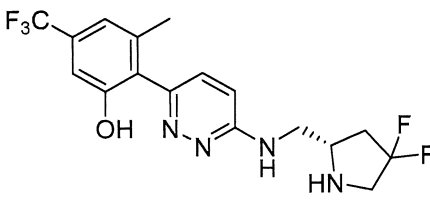
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 008	 (S)-2-(6-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (rộng s, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 1H), 3,26-3,07 (s, 2H), 3,03-2,84 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,82-1,53 (m, 3H), 1,18-1,01 (m, 3H).	Rt = 0,70; 381,4 [M+H] ⁺	Int P045 & Int B010
Ex 009	 2-(6-(((5,5-difluoropiperidin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,44-4,33 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 2H), 3,54-3,21 (d, 2H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,12 (s, 3H).	Rt = 0,71; 389,3 [M+H] ⁺	Int P046 & Int B010
Ex 010	 3-methyl-2-(6-(((3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,29 (bs, 1H), 10,00 (bs, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,07 (d, 2H), 2,12 (s, 3H).	Rt = 1,13; 450,2 [M+H] ⁺	Int P047 & Int B010

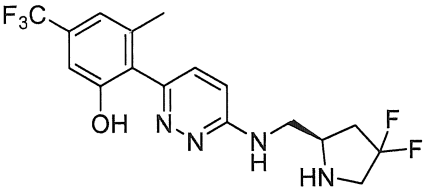
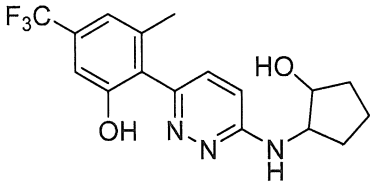
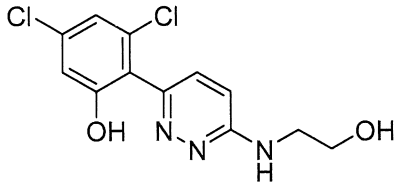
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 011	 (R)-3-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-4-carbonitril	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,30 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,10 - 2,58 (m, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,25-2,00 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,96 -1,44 (m, 5H), 1,20-1,00 (m, 3H).	Rt = 0,77; 406,3 [M+H] ⁺	Int P049 & Int B010
Ex 012	 (R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 1H).	Rt = 0,69; 367 [M+H] ⁺	Int P025 & Int B010
Ex 013	 (R)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,39 - 5,23 (m, 1H), 4,77 - 4,51 (m, 1H), 3,84 - 3,62 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,15 - 1,50 (m, 6H).	Rt = 0,71; 411 [M+H] ⁺	Int P051 & Int B010

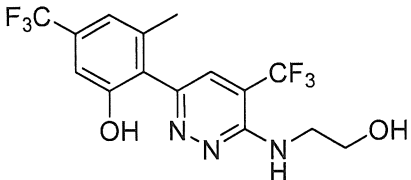
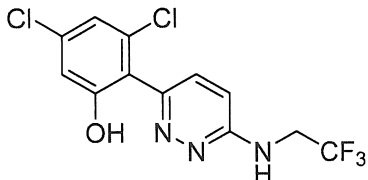
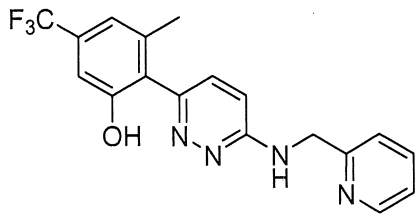
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 014	 (R)-3-metyl-2-(6-((pyrrolidin-2-ylmetyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7,26 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,45 – 3,39 (m, 1H), 3,03 – 2,97 (m, 1H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,76 – 1,70 (m, 1H), 1,57 – 1,47 (m, 1H).	Rt = Int 0,68; 353 [M+H] +	Int P055 & Int B010
Ex 015	 2-(6-((2-hydroxy-2-metylpropyl) amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,76 (t, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,38 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,18 (s, 6H).	Rt = Int 0,77; 342 [M+H] +	Int P057 & Int B010
Ex 016	 2-(6-((2-(dimetylamino)-2-metylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 3H), 6,61 – 6,33 (m, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,08 (s, 6H).	Rt = Int 0,69; 369 [M+H] +	Int P058 & Int B010

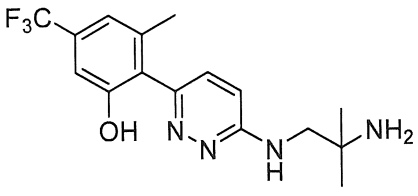
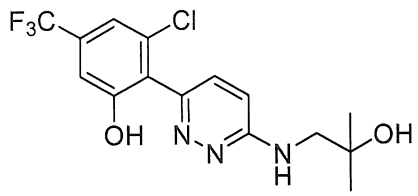
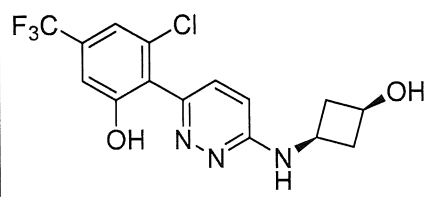
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 017	 (R)-3-metyl-2-(6-((1-metyl pyrrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,61 – 4,46 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 1H), 2,96 – 2,79 (m, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 3H), 2,41 – 2,33 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 1H).	Rt = 0,65; 353 [M+H] ⁺	Int P059 & Int B010
Ex 018	 (S)-3-metyl-2-(6-((1-metyl pyrrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,73 – 2,65 (m, 1H), 2,49 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,40 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,71 – 1,63 (m, 1H).	Rt = 0,68; 353 [M+H] ⁺	Int P071 & Int B010
Ex 019	 2-(6-(2-hydroxy-2-metyl propoxy)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,27 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).	Rt = 0,94; 343 [M+H] ⁺	Int P060 & Int B010

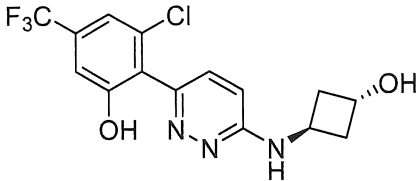
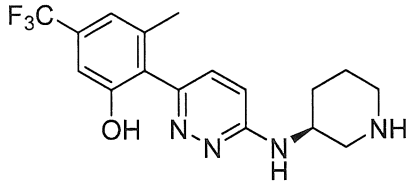
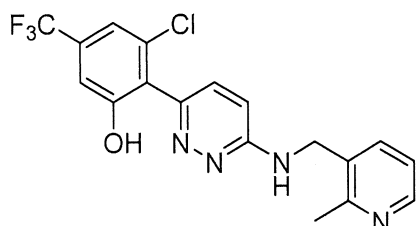
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 020	 (R)-3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,99 (br s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 3,37 – 3,32 (m, 2H) chồng lấp với tín hiệu nước, 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,00 – 2,91 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,55 – 2,51 (m, 1H) chồng lấp với tín hiệu DMSO, 2,12 (s, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 1,70 – 1,62 (m, 1H), 1,55 – 1,45 (m, 1H), 1,38 – 1,26 (m, 2H), 1,13 – 1,04 (m, 1H).	Rt = 0,68; 367,3 [M+H]⁺	Int P061 & Int B010

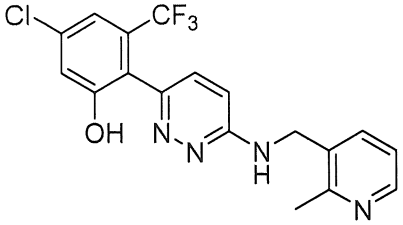
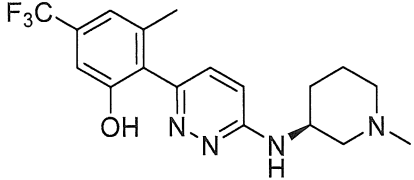
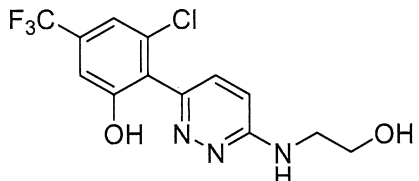
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 021	 (S)-3-metyl-2-(6-((piperidin-2-ylmetyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 2H), 3,40 – 3,22 (m, 3H) chồng lấp với tín hiệu nước, 3,00 – 2,93 (m, 1H), 2,77 – 2,65 (m, 1H), 2,55 – 2,51 (m, 1H) chồng lấp với tín hiệu DMSO, 2,13 (s, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 1,70 – 1,62 (m, 1H), 1,56 – 1,47 (m, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 2H), 1,16 – 1,02 (m, 1H), phenolic proton không được quan sát thấy.	Rt = 0,7; 367,3 [M+H] ⁺	Int P062 & Int B010
Ex 022	 (S)-2-(6-(((4,4-diflopyrolidin-2-yl)metyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,49 – 3,42 (m, 2H), 3,28 – 3,14 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,88 (m, 1H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 1H).	Rt = 0,71; 389 [M+H] ⁺	Int P063 & Int B010

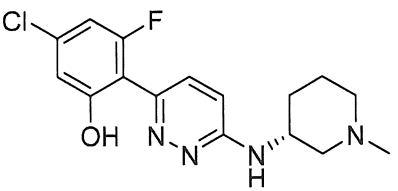
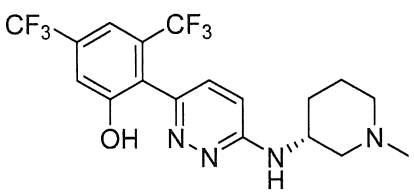
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 023	 (R)-2-(6-(((4,4-diflopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,54 – 3,46 (m, 2H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H).	Rt = 0,73; 389 [M+H] ⁺	Int P064 & Int B010
Ex 024	 (trans)-2-(6-((2-hydroxycyclopentyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,04 – 3,87 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 2H), 1,57 – 1,44 (m, 2H).	Rt = 0,80; 354 [M+H] ⁺	Int P065 & Int B010
Ex 025	 3,5-diclo-2-(6-((2-hydroxyethyl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,57 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,89 – 4,73 (m, 1H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 3,51 – 3,41 (m, 2H).	Rt = 0,60; 300 [M+H] ⁺	Int P066 & Int B018

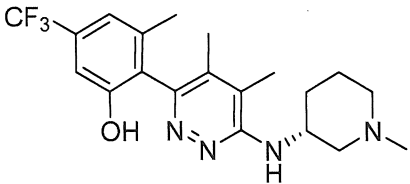
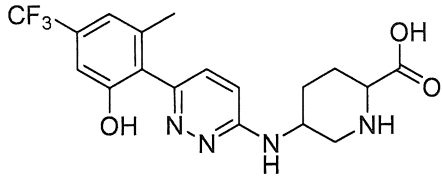
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 026	 2-(6-((2-hydroxyethyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,27 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 4,88 – 4,80 (m, 1H), 3,72 – 3,60 (m, 4H), 2,16 (s, 3H).	Rt = 0,95; 382 [M+H] ⁺	Int P067 & Int B010
Ex 027	 3,5-dichloro-2-(6-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,58 (s, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,98 – 6,93 (m, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 2H).	Rt = 1,02; 338 [M+H] ⁺	Int P068 & Int B018
Ex 028	 3-methyl-2-(6-((pyridin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 8,60 – 8,50 (m, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 1H), 7,58 – 7,50 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,71 (d, 2H), 2,11 (s, 3H).	Rt = 0,83; 361 [M+H] ⁺	Int P069 & Int B010

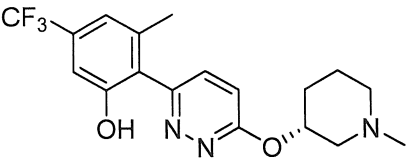
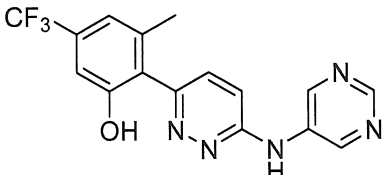
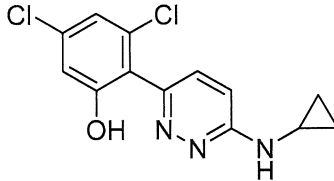
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 029	 2-(6-((2-Amino-2-methylpropyl) amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7,31 (d, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,59 (d, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,27 (s, 6H).	Rt = Int 0,67; 341 [M+H] +	Int P070 & Int B010
Ex 030	 3-chloro-2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,79 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).	Rt = Int 0,88; 362 [M+H] +	Int P057 & Int B001
Ex 031	 3-chloro-2-(6-((cis-3-hydroxy cyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,79 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,03 – 3,78 (m, 2H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 1,94 – 1,63 (m, 2H).	Rt = Int 0,83; 360 [M+H] +	Int P072 & Int B001

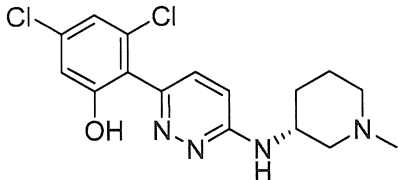
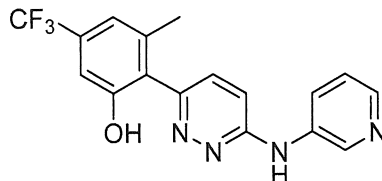
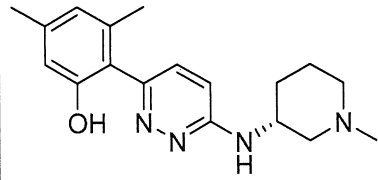
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 032	 3-chloro-2-(6-((<i>trans</i> -3-hydroxycyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 2H), 2,30 – 2,10 (m, 4H).	Rt = 0,81; 360 [M+H] ⁺	Int P073 & Int B001
Ex 033	 (<i>S</i>)-3-metyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7,19 (d, 1H), 6,83 – 6,67 (m, 2H), 6,68 – 6,48 (m, 2H), 4,03 – 3,78 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,87 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,44 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,48 – 1,31 (m, 2H).	Rt = 0,66; 353 [M+H] ⁺	Int P074 & Int B010
Ex 034	 3-chloro-2-(6-(((2-metylpyridin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,78 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,61 (d, 2H), 2,56 (s, 3H).	Rt = 0,79; 395 [M+H] ⁺	Int P075 & Int B001

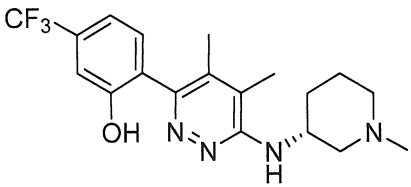
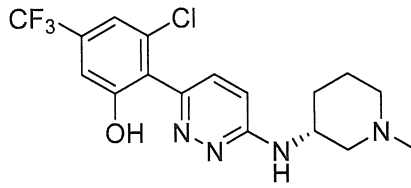
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 035	 5-chloro-2-(6-(((2-methylpyridin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,69 (s, 1H), 8,41 – 8,26 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,43 – 7,39 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 2,55 (s, 3H).	Rt = 0,73; 395 [M+H] ⁺	Int P075 & Int B001
Ex 036	 (S)-3-methyl-2-(6-(((1-methylpiperidin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,92 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 1H).	Rt = 0,67; 367 [M+H] ⁺	Int P076 & Int B010
Ex 037	 3-chloro-2-(6-((2-hydroxyethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,79 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,81 (t, 1H), 3,61 (q, 2H), 3,47 (q, 2H).	Rt = 0,78; 334 [M+H] ⁺	Int P066 & Int B001

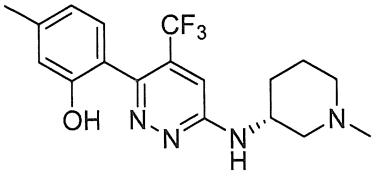
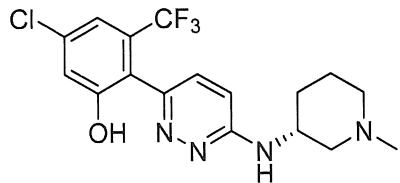
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 038	 Muối (R)-5-clo-3-flo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) (ppm) 9,66 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,84 (d, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 1,88 - 1,67 (m, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 1H).	Rt = 0,76; 337,2 [M+H] ⁺	Int P025 & Int B022
Ex 039	 (R)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) (ppm) 10,98 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,09 (s br, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,37-1,28 (m, 1H).	Rt = 0,75; 424,4 [M+H] ⁺	Int P025 & Int B023

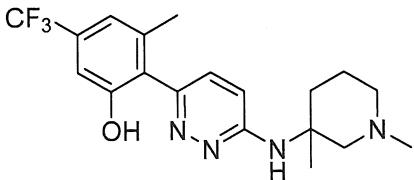
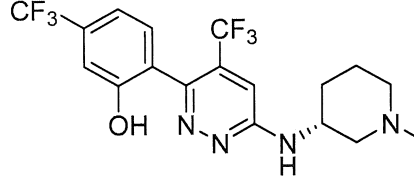
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 040	 Muối 2-(4,5-dimetyl-6-(((R)-1-metyl-piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol TFA	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) (ppm) 10,52 (s, 1H), 9,96 – 9,64 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,61 (s br, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,93-2,76 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 8H), 1,86-1,60 (m, 2H).	Rt = 0,72 và 0,76 (các chất đồng phân atrop); 395,3 [M+H] ⁺	Int P087 & Int B010
Ex 041	 5-(((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-cacboxylic axit	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 5H), 1,54 (dp, 2H).	Rt = 0,70; 397,3 [M+H] ⁺	Int P088 & Int B010

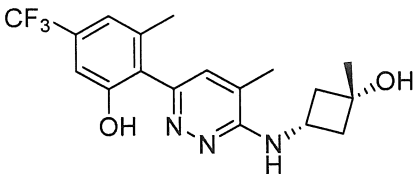
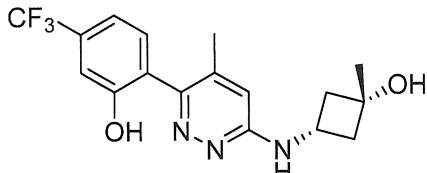
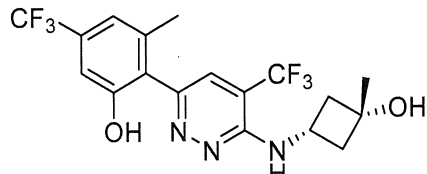
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 042	 (R)-3-metyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,23 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,29 (tt, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,64 - 1,45 (m, 2H).	Rt = Int 0,71; 368,4 [M+H] +	Int P039 & Int B010
Ex 043	 3-metyl-2-(6-(pyrimidin-5-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,27 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 2,15 (s, 3H).	Rt = Int 0,84; 348,3 [M+H] +	Int P089 & Int B010
Ex 044	 3,5-diclo-2-(6-(xyclopropylamino)pyridazin-3-yl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,56 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 0,75 (dt, 2H), 0,55 - 0,37 (m, 2H).	Rt = Int 0,84; 296,1 [M+H] +	Int P090 & Int B018

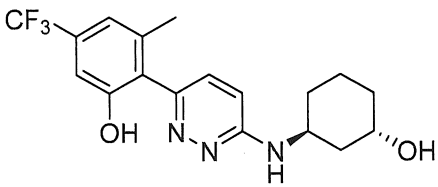
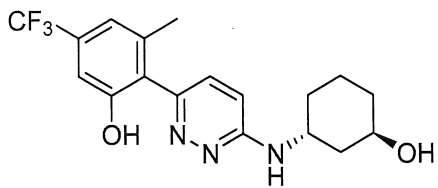
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 045	 Muối (R)-3,5-diclo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,60 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,07 (s br, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,39 - 1,25 (m, 1H).	Rt = 0,66; 353,2 [M+H] ⁺	Int P025 & Int B018
Ex 046	 3-metyl-2-(6-(pyridin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,24 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,36 (ddd, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,15 (s, 3H).	Rt = 0,80; 346,9 [M+H] ⁺	Int P091 & Int B010
Ex 047	 (R)-3,5-dimetyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9,43 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,79 (s br, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,29 (s br, 1H), 3,32-3,29 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 1H).	Rt = 0,56; 313,3 [M+H] ⁺	Int P025 & Int B013

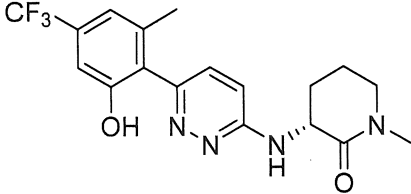
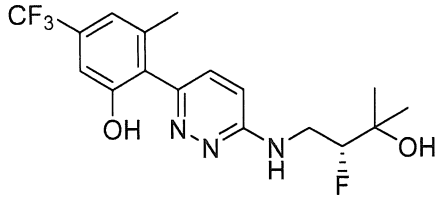
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 048	 (R)-2-(4,5-dimethyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,34 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,95-1,82 (m, 4H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 1H).	Rt = 0,71; 381,3 [M+H] ⁺	Int P087 & BCA
Ex 049	 (R)-3-chloro-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,78 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,94 (s br, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,13 (s br, 1H), 3,08 - 2,89 (m, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 4H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,66 - 1,49 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H).	Rt = 0,72; 387,2 [M+H] ⁺	Int P025 & Int B001

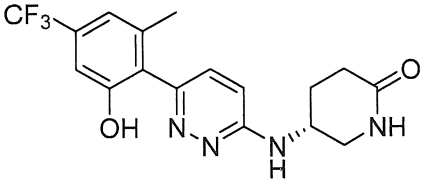
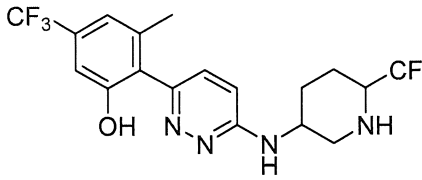
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 050	 (R)-5-metyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluorometyl)pyridazin-3-yl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9,32 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,18 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,11 (s, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,43-1,35 (m, 1H).	Rt = 0,66; 367,2 [M+H] ⁺	Int P027 & com
Ex 051	 (R)-5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(trifluorometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 7,07 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,49 (d, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,33-1,24 (m, 1H).	Rt = 0,70; 387,3 [M+H] ⁺	Int P025 & Int B001

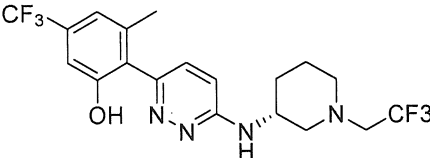
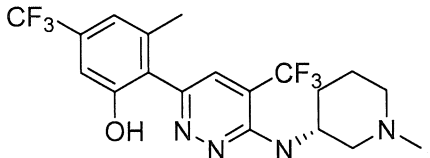
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 052	 Muối 2-(6-((1,3-dimethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol TFA	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,57 (s br, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,09 - 2,58 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,47 (s, 3H).	Rt = 0,73; 381,2 [M+H] ⁺	Int P092 & Int B005
Ex 053	 (R)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,28 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,88 - 1,68 (m, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H)	Rt = 0,73; 421,1 [M+H] ⁺	Int P027 & BCA

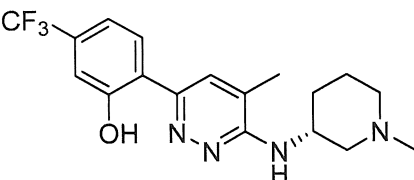
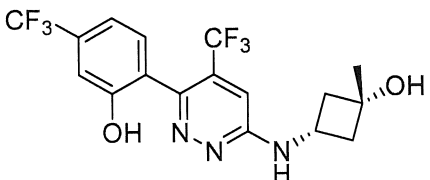
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 054	 2-(6-(((<i>cis</i>)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,13 (br s, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 1H), 2,45 – 2,36 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).	Rt = Int 0,80; 368,2 [M+H] +	IntP & Int B010
Ex 055	 2-(6-(((<i>cis</i>)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,44 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,30 – 7,14 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,99 – 3,85 (m, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).	Rt = Int 0,74; 354,2 [M+H] +	Int P036 & BCA
Ex 056	 2-(6-(((<i>cis</i>)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,26 (br s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,32 – 4,21 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 2H), 2,23 – 2,16 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).	Rt = Int 1,05; 422,2 [M+H] +	Int P028 & Int B010

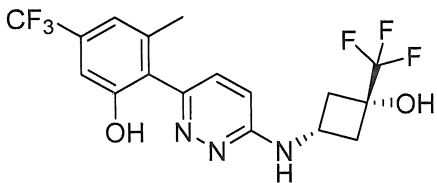
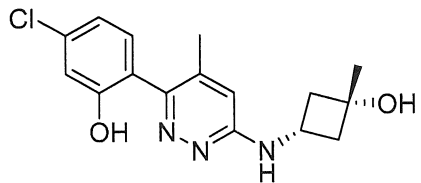
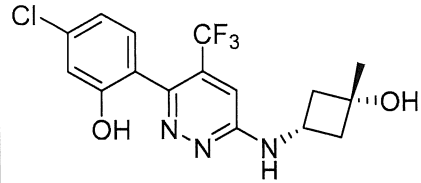
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 057	 2-(6-(((1S,3S)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,71 (br d, 1H), 4,48 (br d, 1H), 4,32 – 4,23 (m, 1H), 3,94 (br s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,87 – 1,74 (m, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,64 – 1,57 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 3H), 1,38 – 1,30 (m, 1H).	Rt = 0,79; 368,2 [M+H] ⁺	Int P078 & Int B010
Ex 058	 2-(6-(((1R,3R)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,15 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,04 (br s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,70 (br d, 1H), 4,46 (br d, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 3,95 (br s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,94 – 1,27 (m, 8H).	Rt = 0,79; 368,2 [M+H] ⁺	Int P077 & Int B010

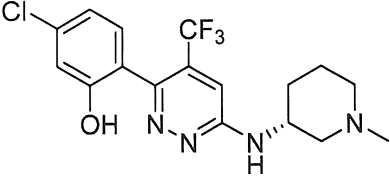
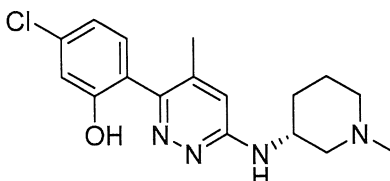
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 059	 (R)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-on	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,17 (br s, 1H) 7,25 (d, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 3,34 (s, 2H, chồng lấp với tín hiệu nước), 2,87 (s, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,81 – 1,69 (m, 1H).	Rt = Int 0,83; 381,2 [M+H] +	Int P079 & Int B010
Ex 060	 (R)-2-(6-(((2-fluoro-3-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,13 (br s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 - 7,01 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,59 - 4,27 (m, 1H), 4,06 – 3,87 (m, 1H), 3,59 - 3,39 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).	Rt = Int 0,85; 374,2 [M+H] +	Int P081 & Int B010

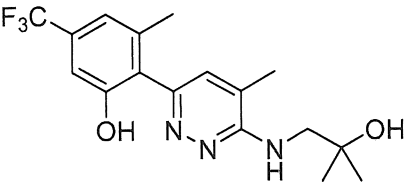
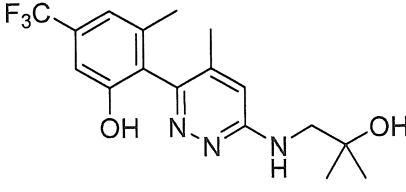
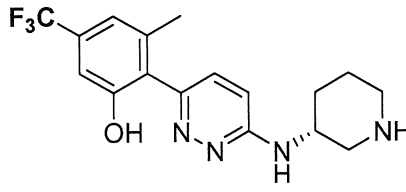
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 061	 (R)-5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-on	(400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 7,00 (br t, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,56 – 3,47 (m, 1H), 3,43 – 3,37 (m, 1H, chồng lấp với tín hiệu nước), 2,25 – 2,09 (m, 3H) chồng lấp với 2,12 (s, 3H), 1,91 – 1,72 (m, 1H).	Rt = 0,74; 367,2 [M+H]⁺	Int P080 & Int B010
Ex 062	 3-metyl-5-(trifluorometyl)-2-(6-(((6-(trifluorometyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(400 MHz, DMSO-d₆) hỗn hợp của các đồng phân δ (ppm) 10,2 (br s, 1H), 7,69 – 7,49 (m, 2H), 7,23 (br d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,00 – 6,85 (m, 2H), 4,05 (br s, 1H), 3,11 – 2,77 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,07 – 1,56 (m, 4H).	Rt = 0,94; 421,3 [M+H]⁺	Int P082 & Int B010

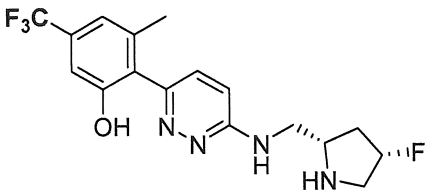
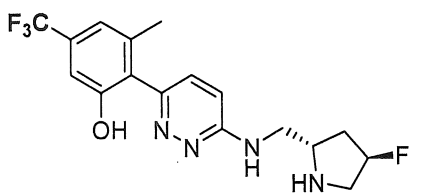
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 063	 (R)-3-metyl-2-(6-((1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,15 (br s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 3H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 2,43 – 2,34 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 1H), 1,35 – 1,22 (m, 1H).	Rt = Int 1,09; 435,2 [M+H] ⁺	Int P083 & Int B010
Ex 064	 (R)-3-metyl-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,35 (br s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,14 (br d, 1H), 4,50 (br s, 1H), 2,67 (br s, 1H), 2,40 – 2,08 (m, 3H) chồng lấp với 2,21 (s, 3H) và 2,15 (s, 3H), 1,76 – 1,47 (m, 4H).	Rt = Int 0,81; 435,3 [M+H] ⁺	Int P026 & Int B010

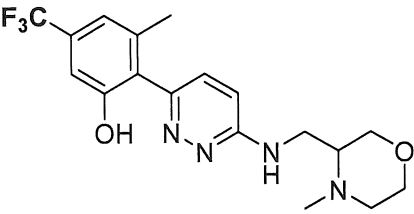
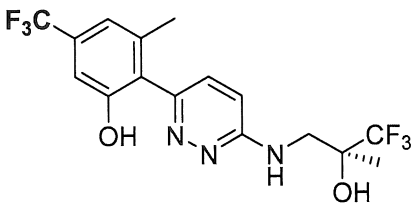
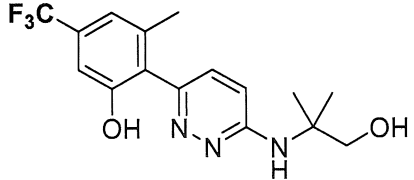
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 065	 (R)-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 14,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,25 - 7,19 (chồng lấp d, 1H và s, 1H), 6,30 (d, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,01 - 1,82 (m, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 1H).	Rt = 0,81; 367,3 [M+H] ⁺	Int P030 & BCA
Ex 066	 2-(6-(((<i>cis</i>)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) very rộng signals δ (ppm) 10,29 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 - 7,03 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,15 - 3,87 (m, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), chồng lấp với tín hiệu DMSO), 2,09 - 1,86 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).	Rt = 0,94; 408,2 [M+H] ⁺	Int P029 & BCA

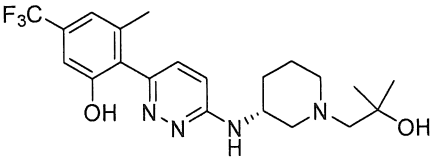
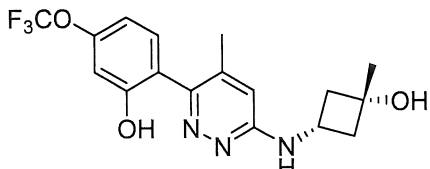
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 067	 2-(6-(((<i>cis</i>)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)cyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 2,24 – 2,15 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).	Rt = 0,94; 408,2 [M+H] ⁺	Int P084 & Int B005
Ex 068	 5-chloro-2-(6-(((<i>cis</i>)-3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,29 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,05 – 3,73 (m, 1H), 2,40 (dd, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,94 (dd, 2H), 1,28 (s, 3H).	Rt = 0,66; 320,1 [M+H] ⁺	Int P036 & BCA
Ex 069	 5-chloro-2-(6-(((<i>cis</i>)-3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,03 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,96 – 6,84 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,10 – 3,94 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).	Rt = 0,88; 374,1 [M+H] ⁺	Int P029 & BCA

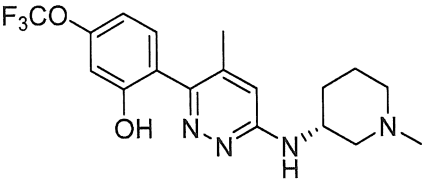
Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 070	 (<i>R</i>)-5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,03 (s, 1H), 7,39 – 7,22 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 – 6,83 (m, 2H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,47 – 2,43 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 1,45 – 1,31 (m, 1H).	Rt = 0,72; chồng lấp với tín hiệu 387,2 [M+H] ⁺	Int P027 & BCA
Ex 071	 (<i>R</i>)-5-clo-2-(4-metyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,29 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,00 – 1,96 (m, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,61 – 1,46 (m, 1H), 1,36 – 1,21 (m, 1H).	Rt = 0,60; 333,2 [M+H] ⁺	Int P031 & BCA

Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 072	 2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,13 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,94 (t, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,51 (d, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,17 (s, 6H).	Rt = Int 0,81; 356,2 [M+H] ⁺	Int P085 & Int B010
Ex 073	 2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) 7,03 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,39 (d, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).	Rt = Int 0,73; 356,3 [M+H] ⁺	Int P086 & Int B005
Ex 074	 (R)-3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆ + TFA) δ (ppm) 9,14 (br s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 8,73 - 8,52 (br s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,82 - 1,57 (m, 2H)	Rt = Int 0,71; 353,3 [M+H] ⁺	Int P093 & Int B010

Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 075	 2-(6-((((2S,4S)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm) 7,34 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 5,34 - 5,13 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,93 (ddd, 1H), 2,40 - 2,23 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,97 - 1,79 (m, 1H).	Rt = Int 0,73; 371,3 [M+H] +	Int & Int B010
Ex 076	 2-(6-((((2S,4R)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol	(400 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm) 7,35 (d, 1H), 7,11 - 7,07 (s, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 2H), 5,35 - 5,18 (m, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,29 - 3,09 (m, 2H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,86 - 1,67 (m, 1H).	Rt = Int 0,71; 371,3 [M+H] +	Int & Int B010

Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 077	 (rac)-3-metyl-2-(6-(((4-methylmorpholin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,13 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,39 - 3,25 (m, 2H), 2,71 - 2,66 (m, 1H), 2,32 (s, 3H, chồng lấp với m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,12 (s, 3H).	Rt = Int 0,72; 383,3 [M+H] ⁺	Int P096 & Int B010
Ex 078	 Muối (S)-3-metyl-2-(6-((3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropyl) amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol HCl	(400 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm) 7,92 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).	Rt = Int 1,03; 396,3 [M+H] ⁺	Int P097 & Int B010
Ex 079	 2-(6-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,38 (t, 1H), 3,60 (d, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).	Rt = Int 0,88; 342,3 [M+H] ⁺	Int P098 & Int B010

Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 080	 (R)-2-(6-((1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,13 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 1H), 3,07 – 2,98 (m, 1H), 2,78 – 2,71 (m, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,72 – 1,66 (m, 1H), 1,59 – 1,52 (m, 1H), 1,32 – 1,23 (m, 1H), 1,08 (s, 6H).	Rt = 0,78; 425,3 [M+H] ⁺	Int P103 & Int B010
Ex 081	 2-(6-(((<i>cis</i>)-3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethoxy)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,46 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 – 7,04 (m, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 3,98 – 3,81 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (td, 2H), 1,28 (s, 3H).	Rt = 0,89; 370,1 [M+H] ⁺	Int P036 & BCA

Số thí nghiệm	Cấu trúc và tên	¹ H NMR	LC-MS (phút; m/z)	IntP & IntB
Ex 082	 (R)-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethoxy)phenol	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,43 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 1H), 2,96 - 2,77 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 1H).	Rt = 0,84; 383,1 [M+H] ⁺	Int P031 & BCA

Các ví dụ Ex 083(A/B) đến Ex 096 (A/B) dưới đây được điều chế dưới dạng các chất triệt quang tiếp theo sau các quy trình tương tự như trong ví dụ Ex 001 sử dụng amin và bororat tương ứng, như được xác định ở đây, tiếp theo sau bởi bước phân tách sắc ký cột bất đối xứng.

Ví dụ Ex 083A và Ex 083B

3-metyl-2-(6-(((8R,8aR)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluorometyl) phenol và 3-metyl-2-(6-(((8S,8aS)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluorometyl) phenol

Chất triệt quang (rac)-3-metyl-2-(6-(((8r,8ar)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluorometyl)phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P041 và Int B010) được rửa bởi phép sắc ký pha thông thường bất đối xứng (Cột: Chiralpak AD, 250 x 30 mm, 5 μm; RT, Chất rửa giải: n-heptan:EtOH = 90:10 +0,05% DEA; Tốc độ dòng: 20 mL/phút; Thời gian chu kỳ: 15

phút) để tạo thành hai chất đồng phân đối ảnh Ex 083A (lần rửa giải thứ nhất, $R_t = 25$ phút) và Ex 083B (lần rửa giải thứ hai, $R_t = 31$ phút) một cách tương ứng.

Ex 083A ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,14 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 3,96 – 3,77 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,13 – 2,93 (m, 2H), 2,16 – 2,09 (m, 4H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,72 – 1,45 (m, 5H), 1,17 – 1,04 (m, 1H). LC-MS: $R_t = 0,73$ phút; MS m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ex 083B ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96 – 6,76 (m, 2H), 3,99 – 3,82 (m, 1H), 3,34 – 3,28 (m, 2H), 3,17 – 3,02 (m, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 4H), 2,03 – 1,87 (m, 2H), 1,77 – 1,49 (m, 5H), 1,20 – 1,13 (m, 1H). LC-MS: $R_t = 0,73$ phút; MS m/z 393,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ Ex 084A và Ex 084B

(R)-2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol và (S)-2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol

Chất triệt quang 2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P044 và Int B010) được rửa bởi phép sắc ký pha thông thường bất đối xứng (Cột: Chiralpak AD, 250 x 30 mm, 5 μm ; RT, Chất rửa giải: n-heptan:EtOH = 80:20 +0,05% DEA; Tốc độ dòng: 20 mL/phút; Thời gian chu kỳ: 30 phút) để tạo thành hai chất đồng phân đối ảnh Ex 084A (lần rửa giải thứ nhất, $R_t = 15$ phút) và Ex 084B (lần rửa giải thứ hai, $R_t = 23,5$ phút) một cách tương ứng.

Ex 084A ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 4H). LC-MS: $R_t = 0,72$ phút; MS m/z 411,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

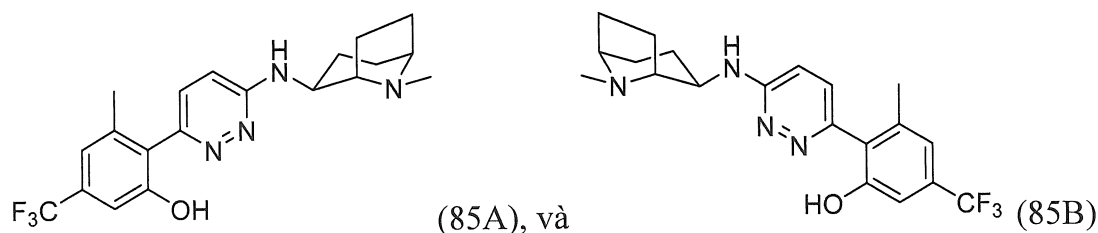
Ex 084B ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10,15 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 1H),

2,13 (s, 3H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 4H). LC-MS: Rt = 0,72 phút; MS m/z 411,3 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 085A và Ex 085B

3-metyl-2-(6-(((1S,2S,5S)-8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol (Ex 085A) và

3-metyl-2-(6-(((1R,2R,5R)-8-metyl-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol (Ex 085B)



Sản phẩm chất triệt quang (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P048 và Int B010) được rửa bởi phép sắc ký pha thông thường bất đối xứng (Cột: Chiralpak IG, 250 x 30mm, 5 μm; 40°C, Chất rửa giải: n-heptan:*i*-PrOH = 70:30 +0,1% amoni; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất: 120 bar, Thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành hai chất đồng phân đối ảnh Ex 085A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 7 phút) và Ex 085B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 11,9 phút) một cách tương ứng. Đồng phân lập thể được gán bởi phương pháp kết tinh tia X.

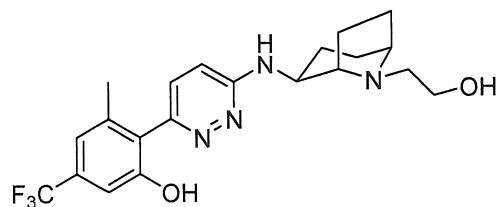
Ex 085A ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,16 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (br d, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,06 - 3,0 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 1H), 1,86 – 1,61 (m, 4H), 1,55 – 1,29 (m, 3H). LC-MS: Rt = 0,71 phút; MS m/z 393,2 [M+H]⁺

Ex 085B ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,21 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (br d, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,26 – 3,22 (m, 1H), 3,06 - 3,0 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,61 (m, 4H), 1,48 – 1,28 (m, 3H). LC-MS: Rt = 0,71 phút; MS m/z 393,2 [M+H]⁺

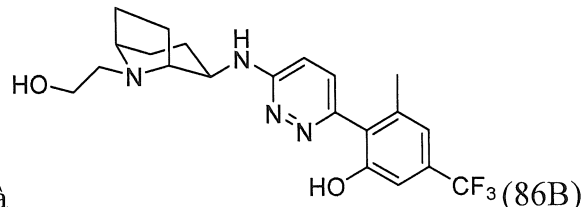
Ví dụ Ex 086A và Ex 086B

2-(6-(((1R,2R,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol (Ex 086B) và

2-(6-(((1S,2S,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabixyclo[3.2.1] octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol (Ex 086A)



(86A), và



Chất triệt quang 2-(6-((-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabixyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P050 và Int B010) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: Chiralpak IG, 250 x 30mm, 5 μ m, 40°C, Chất rửa giải B: *i*-PrOH 35% +0,1% amoni; Tốc độ dòng: 70 mL/phút; Áp suất: 110 bar, Thời gian chu kỳ: 6 phút) để tạo thành hai chất đồng phân đối ảnh Ex 086A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 5,2 phút) và Ex 086B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 6,5 phút) một cách tương ứng. Đồng phân lập thể được gán bởi ROESY NMR.

Ex 086A ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,41 – 4,30 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 2H), 3,33 – 3,29 (m, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,61 (m, 4H), 1,49 – 1,30 (m, 3H). LC-MS: Rt = 0,71 phút; MS m/z 423,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ex 086B ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,41 – 4,30 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 3,52 – 3,43 (m, 2H), 3,33 – 3,29 (m, 1H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,61 (m, 4H), 1,49 – 1,30 (m, 3H). LC-MS: Rt = 0,71 phút; MS m/z 423,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ Ex 087A và Ex 087B

2-(6-(((3R,6R)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol và 2-(6-(((3S,6S)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol

Chất triệt quang 2-(6-((-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P052 và Int B010) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: Chiralpak IG-LL, 250 x 30 mm, 5 μ m, 40°C, Chất rửa giải B: MeOH 22% +0,1% amoni; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất: 120 bar, Thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành hai đồng phân lập thể Ex 087A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 8,2 phút) và Ex 087B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 11,3 phút) một cách tương ứng.

Ex 087A ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,19 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 2,80 – 2,73 (m, 1H), 2,44 – 2,37 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 – 1,98 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,66 – 1,52 (m, 3H). LC-MS: Rt = 0,71 phút; MS m/z 423,3 [M+H] $^+$

Ex 087B ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10,19 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,44 – 2,36 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,68 – 1,51 (m, 3H). LC-MS: Rt = 0,71 phút; MS m/z 423,3 [M+H] $^+$

Ví dụ Ex 088A và Ex 088B

(S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol và (R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl) amino)-2-methylpropan-1,2-diol

Chất triệt quang 3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methyl propan-1,2-diol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P053 và Int B010) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: Chiralpak IG, 250 x 30 mm, 5 μ m, 40°C, Chất rửa giải B: MeOH 25% +0,1% amoni; Tốc độ dòng:

80 mL/phút; Áp suất: 120 bar, Thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành hai chất đồng phân đối ảnh Ex 088A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 8,7 phút) và Ex 088B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 13,8 phút) một cách tương ứng.

Ex 088A ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,24 – 3,18 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,7 phút; MS m/z 358,1 [M+H] $^+$

Ex 088B ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 1H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,43 – 3,37 (m, 2H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 3,24 – 3,18 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,7 phút; MS m/z 358,1 [M+H] $^+$

Ví dụ Ex 089A và Ex 089B

(1S,2R,3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol và (1R,2S,3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol

Chất triệt quang 3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P054 và Int B010) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: i-LuxCel (IC), 250 x 30 mm, 5 μm ; Chất rửa giải B: MeOH 15% +0,1% amoni; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Thời gian chu kỳ: 30 phút) để tạo thành hai đồng phân lập thể Ex 089A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 14.3 phút) và Ex 089B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 22.2 phút) một cách tương ứng.

Ex 089A ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,42 – 1,32 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,7 phút; MS m/z 370,3 [M+H] $^+$

Ex 089B ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 1H),

3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,42 – 1,32 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,7 phút; MS m/z 370,3 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 090A và Ex 090B

(S)-2-(6-((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol và (R)-2-(6-((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol

Chất triệt quang 2-(6-((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P056 và Int B010) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: Chiralpak IB-N, 250 x 30 mm, 5 μ m, 40°C, Chất rửa giải B: *i*-PrOH 23% +0,1% amoni; Tốc độ dòng: 80 mL/phút; Áp suất: 120 bar, Thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành hai chất đồng phân đối ảnh Ex 090A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 9,6 phút) và Ex 090B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 13 phút) một cách tương ứng.

Ex 090A ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,82 (d, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 6H). LC-MS: Rt = 0,85 phút; MS m/z 356,2 [M+H]⁺

Ex 090B ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,82 (d, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 1H), 3,50 – 3,42 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 6H). LC-MS: Rt = 0,85 phút; MS m/z 356,2 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 091A và Ex 091B

3-methyl-2-(6-(((2S,3S)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol và 3-methyl-2-(6-(((2R,3R)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol

Chất triệt quang 3-methyl-2-(6-((2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int

P099 và Int B010) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: Lux i-Cellulose 5, 250 × 30 mm, 5 μm, 40°C, Chất rửa giải B: MeOH 23 % + 0,1% NH₃, Tốc độ dòng: 80 mL/phút, áp suất: 120 bar, thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục Ex 091A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 9,17 phút) và Ex 091B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 12,01 phút) một cách tương ứng.

Ex 091A ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,34 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 - 7,03 (m, 2H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 2H), 1,59 - 1,53 (m, 1H), 1,15 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0,73 phút; MS m/z 367,1 [M+H]⁺

Ex 091B ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,35 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,16 (d, 3H) LC-MS: Rt = 0,73 phút; MS m/z 367,1 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 092A và Ex 092B

2-(6-(((R)-1-((S)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol và 2-(6-(((R)-1-((R)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của 2-(6-(((3R)-1-(2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P105 và Int B010) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: ChiralPak AD, 250 × 30 mm, 5 μm, 40°C, Chất rửa giải B: EtOH 25% + 0,1% NH₃, Tốc độ dòng: 80 mL/phút, áp suất: 120 bar, thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục Ex 092A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 8,7 phút) và Ex 092B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 12,0 phút) một cách tương ứng.

Ex 092A ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 1H), 1,03 (d, 3H). LC-MS: Rt = 0,73 phút; MS m/z 411,2 [M+H]⁺

Ex 092B ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,29 – 2,16 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 1H), 1,42 – 1,31 (m, 1H), 1,04 (d, 3H) LC-MS: Rt = 0,73 phút; MS m/z 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ Ex 093A và Ex 093B

2-(6-(((3S,5S)-5-floperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol và 2-(6-(((3R,5R)-5-floperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của 2-(6-((5-floperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 003 bắt đầu từ Int P102 và Int B005) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: Lux i-Cellulose-5, 250 × 30 mm, 5 μm , 40°C, Chất rửa giải B: 33 % [iPrOH + 0,1% NH_3], Tốc độ dòng: 80 mL/phút, áp suất: 120 bar, thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục Ex 093A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 6,9 phút) và Ex 093B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 11,5 phút) một cách tương ứng.

Ex 093A ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,17 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,89 – 4,72 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 1H), 2,44 – 2,35 (m, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,86 – 1,68 (m, 1H); LC-MS: Rt = 0,85 phút; MS m/z 371,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ex 093B ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,14 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,93 – 4,75 (m, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 2H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,88 – 1,70 (m, 1H); LC-MS: Rt = 0,85 phút; MS m/z 371,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ Ex 094A và Ex 094B

2-(6-(((3S, 5S)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol và 2-(6-(((3R, 5R)-5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của 2-(6-((5-fluoro-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol được điều chế như sau: rac-Ex 093A/B (40 mg, 0,10 mmol) được hòa tan trong THF và formaldehyt (0,038 mL, 0,51 mmol, 37% trong nước) được bổ sung. NaBH(OAc)₃ (43 mg, 0,205 mmol) được bổ sung và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Ngoài ra formaldehyt (0,038 mL, 0,51 mmol, 37% trong nước), NaBH(OAc)₃ (43 mg, 0,205 mmol) và AcOH (1 giọt) được bổ sung. Sau khi khuấy thêm 2 giờ nữa phản ứng được làm ngừng bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ và được chiết với EtOAc. Các chất hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh sạch bằng phép sắc ký RP đối xứng. Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh sạch được kết hợp và được lấy tới độ pH 8-9 sử dụng dung dịch NaHCO₃ bão hòa sau đó được chiết hai lần với EtOAc. Các chất hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô trong chân không. Các sản phẩm đồng phân không đối quang được phân tách bằng SFC bất đối xứng (Cột: Lux i-Cellulose-5, 250 × 30 mm, 5 μm, 40°C, Chất rửa giải B: 33% [iPrOH+ 0,1% NH₃], Tốc độ dòng: 80 mL/phút, áp suất: 120 bar, thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục Ex 094A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 3,99 phút) và Ex 094B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 4,52 phút) một cách tương ứng.

Ex 094A ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,18 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 5,02 - 4,84 (m, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,77 - 1,58 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,86 phút; MS m/z 385,2 [M+H]⁺

Ex 094B ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,19 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 5,02 - 4,84 (m, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H),

2,12 – 2,03 (m, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,77 – 1,58 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,86 phút; MS m/z 385,2 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 095A và Ex 095B

2-(6-(((3S, 5R)-5-flo-1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol và 2-(6-(((3R, 5S)-5-flo-1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của 2-(6-((5-flo-1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P103 và Int B005) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: Lux Amylose-1, 250 × 30 mm, 5 µm, 40°C, Chất rửa giải B: 17% [iPrOH+ 0,1% NH₃], Tốc độ dòng: 80 mL/phút, áp suất: 120 bar, thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục Ex 095A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 13,58 phút) và Ex 095B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 15,01 phút) một cách tương ứng.

Ex 095A ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,16 (br s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,84 – 4,63 (m, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,83 phút; MS m/z 385,3 [M+H]⁺

Ex 095B ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,17 (br s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,84 – 4,63 (m, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 2H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 – 2,04 (m, 1H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,83 phút; MS m/z 385,2 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 096A và Ex 096B

2-(6-(((3S, 5R)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol và 2-(6-(((3R, 5S)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của 2-((6-((5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol (được điều chế như được mô tả cho ví dụ Ex 001 bắt đầu từ Int P104 và Int B005) được rửa bằng SFC bất đối xứng (Cột: Lux Amylose-1, 250 × 30 mm, 5 µm, 40°C, Chất rửa giải B: 40% [MeOH+ 0,1% NH₃], Tốc độ dòng: 80 mL/phút, áp suất: 120 bar, thời gian chu kỳ: 20 phút) để tạo thành các hợp chất nêu ở đề mục Ex 096A (lần rửa giải thứ nhất, Rt = 4,79 phút) và Ex 096B (lần rửa giải thứ hai, Rt = 9,34 phút) một cách tương ứng.

Ex 096A ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,16 (br s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 4,67 – 4,46 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,60 – 1,49 (m, 1H).

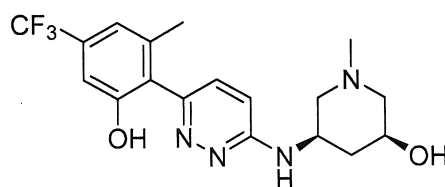
LC-MS: Rt = 0,82 phút; MS m/z 371,2 [M+H]⁺

Ex 096B ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,17 (br s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 4,67 – 4,46 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,60 – 1,49 (m, 1H).

LC-MS: Rt = 0,82 phút; MS m/z 371,2 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 097

(3S,5R)-5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-metylpiperidin-3-ol

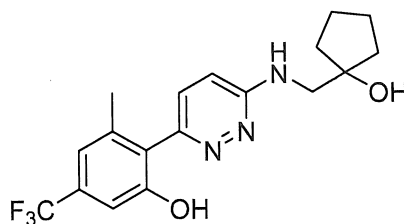


Dung dịch của tert-butyl (3S,5R)-3-hydroxy-5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (660 mg, 1,409 mmol) thô, được điều chế tương tự với ví dụ Ex 002 sử dụng chất trung gian Int P043 và axit boronic Int B005, trong 3 mL CH₂Cl₂ được xử lý với HCl 4 M trong 1,4-dioxan (4,23 mL, 16,91 mmol) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay

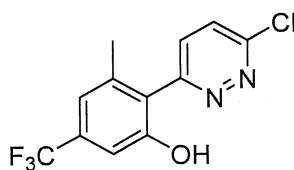
hoi. Chất rắn tạo thành được hòa tan trong hỗn hợp 2 mL DMSO và 2 mL CH_2Cl_2 và được xử lý với paraformaldehyt (76 mg, 2,52 mmol). Sau 1 giờ, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (534 mg, 2,52 mmol) được bổ sung và việc khuấy ở nhiệt độ phòng được tiếp tục trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel sử dụng CH_2Cl_2 và MeOH chứa 5% amoni (từ 0% tới 30%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng ngà. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10,17 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,26-3,15 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,46-2,32 (s, 3H). LC-MS: $R_t = 0,61$ phút; MS m/z 383,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ Ex 098

2-(6-(((1-hydroxycyclopentyl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol



(1) 2-(6-clopyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol, Int X109



Hỗn hợp của Int B010 (150 mg, 0,497 mmol), 3,6-diclopyridazin (89 mg, 0,596 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (28,7 mg, 0,025 mmol) và Na_2CO_3 2 M (0,75 mL, 1,5 mmol) trong 3,9 mL 1,4-dioxan được súc với nitơ. Lọ được bít kín và được gia nhiệt ở 120°C dưới bức xạ vi sóng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước muối và được chiết 3 lần với AcOEt. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (25 g) sử dụng xyclohexan và EtOAc (từ 0% tới 50%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR

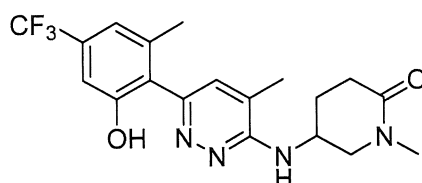
(600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,43 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 2,11 (s, 3H). LC-MS: Rt = 0,95 phút; MS m/z 289,1 [M+H]⁺

(2) 2-(6-(((1-hydroxycyclopentyl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflormethyl)phenol

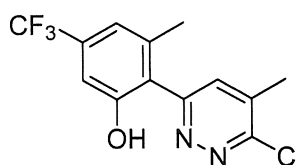
Hỗn hợp của Int X109 (95 mg, 0,214 mmol), 1-(aminomethyl)cyclopentanol (73,9 mg, 0,642 mmol) và DIPEA (0,112 mL, 0,642 mmol) trong 5 mL NMP được gia nhiệt ở 150°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và được tinh sạch bởi SFC (Cột: Reprospher PEI 100A, 250 x 30 mm, 5 μ m, 40°C, Chất rửa giải B: 25-35% MeOH trong 10 phút, Tốc độ dòng: 100 mL/phút, Áp suất: 120 bar) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,37 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,81 – 6,71 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,49 (d, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,79 – 1,54 (m, 8H). LC-MS: Rt = 0,84 phút; MS m/z 368,2 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 099

5-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflormethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-on



(1) 2-(6-chloro-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflormethyl)phenol, Int X110



Hỗn hợp của 3,6-dichloro-4-methylpyridazin (1,60 g, 9,52 mmol), (2-hydroxy-6-methyl-4-(triflormethyl)phenyl)boronic axit (2,09 g, 9,52 mmol) và Na₂CO₃ 2 M (14,28 mL, 28,6 mmol) trong 95 mL 1,4-dioxan được sục với argon trong 5 phút. Sau đó, Pd(PPh₃)₄ (0,66 g, 0,57 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong môi trường argon ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng với nước và nước muối (50 mL

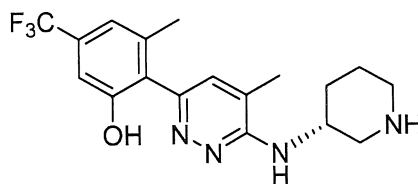
mỗi loại) và được chiết với EtOAc (2x 150 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được nghiền với 5 mL CH_2Cl_2 qua đêm. Chất rắn tạo thành được thu thập bằng việc lọc, được rửa với một ít CH_2Cl_2 và được làm khô để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). LC-MS: R_t = 1,07min, MS m/z 303,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) 5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-4-metylpyridazin-3-yl)amino)-1-metyl piperidin-2-on

Bổ sung LiOtBu (167 mg, 1,982 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (12,09 mg, 0,017 mmol) vào huyền phù của Int X110 (100 mg, 0,330 mmol) và 5-amino-1-metyl piperidin-2-on (63,5 mg, 0,496 mmol) trong 2 mL toluen. Lọ được đóng và được gia nhiệt ở 105°C qua đêm. Sau khi làm mát tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (30 mL) và được chiết với EtOAc (3x 50 mL). Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (25 g) sử dụng trước hết n-heptan và EtOAc (từ 0% tới 100%), sau đó CH_2Cl_2 và MeOH (từ 0% tới 30%) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,14 (s, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,68 – 4,51 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,31 – 3,25 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 2H). LC-MS: R_t = 0,93 phút; MS m/z 395,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ Ex 100

(R)-3-metyl-2-(5-metyl-6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol

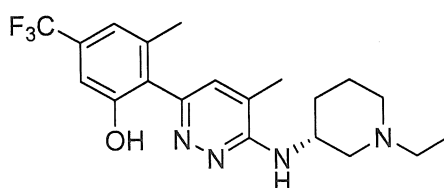


Hợp chất được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả cho ví dụ Ex 099 sử dụng tert-butyl (R)-3-aminopiperidin-1-carboxylat trong bước (2), tiếp theo sau bởi việc phân cắt Boc được trung gian bởi TFA và việc chiết với NaHCO_3 để tạo thành hợp

chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng ngà. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,70 – 1,43 (m, 3H), 1,27 – 1,20 (m, 2H). LC-MS: Rt = 0,86 phút; MS m/z 367,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ Ex 101

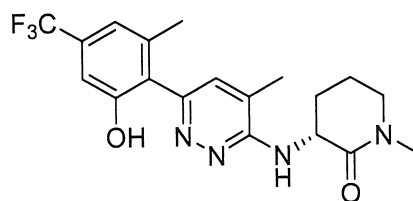
(R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)-phenol



Hợp chất được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả cho Ví dụ Ex 099 sử dụng (R)-1-ethylpiperidin-3-amin trong bước (2), để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng ngà. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ (ppm) 7,26 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,56 (s br, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,88 – 2,66 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12 – 2,05 (m, 2H), 1,96 – 1,73 (m, 3H), 1,31 (t, 3H). LC-MS: Rt = 0,87 phút; MS m/z 395,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ Ex 102

(R)-3-(((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflometyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-on

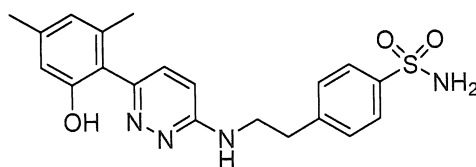


Hợp chất được tổng hợp tương tự với quy trình được mô tả cho Ví dụ Ex 099 sử dụng (R)-3-amino-1-methylpiperidin-2-on hydroclorua trong bước (2), để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng ngà. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,15 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,73 – 4,66 (m, 1H), 3,37 – 3,34

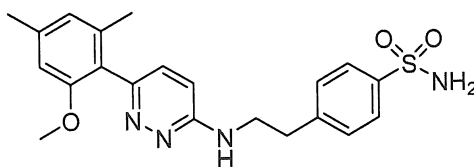
(m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,96 - 1,90 (m, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 1H). LC-MS: Rt = 0,87 phút; MS m/z 395,2 [M+H]⁺

Ví dụ Ex 103

4-(2-(((6-(2-hydroxy-4,6-dimethylphenyl)pyridazin-3-yl)amino)ethyl)benzensulfonamit



(1) 4-(2-(((6-(2-Metoxi-4,6-dimetylphenyl)pyridazin-3-yl)amino)etyl), Int X111



Int P101 (400 mg, 1,279 mmol), Int B017 (493 mg, 1,918 mmol) và Pd(Ph₃P)₄ (148 mg, 0,128 mmol) được hòa tan trong 10 mL DME. Na₂CO₃ 2 M (1,92 mL, 3,84 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết 3 lần với EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối và được làm bay hơi tới khô. Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký cột trên silica gel (12 g) sử dụng CH₂Cl₂ và MeOH (từ 0% tới 10%). Sản phẩm chứa các phân đoạn được làm bay hơi tới khô và được nghiền với MeOH để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn trắng ngà. LC-MS: Rt = 0,80 phút; MS m/z 413,2 [M+H]⁺

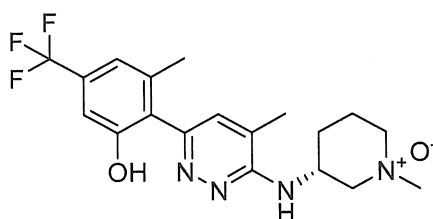
(2) 4-(2-(((6-(2-hydroxy-4,6-dimetylphenyl)pyridazin-3-yl)amino)etyl) benzensulfonamit

Int X111 (65 mg, 0,137 mmol) được tạo huyền phù trong 5 mL CH₂Cl₂, sau đó BBr₃ (1 M trong CH₂Cl₂, 0,206 mL, 0,206 mmol) được bổ sung. Huyền phù màu cam tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi tới khô và cặn được tinh sạch bằng phép sắc ký RP đối xứng. Các phân đoạn chứa sản phẩm tinh sạch được kết hợp và được lấy tới độ pH 8-9 sử dụng dung dịch NaHCO₃

bảo hòa sau đó được chiết hai lần với CH_2Cl_2 . Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm bay hơi để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu be. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9,46 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,60 - 6,55 (m, 2H), 3,74 - 3,57 (m, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). LC-MS: $R_t = 0,71$ phút; MS m/z 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ví dụ Ex 104

Muối (3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)-4-metylpyridazin-3-yl)amino)-1-metylpiperidin 1-oxit TFA



Dung dịch của ví dụ Ex 005 (27 mg, 0,071 mmol) trong 1 mL CH_2Cl_2 được xử lý với mCPBA (13,6 mg, 0,079 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng với dung dịch NaHCO_3 bảo hòa và được chiết với CH_2Cl_2 . Phần thô được tinh sạch bằng phép sắc ký RP đối xứng để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,63 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 1H). LC-MS: $R_t = 0,86$ phút; MS m/z 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Thử nghiệm sinh học và dữ liệu

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng các phương pháp *in vitro* sau đây. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, thể hiện các tính chất được lý có giá trị, ví dụ các tính chất miễn cảm để ức chế hoạt tính NLRP3, ví dụ như được chỉ ra trong các thử nghiệm như được đưa ra trong các phần

tiếp theo, và do đó, được chỉ định cho trị liệu liên quan đến hoạt tính inflammasom NLRP3.

Thử nghiệm tiết IL-1 β :

Tế bào THP-1 bạch cầu đơn nhân (ATCC: TIB-202) được giữ theo hướng dẫn của nhà cung cấp trong môi trường RPMI (RPMI/Hepes +10% huyết thanh thai bò + Natri Pyruvat + 0,05 mM Beta-mercaptoetanol (dung dịch gốc 1000x) + Pen-Strep). Các tế bào được phân hóa theo khối với 0,5 μ M phorbol 12-myristat 13-axetat (PMA; Sigma # P8139) trong 3 giờ, môi trường được trao đổi, và các tế bào được cấy ở mức 50.000 tế bào trên mỗi giếng trong đĩa nuôi cấy tế bào đáy dẹt 384 giếng (Greiner, #781986), và cho biệt hóa qua đêm. Hợp chất ở các loạt pha loãng theo dãy 1:3,16 trong DMSO được bổ sung 1:100 vào tế bào và được ủ trong 1 giờ. Inflammasom NLRP3 được hoạt hóa với sự bổ sung 15 μ M (nồng độ cuối) Nigericin (Enzo Life Sciences, #BML-CA421-0005), và các tế bào được ủ trong 3 giờ. 10 μ L dịch nổi được loại bỏ, và các mức IL-1 β được giám sát sử dụng thử nghiệm HTRF (CisBio, #62IL1PEC) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Khả năng sống và chết do viêm được theo dõi với sự bổ sung chất có khả năng sống tế bào PrestoBlue (Life Technologies, #A13261) trực tiếp vào đĩa nuôi cấy tế bào.

Thử nghiệm tiết TNF- α :

Các tế bào THP-1 bạch cầu đơn nhân được duy trì theo hướng dẫn của nhà sản xuất trong môi trường RPMI như được mô tả trên đây. Các tế bào chưa phân hóa được cấy ở mức 50.000 tế bào trên mỗi giếng ở các đĩa nuôi cấy tế bào đáy dẹt 384 giếng (Greiner, #781986), và cho để yên qua đêm. Các hợp chất thử nghiệm được điều chế và được bổ sung như được mô tả trên đây. Việc tiết TNF- α được kích hoạt bởi việc bổ sung của hoặc 1 μ g/mL LPS (Sigma, #L4391) hoặc 100 ng/mL Pam3CSK4 (Invivogen, #tlrl-pms) phụ thuộc vào thí nghiệm, và các tế bào được ủ trong 3 giờ. 10 μ L dịch nổi được loại bỏ, và các mức TNF- α được giám sát sử dụng thử nghiệm HTRF (CisBio, #62TNFPEC) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Khả năng sống được theo dõi như được mô tả trên đây.

Giải thích số liệu:

Các giá trị IC_{50} được tính từ biểu đồ tỉ lệ phần trăm ức chế so với nồng độ chất ức chế bằng độ khít logistic theo:

$$y = A2 + (A1 - A2) / (1 + (x / IC_{50})^p)$$

trong đó y là % sự ức chế tại nhiệt độ chất ức chế, x. A1 là giá trị ức chế thấp nhất, tức là 0%, và A2 giá trị ức chế tối đa, tức là 100%. Số mũ, p, là hệ số Hill. Sự làm khít đường cong được thực hiện với gói phần mềm phát triển nội bộ.

Sự tiết IL-1 β phụ thuộc NLRP3 được kích thích ở các tế bào THP-1 được phân hóa bằng PMA bằng cách bổ sung nigerixin, và xytokin được đo trong huyết thanh sau 3 giờ. Như được thảo luận trên đây, sự hoạt hóa inflammasom NLRP3 đòi hỏi cả bước môi phụ thuộc NF-kB và sự bổ sung chất kích hoạt NLRP3. Để đảm bảo rằng các chất ức chế đã không nhiễu với bước môi, việc tiết TNF- α phụ thuộc NF-kB được kích thích Pam3CSK4, được giám sát dưới dạng màn hình đếm. Số liệu về hiệu quả ức chế (IC_{50}) của hợp chất theo sáng chế đối với cả hai thử nghiệm được đưa ra trong bảng dưới đây.

Ví dụ số	IL-1 β IC_{50} [μ M]	TNF- α IC_{50} [μ M]
1	0,0008	>100
2	0,0102	>100
3	0,0255	>100
4	0,0004	>100
5	0,0030	>33
6	0,0009	>100
7	0,0019	>100
8	0,0241	>100
9	0,0931	>100
10	0,3490	>33
11	0,0013	>100

Ví dụ số	IL-1 β IC_{50} [μ M]	TNF- α IC_{50} [μ M]
12	0,0006	>100
13	0,0012	>100
14	0,0857	>100
15	0,0859	>100
16	0,0363	>100
17	0,0331	>33
18	0,1652	>100
19	0,0936	>100
20	0,0823	>100
21	0,0484	>100
22	0,0807	>100

Ví dụ số	IL-1 β IC ₅₀ [μ M]	TNF- α IC ₅₀ [μ M]
23	0,0934	>100
24	0,1199	37
25	0,1769	35
26	0,1653	>100
27	0,1809	>100
28	0,2884	>100
29	0,1689	>100
30	0,2144	>100
31	0,1667	>100
32	0,2184	85
33	0,0565	>100
34	0,4956	>100
35	0,2428	>100
36	0,3783	>100
37	0,3807	>100
38	—	—
39	0,0032	>100
40	0,0068	>33
41	0,0030	
42	0,0253	>100
43	0,2814	25
44	0,4216	>100
45	0,0032	>100
46	0,0936	>100
47	0,0008	>100
48	0,0008	>100
49	0,0016	>100
50	0,0023	>100
51	0,0026	>100

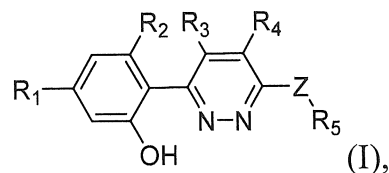
Ví dụ số	IL-1 β IC ₅₀ [μ M]	TNF- α IC ₅₀ [μ M]
52	0,1856	>100
53	0,0004	>33
54	0,0118	35
55	0,0458	45
56	0,0083	>100
57	0,2235	84
58	0,0584	>100
59	0,0359	>100
60	0,1395	>100
61	0,0658	>100
62	0,1620	>100
63	0,0227	32
64	0,0059	>100
65	0,0074	>33
66	0,1871	>33
67	0,0401	46
68	0,0893	>100
69	0,4308	>33
70	0,0035	>100
71	0,0008	>100
72	0,0449	>100
73	0,1538	55
74	0,0026	>100
75	0,0183	>100
76	0,0897	>100
77	0,0619	>100
78	0,1977	>100
79	0,3704	>100
80	0,0047	>33

Ví dụ số	IL-1 β IC ₅₀ [μ M]	TNF- α IC ₅₀ [μ M]
81	0,1299	>100
82	0,0007	>100
83a	0,0008	>100
83b	0,0694	>100
84a	0,0425	>100
84b	0,0533	>33
85a	0,1476	>100
85b	0,0013	>100
86a	0,1746	>100
86b	0,0018	>100
87a	0,0063	>100
87b	0,5069	77
88a	0,0623	41
88b	0,0605	>100
89a	0,0597	>100
89b	0,1816	>100
90a	0,0642	>33
90b	0,1150	>100
91a	2,2236	>100
91b	0,1811	>100
92a	0,0033	>100
92b	0,0036	45
93a	0,0066	
93b	0,440	
94a	0,0016	
94b	0,730	
95a	0,013	
95b	0,92	
96a	0,470	

Ví dụ số	IL-1 β IC ₅₀ [μ M]	TNF- α IC ₅₀ [μ M]
96b	0,026	
97	0,0076	>100
98	0,1150	>100
99	0,0750	>100
100	0,0060	>100
101	0,0019	>100
102	0,049	
103	0,1359	16
104	0,0590	>100

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I),



hoặc muối được dụng của chúng, trong đó

R^1 là Cl, CH_3 , $-OCF_3$, hoặc CF_3 ;

R^2 là H, halo, C_1 - C_4 alkyl, hoặc halo C_1 - C_4 alkyl;

R^3 , R^4 là H, CN, C_1 - C_4 alkyl, hoặc halo C_1 - C_4 alkyl;

Z là $-O-$, hoặc $-NH-(CH_2)_n-$, trong đó n là 0, 1, hoặc 2;

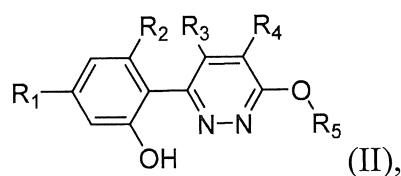
R^5 là heterocyclyl một hoặc hai vòng, tùy ý được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, $-OH$, halo, oxo, và $-CO_2H$; hoặc

R^5 là aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bởi từ 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ halo, halo C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyl, và $-SO_2NH_2$; hoặc

R^5 là C_3 - C_6 cycloalkyl tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-OH$; hoặc

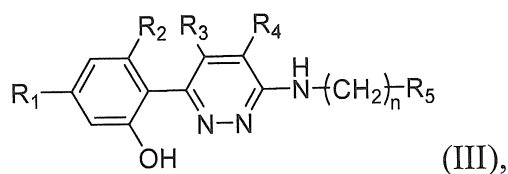
R^5 là C_2 - C_6 alkyl được thế bởi 1 hoặc nhiều nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ $-OH$, C_1 - C_4 alkoxy, halo, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4alkyl)$, và $-N(C_1-C_4alkyl)_2$.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, có công thức (II):



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 như được xác định trong điểm 1.

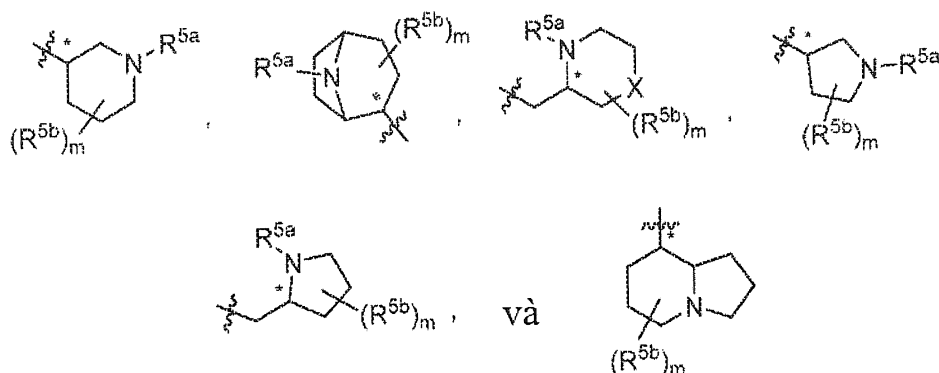
3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, có công thức (III):



trong đó n là 0, 1, hoặc 2; và R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^5 như được xác định trong điểm 1.

4. Hợp chất theo các điểm 1, 2, hoặc 3, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 là heterocyclyl một hoặc hai vòng, tùy ý được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, -OH, halo, oxo, và -CO₂H.

5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 được lựa chọn từ dưới đây:



trong đó R^{5a} một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, và H; và R^{5b} một cách độc lập được lựa chọn từ -OH, hydroxy C_1 - C_4 alkyl, H, halo, oxo, halo C_1 - C_4 alkyl, và -CO₂H; X là O hoặc CH₂; và m là 0, hoặc 1.

6. Hợp chất theo các điểm 1, 2, hoặc 3, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 là aryl hoặc heteroaryl, tùy ý được thế bởi 1 đến 2 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ halo, halo C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyl, và -SO₂NH₂.

7. Hợp chất theo các điểm 1, 2, hoặc 3, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 là C_3 - C_6 cycloalkyl tùy ý được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ C_1 - C_4 alkyl, halo, halo C_1 - C_4 alkyl, và $-OH$.
8. Hợp chất theo các điểm 1, 2, hoặc 3, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^5 là C_2 - C_6 alkyl được thế bởi 1 hoặc nhiều nhóm thế một cách độc lập được lựa chọn từ $-OH$, C_1 - C_4 alkoxy, halo, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 alkyl), và $-N(C_1$ - C_4 alkyl) $_2$.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó ít nhất một trong số R^2 và R^3 là H.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R^1 là $-OCF_3$, hoặc CF_3 .
11. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất này được lựa chọn từ:
 - 2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;
 - (S)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;
 - (R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;
 - 2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;
 - 2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;
 - 2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;
 - 2-(6-((3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((1S,3S)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,3R)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,3R)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(4-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((1-isopropylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl) phenol;

(S)-2-(6-(((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl) phenol;

2-(6-((5,5-difluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)propyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-4-carbonitril;

(S)-3-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-4-carbonitril;

(R)-3-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-4-carbonitril;

3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((pyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((pyrrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((pyrolidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-((2-(Dimethylamino)-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpyrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((1-methylpyrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;(S)-3-methyl-2-(6-((1-methylpyrolidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((piperidin-2-ylmethyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

(S)-2-(6-(((4,4-diflopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

2-(6-(((4,4-diflopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

(R)-2-(6-(((4,4-diflopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl) phenol;

2-(6-((2-hydroxycyclopentyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

(cis)-2-(6-((2-hydroxycyclopentyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

(trans)-2-(6-((2-hydroxycyclopentyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

3,5-diclo-2-(6-((2-hydroxy etyl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((2-hydroxyetyl)amino)-5-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

3,5-diclo-2-(6-((2,2,2-trifloetyl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;

3-metyl-2-(6-((pyridin-2-yl metyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-((2-Amino-2-metylpropyl) amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

3-clo-2-(6-((2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

3-clo-2-(6-((cis-3-hydroxyxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

3-clo-2-(6-((3-hydroxyxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol

3-clo-2-(6-((trans-3-hydroxyxyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

3-metyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-3-metyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(S)-3-metyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

3-clo-2-(6-(((2-metylpyridin-3-yl)metyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

5-clo-2-(6-(((2-metylpyridin-3-yl)metyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(triflometyl)phenol;

3-metyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-3-metyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(S)-3-metyl-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

3-clo-2-(6-((2-hydroxyetyl) amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

5-clo-3-flo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

(S)-5-clo-3-flo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;
 (R)-5-clo-3-flo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;
 muối 5-clo-3-flo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 muối (S)-5-clo-3-flo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 muối (R)-5-clo-3-flo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3,5-bis(triflometyl)phenol;
 (S)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3,5-bis(triflometyl)phenol;
 (R)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3,5-bis(triflometyl)phenol;
 2-(4,5-Dimetyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo metyl)phenol;
 2-(4,5-dimetyl-6-(((S)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo metyl)phenol;
 2-(4,5-dimetyl-6-(((R)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo metyl)phenol;
 muối 2-(4,5-dimetyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo metyl)phenol TFA;
 muối 2-(4,5-dimetyl-6-(((S)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo metyl)phenol TFA;
 muối 2-(4,5-dimetyl-6-(((R)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo metyl)phenol TFA;
 5-((6-(2-hydroxy-6-metyl-4-(triflometyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-cacboxylic axit;
 3-metyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (S)-3-metyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

(R)-3-metyl-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)oxy)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3-metyl-2-(6-(pyrimidin-5-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3,5-diclo-2-(6-(xyclopropylamino)pyridazin-3-yl)phenol;
 3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
 (S)-3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
 (R)-3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
 muối 3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 muối (S)-3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 muối (R)-3,5-diclo-2-(6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol TFA;
 3-metyl-2-(6-(pyridin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3,5-Dimetyl-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
 (S)-3,5-Dimetyl-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
 (R)-3,5-dimetyl-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)phenol;
 2-(4,5-Dimetyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (S)-2-(4,5-dimetyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (R)-2-(4,5-Dimetyl-6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 3-clo-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (S)-3-clo-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;
 (R)-3-clo-2-(6-((1-metylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

5-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)phenol;
 (S)-5-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)phenol;
 (R)-5-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)phenol;
 5-chloro-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)phenol;
 (S)-5-chloro-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)phenol;
 (R)-5-chloro-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)phenol;
 2-(6-((1,3-Dimethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
 muối 2-(6-((1,3-Dimethylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol TFA;
 2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol
 (S)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol
 (R)-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;
 2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
 2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
 2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;
 2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,3S)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,3R)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,3R)-3-hydroxycyclohexyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-one;

(S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-one;

(R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-one;

2-(6-((2-fluoro-3-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-((2-fluoro-3-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-((2-fluoro-3-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl) phenol;

5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-on;

(S)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-on;

(R)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)piperidin-2-on;

3-methyl-5-(trifluoromethyl)-2-(6-((6-(trifluoromethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl) phenol;

3-methyl-2-(6-((1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(5-methyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)-5-(triflo metyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo metyl)phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-(triflometyl)xyclobutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflo metyl)phenol;

5-clo-2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-metylpyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-metylpyridazin-3-yl)phenol;5-clo-2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-metylpyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(6-((3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;5-clo-2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-methylxyclobutyl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

(S)-5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-clo-2-(6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino)-4-(triflometyl)pyridazin-3-yl)phenol;

5-clo-2-(4-metyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

(S)-5-clo-2-(4-metyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

(R)-5-clo-2-(4-metyl-6-((1-methylpiperidin-3-yl)amino) pyridazin-3-yl)phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl) phenol;

2-(6-((2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)-4-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl) phenol;

3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((2S,4S)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((2R,4S)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((2R,4R)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((2S,4R)-4-flopyrolidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-(((4-methylmorpholin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

(R)-3-methyl-2-(6-(((4-methylmorpholin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

(rac)-3-methyl-2-(6-(((4-methylmorpholin-3-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;(R)-3-methyl-2-(6-((3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

muối 3-metyl-2-(6-((3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflo metyl)phenol HCl

muối (R)-3-metyl-2-(6-((3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflo metyl)phenol HCl

muối (S)-3-metyl-2-(6-((3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflo metyl)phenol HCl;

2-(6-((1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl) phenol;

2-(6-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

(S)-2-(6-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

(R)-2-(6-((1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-metyl-5-(triflometyl)phenol;

2-(6-((3-hydroxy-3-metylxclobutyl)amino)-4-metylpyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy) phenol;

2-(6-(((trans)-3-hydroxy-3-metylxclobutyl)amino)-4-metylpyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy) phenol;

2-(6-(((cis)-3-hydroxy-3-metylxclobutyl)amino)-4-metylpyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy) phenol;

2-(4-metyl-6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenol;

(S)-2-(4-metyl-6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenol;

(R)-2-(4-metyl-6-((1-metyl piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometoxy)phenol;

3-metyl-2-(6-((octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(triflometyl) phenol;

3-methyl-2-(6-(((8R,8aR)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

3-methyl-2-(6-(((8R,8aS)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

3-methyl-2-(6-(((8S,8aR)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

3-methyl-2-(6-(((8S,8aS)-octahydroindolizin-8-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl) phenol;

(R)-2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(S)-2-(6-(((1-(2-hydroxyethyl)piperidin-2-yl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2R,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1S,2S,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2R,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2S,5S)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2S,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((1R,2R,5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2R,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2S,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2S,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1R,2R,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,2S,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,2R,5R)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,2R,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((1S,2S,5S)-8-(2-hydroxyethyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,6R)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,6R)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3R,6S)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(((3S,6S)-6-(hydroxymethyl)-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

(S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol;

3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol;

(R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-2-methylpropan-1,2-diol;

3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;

(1S,2S,3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;

(1S,2R,3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;

(1S,2S,3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;(1S,2R,3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;

(1R,2R,3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;

(1R,2S,3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;

(1R,2R,3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;

(1R,2S,3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)xyclopentan-1,2-diol;

(S)-2-(6-((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino) pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

(R)-2-(6-((2-hydroxy-3-methylbutyl)amino) pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-((2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol; 3-methyl-2-(6-(((2S,3S)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2R,3S)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2S,3R)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

3-methyl-2-(6-(((2R,3R)-2-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((R)-1-((S)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((S)-1-((R)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((S)-1-((S)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((R)-1-((R)-2-hydroxypropyl)piperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-((5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5S)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

2-(6-(((3S,5R)-5-fluoropiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(trifluoromethyl)phenol;

- 2-(6-(((3R,5S)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;
- 2-(6-(((3R,5R)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;
- 2-(6-((5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;
- 2-(6-(((3S,5S)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;
- 2-(6-(((3S,5R)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;
- 2-(6-(((3R,5S)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;
- 2-(6-(((3R,5R)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;
- 2-(6-((5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;
- 2-(6-(((3S,5R)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;
- 2-(6-(((3R,5R)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;
- 2-(6-(((3S,5S)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;
- 2-(6-(((3R,5S)-5-flo-1-methylpiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflo methyl)phenol;
- 2-(6-((5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;
- 2-(6-(((3S,5R)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;
- 2-(6-(((3S,5S)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5R)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-(((3R,5S)-5-flopiperidin-3-yl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-3-ol;

(3S,5S)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-3-ol;

(3R,5S)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-3-ol;

(3R,5R)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-3-ol;

(3S,5R)-5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)pyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-3-ol;

2-(6-(((1-hydroxycyclopentyl)methyl)amino)pyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)phenol;

5-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(triflomethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methyl piperidin-2-on;

3-methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

(S)-3-methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

(R)-3-methyl-2-(5-methyl-6-(piperidin-3-ylamino)pyridazin-3-yl)-5-(triflomethyl)phenol;

2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)-phenol;

(S)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)- phenol;

(R)-2-(6-((1-ethylpiperidin-3-yl)amino)-5-methylpyridazin-3-yl)-3-methyl-5-(triflomethyl)- phenol;

3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-one;

(S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-one;

(R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin-2-one;

4-(2-((6-(2-hydroxy-4,6-dimethylphenyl)pyridazin-3-yl)amino)ethyl)benzenesulfonamide;

3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxide;

(3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxide;

(3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxide;

muối 3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxide TFA;

muối (3S)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxide TFA;

muối (3R)-3-((6-(2-hydroxy-6-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-methylpyridazin-3-yl)amino)-1-methylpiperidin 1-oxide TFA;

hoặc muối được dùng của chúng.

12. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dùng của chúng, và một hoặc nhiều chất mang được dùng.

13. Chế phẩm kết hợp chứa lượng có hiệu quả trị liệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, hoặc muối được dùng của chúng, và một hoặc nhiều chất trị liệu.

14. Chế phẩm kết hợp theo điểm 13, trong đó một hoặc nhiều chất trị liệu được chọn độc lập từ các chất chủ vận thụ thể farnesoid X (FXR); chất chống nhiễm mỡ; chất chống xơ hóa; chất ức chế JAK; chất ức chế điểm kiểm soát; hóa trị, xạ trị và thủ thuật phẫu thuật; liệu pháp làm hạ urat; các chất đồng hóa và liệu pháp tái sinh sụn; sự phong bế IL-17; chất ức chế bổ sung; chất ức chế tyrosin Kinaza Bruton (chất ức chế BTK); chất ức chế thụ thể giống Toll (chất ức chế TLR7/8); liệu pháp CAR-T; chất chống tăng huyết áp; chất làm hạ cholesterol; chất ức chế leukotrien A4 hydrolaza (LTAH4); chất ức chế SGLT2; chất chủ vận β 2; chất kháng viêm; được chất kháng viêm không steroid ("NSAID"); được chất axit axetylsalixylic (ASA); điều trị liệu pháp tái tạo; điều trị chứng xơ nang; và điều trị xơ vữa động mạch.