(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) **1-0051362**

(51)[2020.01] **C07D 487/04**; A61K 31/5025; A61P 35/00

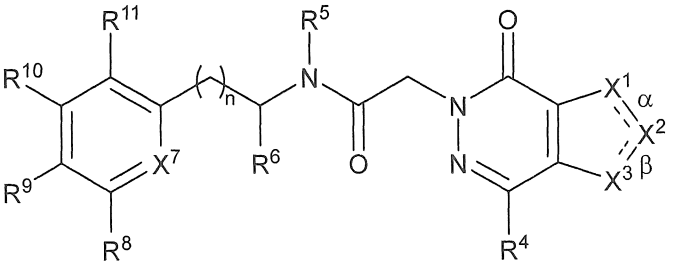
(13) **B**

(21) 1-2022-02270 (22) 15/09/2020
(86) PCT/US2020/050823 15/09/2020 (87) WO 2021/055326 25/03/2021
(30) 62/901,052 16/09/2019 US
(45) 25/09/2025 450 (43) 25/08/2022 413A
(73) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) MONENSCHEIN, Holger (DE); MURPHY, Sean (US); OLSEN, Scott (US); O'ROURKE, Natasha (CA); REICHARD, Holly (US); DAVIS, Melinda (US); LAM, Betty (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DẪN XUẤT PYRIDAZIN-3(2H)-ON ĐƯỢC DUNG HỢP AZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-02270

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức 1,



1 ,

và muối dược dụng của nó, trong đó α, β, n, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, X^1, X^2, X^3 và X^7 là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến vật liệu và phương pháp để điều chế hợp chất có công thức 1, và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất pyridin-3(2*H*)-on được dung hợp với azol mà là chất chủ vận của GPR139, đến dược phẩm chứa chúng, và mô tả việc sử dụng chúng để điều trị bệnh, rối loạn, và tình trạng bệnh liên quan đến GPR139, bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, bệnh trầm cảm và rối loạn sử dụng chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

GPR139 là thụ thể ghép cặp protein G mồ côi. GPR139 có thể được ghép cặp với sự dẫn truyền tín hiệu Gs, Gq và Gi và có vẻ là có hoạt tính cấu trúc khi được biểu hiện tái tổ hợp ở tế bào của động vật có vú. GPR139 được biểu hiện ở hệ thần kinh trung ương (CNS) và ở mức độ ít hơn ở tụy và tuyến yên và ở mức thấp trong các mô ngoại biên khác.

GPR139 được bảo toàn ở mức cao trong số các loài khác nhau. Ví dụ, trình tự protein GPR139 của người, chuột nhắt, và chuột cống có chung độ đồng nhất lớn hơn 94% ở mức axit amin. Sự biểu hiện nổi trội ở não và mức độ tương đồng trình tự cao giữa các loài khác nhau, gợi ý là GPR139 có vai trò quan trọng trong chức năng sinh lý.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng GPR139 có sự biểu hiện mạnh nhất của nó ở nhân cuống tuyến tùng giữa của chuột nhắt. Cuống tuyến tùng nhận tín hiệu đầu vào từ hạch nền và hệ chi và gửi tín hiệu đầu ra đến các cấu trúc não giữa và não trước mà chứa các sợi nơron thần kinh sinh dopamin và sinh serotonin. Nhân cuống tuyến tùng tham gia vào việc khen thưởng, xử lý vết thương, hành vi tái sản xuất, dinh dưỡng, chu kỳ ngủ-thức, đáp ứng sức ép, nhận thức và học tập.

Một vài phát hiện gợi ý vai trò của cuống tuyến tùng ở bệnh tâm thần phân liệt. Sự canxi hóa mức độ lớn ở tuyến tùng và cuống tuyến tùng phổ biến hơn ở những người bị bệnh tâm thần phân liệt, và nghiên cứu fMRI đã cho thấy sự hoạt hóa thay đổi của cuống tuyến tùng ở các bệnh nhân mắc bệnh tâm thần phân liệt. Ngoài ra, khi có lỗi trong nhiệm vụ bắt cặp với mẫu khó, cuống tuyến tùng được hoạt hóa ở các đối tượng đối chứng, nhưng không ở các bệnh nhân mắc bệnh tâm thần phân liệt. Việc điều trị thường xuyên bằng cocain hoặc amphetamin đang làm hỏng dần các con đường tín hiệu

ra của cuống tuyến tùng ở các con chuột cống dẫn đến tình trạng giống như tâm thần phân liệt. Các chất điều biến của GPR139 được mong đợi là hữu ích để điều trị bệnh tâm thần phân liệt và các rối loạn CNS như bệnh trầm cảm, tự kỷ và rối loạn sử dụng chất.

Các đơn PCT đã công bố WO 2016/081736 và WO 2014/152917 mô tả chất hoạt hóa của GPR139. Ngoài ra, Vignir Isberg, Kirsten B. Andersen, Christoph Bisig, et al., *J. Chem. Inf. Model.* 54:1553−57 (2014) và Feng Shi, Jing Kang Shen, Danqi Chen, et al., *Med. Chem. Lett.* 2, 303−06 (2011) mô tả chất chủ vận của GPR139.

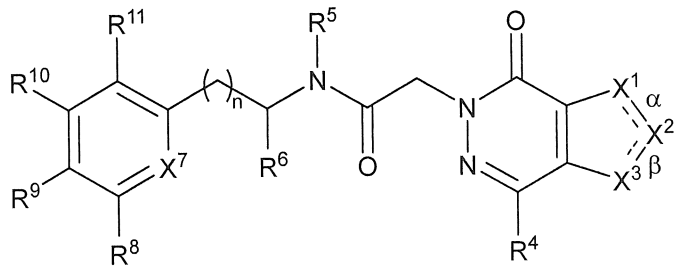
Cilibrizzi A., et al., *J. Med. Chem.*, 52:5044-57(2018) mô tả các hợp chất 6-metyl-pyridazin được thế hai lần ở vị trí 2,4-3(2H)-on nhất định mà là chất chủ vận được viện dẫn đối với các thụ thể formyl peptit.

Boraei A. et. al., *Bioorganic Chemistry*, 85:293-307 (2018) mô tả các dẫn xuất gốc phtalazin nhất định làm chất ức chế EGFR tiềm năng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các dẫn xuất pyridin-3(2*H*)-on được dung hợp azol, tautome của chúng, và muối dược dụng của bất kỳ trong số các chất đã nêu. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các dẫn xuất pyridin-3(2*H*)-on được dung hợp azol, tautome của chúng, và muối dược dụng của bất kỳ trong số các chất đã nêu, và mô tả việc sử dụng các dẫn xuất pyridin-3(2*H*)-on được dung hợp azol, tautome của bất kỳ trong số các chất đã nêu, và muối dược dụng của bất kỳ trong số các chất đã nêu để điều trị bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh liên quan đến GPR139, bao gồm bệnh tâm thần phân liệt và bệnh trầm cảm.

Một khía cạnh của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1:



1 ,

tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome này, trong đó:

α là liên kết đơn, β là liên kết đôi, X^1 là NR^{1N}, và hoặc (i) X^2 là N và X^3 là CR^{3C} hoặc (ii) X^2 là CR^2 và X^3 được chọn từ N và CR^{3C}; hoặc

α là liên kết đôi, β là liên kết đơn, X^3 là NR^{3N} và hoặc (i) X^1 là N và X^2 là CR^2 hoặc (ii) X^1 là CR^{1C} và X^2 được chọn từ N và CR^2;

n được chọn từ 0 và 1;

mỗi R^{1C}, R^2, R^{3C} và R^4 được chọn độc lập từ:

(a) hydro; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

mỗi R^{1N} và R^{3N} được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl và C_{6-10} aryl, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

R^5 được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, và

R^6 được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl; hoặc

R^5 và R^6, cùng với nguyên tử nitơ và cacbon mà chúng gắn vào tương ứng, tạo thành vòng dị vòng C_{3-6}, vòng dị vòng này là một vòng và có một nguyên tử vòng mà là nguyên tử khác loại;

X^7 được chọn từ N và CR^7;

R^7 được chọn từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng C_{4-5}, vòng dị vòng này có một hoặc hai nguyên tử vòng mà là nguyên tử khác loại,

mỗi trong số các nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S;

mỗi R^{10} và R^{11} được chọn độc lập từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ các hợp chất ví dụ, tautome của chúng, và muối dược dụng của bất kỳ trong số các hợp chất đã nêu.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó; và tá dược dược dụng.

Khía cạnh bổ sung của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó, để sử dụng làm thuốc.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó, để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến GPR139.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn giấc ngủ, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, suy giảm nhận thức, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn sử dụng chất, lạm dụng chất, nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn lo âu, động kinh, nỗi đau, đau cơ xơ hóa, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson.

Khía cạnh bổ sung của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến GPR139.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề xuất phương pháp hoạt hóa GPR139 ở đối tượng, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến GPR139, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó.

Khía cạnh bổ sung của sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó, trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chọn từ bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn giấc ngủ, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, suy giảm nhận thức, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn sử dụng chất, lạm dụng chất, nghiện thuốc, rối loạn ăn uống, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn lo âu, động kinh, nỗi đau, đau cơ xơ hóa, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson.

Một khía cạnh khác nữa của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó; và ít nhất một hoạt chất dược tính bổ sung.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi được quy định khác, phần mô tả sáng chế sử dụng các định nghĩa được đưa ra dưới đây.

"Được thế" khi được sử dụng liên quan đến phần tử thế hoặc gốc hóa học (ví dụ, nhóm C_{1-6} alkyl), nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hydro của phần tử thế hoặc gốc này được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử hoặc nhóm không phải hydro, miễn là đáp ứng các yêu cầu hóa trị và hợp chất ổn định hóa học thu được từ sự thế này.

"Khoảng" hoặc "xấp xỉ" khi được sử dụng liên quan đến tham biến dạng số đo được, chỉ giá trị quy định của tham biến và tất cả các giá trị của tham biến nằm trong sai số thực nghiệm của giá trị quy định hoặc nằm trong ±10 phần trăm giá trị quy định, tùy vào giá trị nào lớn hơn.

"Chất chủ vận" đề cập đến cả chất chủ vận đầy đủ và chất chủ vận một phần.

"Alkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon no mạch thẳng và phân nhánh, thường có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, C_{1-4} alkyl chỉ nhóm alkyl có 1 đến 4 (tức là, 1,

2, 3 hoặc 4) nguyên tử cacbon, C_{1-6} alkyl chỉ nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và tương tự). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *s*-butyl, *i*-butyl, *t*-butyl, pent-1-yl, pent-2-yl, pent-3-yl, 3-metylbut-1-yl, 3-metylbut-2-yl, 2-metylbut-2-yl, 2,2,2-trimetyleth-1-yl, *n*-hexyl, và tương tự.

"Alkandiyl" đề cập đến nhóm alkyl hóa trị hai, trong đó alkyl được xác định ở trên, và thường có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, C_{1-4} alkandiyl chỉ nhóm alkandiyl có 1 đến 4 (tức là, 1, 2, 3 hoặc 4) nguyên tử cacbon, C_{1-6} alkandiyl chỉ nhóm alkandiyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và tương tự). Ví dụ về nhóm alkandiyl bao gồm metylen, etan-1,1-diyl, etan-1,2-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, propan-1,1-diyl, propan-2,2-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,3-diyl, butan-1,2-diyl, butan-1,1-diyl, isobutan-1,3-diyl, isobutan-1,1-diyl, isobutan-1,2-diyl, và tương tự.

"Alkenyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon mạch thẳng và phân nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, và thường có số nguyên tử cacbon xác định. Ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm etenyl, 1-propen-1-yl, 1-propen-2-yl, 2-propen-1-yl, 1-buten-1-yl, 1-buten-2-yl, 3-buten-1-yl, 3-buten-2-yl, 2-buten-1-yl, 2-buten-2-yl, 2-metyl-1-propen-1-yl, 2-metyl-2-propen-1-yl, 1,3-butadien-1-yl, 1,3-butadien-2-yl, và tương tự.

"Alkynyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon, và thường có số nguyên tử cacbon xác định. Ví dụ về nhóm alkynyl bao gồm etynyl, 1-propyn-1-yl, 2-propyn-1-yl, 1-butyn-1-yl, 3-butyn-1-yl, 3-butyn-2-yl, 2-butyn-1-yl, và tương tự.

"Alkoxy" đề cập đến nhóm hydrocacbon no mạch thẳng và phân nhánh được gắn qua nguyên tử oxy, thường có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, C_{1-4} alkoxy chỉ nhóm alkoxy có 1 đến 4 (tức là, 1, 2, 3 hoặc 4) nguyên tử cacbon, C_{1-6} alkoxy chỉ nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và tương tự). Ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, *n*-propoxy, *i*-propoxy, *n*-butoxy, *s*-butoxy, *i*-butoxy, *t*-butoxy, pent-1-yloxy, pent-2-yloxy, pent-3-yloxy, 3-metylbut-1-yloxy, 3-metylbut-2-yloxy, 2-metylbut-2-yloxy, 2,2,2-trimetyleth-1-yloxy, *n*-hexoxy, và tương tự.

"Halo", "halogen" và "halogeno" có thể được sử dụng thay thế cho nhau và chỉ flo, clo, brom, và iodo.

"Haloalkyl", "haloalkenyl" và "haloalkynyl" lần lượt chỉ nhóm alkyl, alkenyl,

và alkynyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, trong đó alkyl, alkenyl, và alkynyl được xác định ở trên, và thường có số nguyên tử cacbon xác định. Ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, 1-floetyl, 1,1-difloetyl, 1-cloetyl, 1,1-dicloetyl, 1-flo-1-metyletyl, 1-clo-1-metyletyl, và tương tự.

"Xycloalkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon no một vòng và hai vòng, thường có số nguyên tử cacbon xác định chứa vòng hoặc các vòng này (ví dụ, C_{3-8} xycloalkyl đề cập đến nhóm xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon làm nguyên tử vòng). Nhóm hydrocacbon hai vòng có thể bao gồm các vòng tách biệt (hai vòng không có chung nguyên tử cacbon), vòng spiro (hai vòng có chung một nguyên tử cacbon), vòng ngưng tụ (hai vòng có chung hai nguyên tử cacbon và liên kết giữa hai nguyên tử cacbon chung), và vòng được tạo cầu nối (hai vòng có chung hai nguyên tử cacbon, nhưng không có liên kết chung). Nhóm xycloalkyl có thể được gắn qua nguyên tử vòng bất kỳ trừ khi việc gắn này can thiệp vào các yêu cầu hóa trị, và khi được chỉ định, có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế không phải hydro trừ khi sự thế này can thiệp vào các yêu cầu hóa trị.

Ví dụ về nhóm xycloalkyl một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và tương tự. Ví dụ về nhóm xycloalkyl hai vòng được dung hợp bao gồm bixyclo[2,1,0]pentanyl (tức là, bixyclo[2,1,0]pentan-1-yl, bixyclo[2,1,0]pentan-2-yl, và bixyclo[2,1,0]pentan-5-yl), bixyclo[3,1,0]hexanyl, bixyclo[3,2,0]heptanyl, bixyclo[4,1,0]heptanyl, bixyclo[3,3,0]octanyl, bixyclo[4,2,0]octanyl, bixyclo[4,3,0]nonanyl, bixyclo[4,4,0]decanyl, và tương tự. Ví dụ về nhóm xycloalkyl được tạo cầu nối bao gồm bixyclo[2,1,1]hexanyl, bixyclo[2,2,1]heptanyl, bixyclo[3,1,1]heptanyl, bixyclo[2,2,2]octanyl, bixyclo[3,2,1]octanyl, bixyclo[4,1,1]octanyl, bixyclo[3,3,1]nonanyl, bixyclo[4,2,1]nonanyl, bixyclo[3,3,2]decanyl, bixyclo[4,2,2]decanyl, bixyclo[4,3,1]decanyl, bixyclo[3,3,3]undecanyl, bixyclo[4,3,2]undecanyl, bixyclo[4,3,3]dodecanyl, và tương tự. Ví dụ về nhóm xycloalkyl spiro bao gồm spiro[3,3]heptanyl, spiro[2,4]heptanyl, spiro[3,4]octanyl, spiro[2,5]octanyl, spiro[3,5]nonanyl, và tương tự. Ví dụ về nhóm xycloalkyl hai vòng tách biệt bao gồm các nhóm thu được từ bi(xyclobutan), xyclobutanxyclopentan, bi(xyclopentan), xyclobutanxyclohexan, xyclopentanxyclohexan, bi(xyclohexan), v.v.

"Xycloalkandiyl" đề cập đến nhóm xycloalkyl hóa trị hai, trong đó xycloalkyl được xác định ở trên, và thường có số nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, C_{3-4} xycloalkandiyl chỉ nhóm xycloalkandiyl có 3 đến 4 (tức là, 3 hoặc 4) nguyên tử cacbon, C_{3-6} xycloalkandiyl chỉ nhóm xycloalkandiyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và tương tự). Ví dụ về nhóm xycloalkandiyl bao gồm xyclopropan-1,1-diyl, xyclopropan-1,2-diyl, xyclobutan-1,1-diyl, xyclobutan-1,2-diyl, và tương tự.

"Xycloalkyliden" đề cập đến nhóm xycloalkyl một vòng hóa trị hai, trong đó xycloalkyl được xác định ở trên, được gắn qua nguyên tử cacbon đơn của nhóm, và thường có số nguyên tử cacbon xác định chứa vòng này (ví dụ, C_{3-6} xycloalkyliden chỉ nhóm xycloalkyliden có 3 đến 6 nguyên tử cacbon làm nguyên tử vòng). Ví dụ bao gồm xyclopropyliden, xyclobutyliden, xyclopentyliden, và xyclohexyliden.

"Xycloalkenyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon một vòng và hai vòng, không no một phần, thường có số nguyên tử cacbon xác định chứa vòng hoặc các vòng này. Như với nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkenyl hai vòng có thể bao gồm vòng tách biệt, vòng spiro, vòng ngưng tụ, hoặc vòng được tạo cầu nối. Tương tự, nhóm xycloalkenyl có thể được gắn qua nguyên tử vòng bất kỳ, và khi được chỉ định, có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế không phải hydro trừ khi sự gắn hoặc thế này can thiệp vào các yêu cầu hóa trị. Ví dụ về nhóm xycloalkenyl bao gồm các dạng tương tự không no một phần của nhóm xycloalkyl được mô tả ở trên, như xyclobutenyl (tức là, xyclobuten-1-yl và xyclobuten-3-yl), xyclopentenyl, xyclohexenyl, bixyclo[2,2,1]hept-2-enyl, và tương tự.

"Aryl" đề cập đến hydrocacbon thơm một vòng không no hoàn toàn và đến các hydrocacbon đa vòng có ít nhất một vòng thơm, cả hai nhóm aryl một vòng và đa vòng thường có số nguyên tử cacbon xác định chứa các nguyên tử vòng của chúng (ví dụ, C_{6-14} aryl chỉ nhóm aryl có 6 đến 14 nguyên tử cacbon làm nguyên tử vòng). Nhóm này có thể được gắn qua nguyên tử vòng bất kỳ, và khi được chỉ định, tùy ý có thể bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế không phải hydro trừ khi sự gắn hoặc thế này can thiệp vào các yêu cầu hóa trị. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, biphenyl, xyclobutabenzenyl, indenyl, naphtalenyl, benzoxycloheptanyl, biphenylenyl, fluorenyl, nhóm thu được từ cation xycloheptatrien, và tương tự.

"Arylen" đề cập đến nhóm aryl hóa trị hai, trong đó aryl được xác định ở trên.

Ví dụ về nhóm arylen bao gồm phenylen (tức là, benzen-1,2-diyl).

"Dị vòng" và "heteroxyclyl" có thể được sử dụng thay thế cho nhau và đề cập đến nhóm một vòng hoặc hai vòng, no hoặc không no một phần có nguyên tử vòng gồm các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Cả nhóm một vòng và hai vòng thường có số nguyên tử cacbon xác định trong vòng hoặc các vòng của chúng (ví dụ, C_{2-8} heteroxyclyl đề cập đến nhóm heteroxyclyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng). Như với nhóm xycloalkyl hai vòng, nhóm heteroxyclyl hai vòng có thể bao gồm vòng tách biệt, vòng spiro, vòng ngưng tụ, và vòng được tạo cầu trong đó ít nhất một trong số các vòng bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại. Nhóm heteroxyclyl có thể được gắn qua nguyên tử vòng bất kỳ, và khi được chỉ định, có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế không phải hydro trừ khi sự gắn hoặc thế này can thiệp vào các yêu cầu hóa trị hoặc dẫn đến hợp chất không ổn định về mặt hóa học. Ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm oxiranyl, thiiranyl, aziridinyl (ví dụ, aziridin-1-yl và aziridin-2-yl), oxetanyl, thietanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, 1,4-dioxanyl, 1,4-oxathianyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, piperazinyl, 1,4-azathianyl, oxepanyl, thiepanyl, azepanyl, 1,4-dioxepanyl, 1,4-oxathiepanyl, 1,4-oxaazepanyl, 1,4-dithiepanyl, 1,4-thiazepanyl, 1,4-diazepanyl, 3,4-dihydro-2*H*-pyranyl, 3,6-dihydro-2*H*-pyranyl, 2*H*-pyranyl, 1,2-dihydropyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridinyl, 1,6-dihydropyrimidinyl, 1,2,3,4-tetrahydropyrimidinyl, và 1,2-dihydropyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazinyl.

"Dị vòng-diyl" đề cập đến nhóm heteroxyclyl được gắn qua hai nguyên tử vòng của nhóm, trong đó heteroxyclyl được xác định ở trên. Chúng thường có số nguyên tử cacbon xác định trong vòng hoặc các vòng của chúng (ví dụ, C_{2-8} dị vòng-diyl chỉ nhóm dị vòng-diyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng). Ví dụ về nhóm dị vòng-diyl bao gồm các chất tương tự đa hóa trị của nhóm dị vòng được mô tả ở trên, như morpholin-3,4-diyl, pyrolidin-1,2-diyl, 1-pyrolidinyl-2-yliden, 1-pyridinyl-2-yliden, 1-(4*H*)-pyrazolyl-5-yliden, 1-(3*H*)-imidazolyl-2-yliden, 3-oxazolyl-2-yliden, 1-piperidinyl-2-yliden, 1-piperazinyl-6-yliden, và tương tự.

"Thơm khác loại" và "heteroaryl" có thể được sử dụng thay thế cho nhau và đề cập đến nhóm thơm một vòng không no và đến nhóm đa vòng có ít nhất một vòng thơm,

mỗi trong số các nhóm có nguyên tử vòng gồm các nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Cả nhóm một vòng và đa vòng thường có số nguyên tử cacbon xác định làm nguyên tử vòng (ví dụ, C_{1-9} heteroaryl chỉ nhóm heteroaryl có 1 đến 9 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng) và có thể bao gồm nhóm hai vòng bất kỳ trong đó bất kỳ trong số các dị vòng một vòng nêu trên được dung hợp với vòng benzen. Nhóm heteroaryl có thể được gắn qua nguyên tử vòng bất kỳ (hoặc nguyên tử vòng đối với vòng ngưng tụ), và khi được chỉ định, có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều phần tử thế không phải hydro trừ khi sự gắn hoặc thế này can thiệp vào các yêu cầu hóa trị hoặc dẫn đến hợp chất không ổn định về mặt hóa học. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm nhóm một vòng như pyrolyl (ví dụ, pyrol-1-yl, pyrol-2-yl, và pyrol-3-yl), furanyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1-oxa-2,3-diazolyl, 1-oxa-2,4-diazolyl, 1-oxa-2,5-diazolyl, 1-oxa-3,4-diazolyl, 1-thia-2,3-diazolyl, 1-thia-2,4-diazolyl, 1-thia-2,5-diazolyl, 1-thia-3,4-diazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl.

Ví dụ về nhóm heteroaryl còn bao gồm nhóm hai vòng như benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, benzo[*c*]thienyl, 1*H*-indolyl, 3*H*-indolyl, isoindolyl, 1*H*-isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, 1*H*-indazolyl, 2*H*-indazolyl, benzotriazolyl, 1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridinyl, 1*H*-pyrolo[2,3-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrolo[3,2-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridinyl, 3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridinyl, 3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridinyl, 1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridinyl, 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridinyl, 7*H*-purinyl, indolizinyl, imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, imidazo[1,5-*a*]pyridinyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, pyrolo[1,2-*b*]pyridazinyl, imidazo[1,2-*c*]pyrimidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl, 1,5-naphthyridinyl, 2,6-naphthyridinyl, 2,7-naphthyridinyl, pyrido[3,2-*d*]pyrimidinyl, pyrido[4,3-*d*]pyrimidinyl, pyrido[3,4-*d*]pyrimidinyl, pyrido[2,3-*d*]pyrimidinyl, pyrido[2,3-*b*]pyrazinyl, pyrido[3,4-*b*]pyrazinyl, pyrimido[5,4-*d*]pyrimidinyl, pyrazino[2,3-*b*]pyrazinyl, pyrimido[4,5-*d*]pyrimidinyl, 1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-*b*]pyrazinyl, 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxinyl, 3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazinyl, 2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazolyl, benzo[*d*]thiazolyl, 2,3-dihydro-1*H*-pyrolo[2,3-

b]pyridinyl, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridinyl, 2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridinyl, tetrazolo[1,5-*a*]pyridinyl, 7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidinyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl, 4,5-dihydro-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinyl, 2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-purinyl, 5*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyrazinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrazinyl, imidazo[1,2-*b*]pyridazinyl, và 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazinyl.

"Heteroarylen" đề cập đến nhóm heteroaryl được gắn qua hai nguyên tử vòng của nhóm, trong đó heteroaryl được xác định ở trên. Chúng thường có số nguyên tử cacbon xác định trong vòng hoặc các vòng của chúng (ví dụ, C_{3-5} heteroarylen chỉ nhóm heteroarylen có 3 đến 5 nguyên tử cacbon và 1 đến 4 nguyên tử khác loại làm nguyên tử vòng). Ví dụ về nhóm heteroarylen bao gồm các nhóm tương tự đa hóa trị của nhóm heteroaryl được mô tả ở trên, như pyridin-2,3-diyl, pyridin-3,4-diyl, pyrazol-4,5-diyl, pyrazol-3,4-diyl, và tương tự.

"Oxo" đề cập đến oxy liên kết đôi (=O).

"Nhóm rời chuyển" đề cập đến nhóm bất kỳ mà rời khỏi phân tử trong quá trình phân đoạn, bao gồm phản ứng thế, phản ứng loại bỏ, và phản ứng cộng hợp-loại bỏ. Nhóm rời chuyển có thể là ly nhân, trong đó nhóm này rời đi với một cặp điện tử mà trước đó hoạt động như là liên kết giữa nhóm rời chuyển và phân tử, hoặc có thể là rời điện tử, trong đó nhóm rời đi mà không mang theo cặp điện tử. Khả năng rời chuyển của nhóm rời chuyển ly nhân phụ thuộc vào nồng độ bazơ của nó, với các bazơ mạnh nhất là nhóm rời chuyển kém nhất. Nhóm rời chuyển ly nhân thông thường bao gồm nitơ (ví dụ, từ muối diazoni); các sulfonat, bao gồm alkylsulfonat (ví dụ, mesylat), cac floalkylsulfonat (ví dụ, triflat, hexaflat, nonaflat, và tresylat), và các arylsulfonat (ví dụ, tosylat, brosylat, closylat, và nosylat). Các nhóm khác bao gồm cacbonat, ion halogenua, anion carboxylat, ion phenolat, và alkoxit. Một vài bazơ mạnh hơn, như NH_2^- và OH^- có thể được làm thành nhóm rời chuyển tốt hơn bằng cách xử lý với axit. Nhóm rời chuyển rời điện tử thông thường bao gồm proton, CO_2, và kim loại.

"Chất đồng phân đối ảnh đối" đề cập đến phân tử là hình ảnh không chồng khít qua gương của phân tử tham chiếu, có thể thu được bằng cách đảo ngược tất cả các tâm lập thể của phân tử tham chiếu. Ví dụ, nếu phân tử tham chiếu có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối *S*, thì chất đồng phân đối ảnh đối có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối *R*. Tương tự, nếu phân tử tham chiếu có cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối *S*,*S*, thì chất

đồng phân đối ảnh đối có cấu hình hóa học lập thể *R*,*R*, và v.v.

"Chất đồng phân lập thể" và "các chất đồng phân lập thể" của hợp chất có cấu hình hóa học lập thể xác định đề cập đến chất đồng phân đối ảnh đối của hợp chất và đến chất đồng phân không đối quang bất kỳ, bao gồm chất đồng phân hình học (*Z*/*E*) của hợp chất. Ví dụ, nếu hợp chất có cấu hình hóa học lập thể *S*,*R*,*Z*, chất đồng phân lập thể của nó sẽ bao gồm chất đồng phân đối ảnh đối của nó có cấu hình *R*,*S*,*Z*, và chất đồng phân không đối quang của nó có cấu hình *S*,*S*,*Z*, cấu hình *R*,*R*,*Z*, cấu hình *S*,*R*,*E*, cấu hình *R*,*S*,*E*, cấu hình *S*,*S*,*E*, và cấu hình *R*,*R*,*E*. Nếu cấu hình hóa học lập thể của hợp chất không được chỉ định, "chất đồng phân lập thể" sẽ đề cập đến bất kỳ một trong số các cấu hình hóa học lập thể có thể có của hợp chất.

"Chất đồng phân lập thể gần như tinh khiết" và các biến thể của nó đề cập đến mẫu chứa hợp chất có cấu hình hóa học lập thể cụ thể và chứa ít nhất khoảng 95% mẫu.

"Chất đồng phân lập thể tinh khiết" và các biến thể của nó đề cập đến mẫu chứa hợp chất có cấu hình hóa học lập thể cụ thể và chứa ít nhất khoảng 99,5% mẫu.

"Đối tượng" đề cập đến động vật có vú, bao gồm cả người.

Chất "dược dụng" đề cập đến các chất mà thích hợp để dùng cho đối tượng.

"Điều trị" đề cập đến sự đảo ngược, làm giảm, ức chế tiến trình của, hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà thuật ngữ này được áp dụng, hoặc đảo ngược, làm giảm, ức chế tiến trình của, hoặc ngăn ngừa một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh này.

"Việc điều trị" đề cập đến hành động "điều trị" như được định nghĩa ở ngay trên.

"Thuốc", "dược chất", "thành phần dược tính" và tương tự, đề cập đến hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức 1, bao gồm hợp chất nhóm phụ và hợp chất được gọi tên cụ thể trong bản mô tả) mà có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng cần điều trị.

"Lượng hiệu quả" của thuốc, "lượng hiệu quả để trị liệu" của thuốc, và tương tự, đề cập đến lượng thuốc có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng và có thể phụ thuộc vào cân nặng và tuổi tác của đối tượng và đường dùng, trong số các yếu tố khác.

"Tá dược" đề cập đến chất pha loãng hoặc chất dẫn bất kỳ dùng cho thuốc.

"Dược phẩm" đề cập đến tổ hợp của một hoặc nhiều dược chất và một hoặc nhiều tá dược.

"Sản phẩm thuốc", "dạng liều dược", "dạng liều", "dạng liều cuối" và tương tự, đề cập đến dược phẩm thích hợp để điều trị cho đối tượng cần điều trị và thường có thể ở dạng viên nén, viên nang, gói nhỏ chứa bột hoặc hạt, dung dịch lỏng hoặc hỗn dịch, miếng dán, màng mỏng, và tương tự.

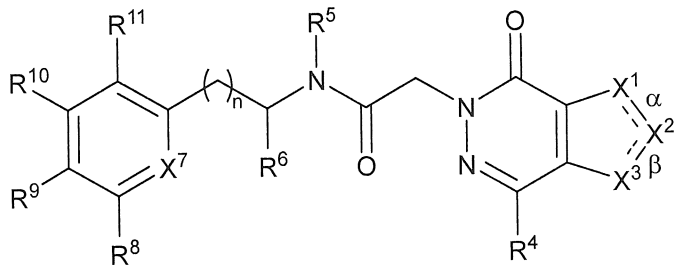
"Tình trạng bệnh liên quan đến GPR139" và các cụm từ tương tự chỉ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng mà sự hoạt hóa (chủ vận) của GPR139 có thể tạo ra lợi ích trị liệu hoặc phòng ngừa cho bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh của đối tượng đó.

Các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng trong bản mô tả: Ac (axetyl); ACN (axetonitril); AIBN (azo-bis-isobutyronitril); API (thành phần dược tính); aq (chứa nước); B_2pin_2 (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan)); BINAP (2,2′-bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphtyl); Boc (*tert*-butoxycacbonyl); Cbz (carbobenzyloxy); CDI (1,1'-cacbonyldiimidazol); dba (dibenzylidenaxeton); DAST (*N,N*-dietylaminosuflur triflorua); DCC (1,3-dixyclohexylcarbodiimit); DCE (1,1-dicloetan); DCM (diclometan); DIAD (diisopropyl azodicarboxylat); DIPEA (*N,N*-diisopropyletylamin, bazơ Hünig); DMA (*N,N*-dimetylaxetamit); DMAP (4-dimetylaminopyridin); DME (1,2-dimetoxyetan); DMF (*N,N*-dimetylformamit); DMSO (dimetylsulfoxit); dppf (1,1′-bis(diphenylphosphino)feroxen); DTT (dithiothreitol); EC_{50} (nồng độ hiệu quả ở đáp ứng nửa tối đa); EDA (rượu dodexyl etoxy hóa, Brj®35); EDC (*N*-(3-dimetylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit); EDTA (axit etylendiamintetraaxetic); ee (lượng dư chất đồng phân đối ảnh); eq (đương lượng); Et (etyl); Et_3N (trietylamin); EtOAc (etyl axetat); EtOH (etanol); HATU (2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (V)); HEPES (axit 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-etansulfonic); HOAc (axit axetic); HOBt (1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-ol); IC_{50} (nồng độ ở tỷ lệ ức chế 50%); IPA (isopropanol); IPAc (isopropyl axetat); IPE (isopropylete); Ki (hằng số ức chế); KO*t*-Bu (kali butoxit bậc ba); LDA (lithi diisopropylamit); LiHMDS (lithi bis(trimetylsilyl)amit); mCPBA (axit *m*-cloperoxybenzoic); Me (metyl); MeOH (metanol); MTBE (metyl *tert*-butyl ete); mp (điểm nóng chảy); n-BuLi (n-butyl lithi); NaO*t*-Bu (natri butoxit bậc ba); NBS (*N*-bromosuxinimit); NCS (*N*-closuxinimit); NIS (*N*-iodosuxinimit); NMM (*N*-

metylmorpholin); NMP (*N*-metyl-pyrolidon); OTf (triflate); $PdCl_2$(dtbpf) (diclo[1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]paladi(II)); PE (ete dầu mỏ); Ph (phenyl); pEC_{50} ($-\log_{10}(EC_{50})$, trong đó EC_{50} được biểu diễn theo đơn vị mol (M)); pIC_{50} ($-\log_{10}(IC_{50})$, trong đó IC_{50} được biểu diễn theo đơn vị mol (M)); pKi ($-\log_{10}$(Ki), trong đó Ki được biểu diễn theo đơn vị mol (M)); Pr (propyl); *c*-Pr (xyclopropyl), *i*-Pr (isopropyl); PTFE (polytetrafloetylen); Rac (raxemic); RT (nhiệt độ phòng, xấp xỉ 20°C đến 25°C); SEM (2-(trimetylsilyl)etoxymetyl); SEM-Cl ((2-clometoxyetyl)trimetylsilan); SFC (sắc ký lỏng siêu tới hạn); T3P (2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit); TBAF (tetrabutylamoni florua); TBS (*tert*-butyldimetylsilyl); TBSCl (*tert*-butylclodimetylsilan); TCEP (*tris*(2-carboxyetyl)phosphin); TFA (trifloaxit axetic); TFAA (2,2,2-trifloaxetic anhydrit); THF (tetrahydrofuran); TLC (sắc ký lớp mỏng); TMEDA (tetrametyletylendiamin); TMS (trimetylsilyl); và đệm Tris (đệm 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-diol).

Như được mô tả, dưới đây, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức 1, tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó. Sáng chế còn đề xuất vật liệu và phương pháp để điều chế hợp chất có công thức 1, dược phẩm chứa chúng, và sử dụng các hợp chất có công thức 1 và tautome và muối dược dụng của chúng (tùy ý kết hợp với chất dược tính khác) để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến GPR139.

Ngoài các hợp chất cụ thể trong ví dụ, các hợp chất có công thức 1,



1

tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất có công thức 1 hoặc tautome của nó, bao gồm các hợp chất trong đó:

(1) α là liên kết đơn, β là liên kết đôi, X^1 là NR^{1N}, và hoặc (i) X^2 là N và X^3 là CR^{3C} hoặc (ii) X^2 là CR^2 và X^3 được chọn từ N và CR^{3C}; hoặc

α là liên kết đôi, β là liên kết đơn, X^3 là NR^{3N} và hoặc (i) X^1 là N và X^2

là CR^2 hoặc (ii) X^1 là CR^{1C} và X^2 được chọn từ N và CR^2;

n được chọn từ 0 và 1;

mỗi R^{1C}, R^2, R^{3C} và R^4 được chọn độc lập từ:

(a) hydro; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

mỗi R^{1N} và R^{3N} được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl và C_{6-10} aryl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thếđược chọn độc lập từ halo;

R^5 được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, và

R^6 được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl; hoặc

R^5 và R^6, cùng với nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tương ứng, tạo thành vòng dị vòng C_{3-6}, vòng dị vòng này là vòng một vòng và có một nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại;

X^7 được chọn từ N và CR^7;

R^7 được chọn từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng C_{4-5}, vòng dị vòng có một hoặc hai nguyên tử vòng mà là

nguyên tử khác loại, mỗi trong số các nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S;

mỗi R^{10} và R^{11} được chọn độc lập từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

Ngoài phương án (1) trong đoạn trên, hợp chất có công thức 1 bao gồm các hợp chất trong đó:

(2) α là liên kết đơn, β là liên kết đôi, X^1 là NR^{1N}, và hoặc (i) X^2 là N và X^3 là CR^{3C} hoặc (ii) X^2 là CR^2 và X^3 được chọn từ N và CR^{3C}.

Ngoài phương án (2) trong đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^{1N} được chọn từ:

(3) C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl và phenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(4) C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl và phenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(5) C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl và phenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(6) C_{1-4} alkyl, xyclopropyl và phenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

(7) C_{1-4} alkyl và xyclopropyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (3) đến (7) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(8) mỗi phần tử thế cho R^{1N} không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo; hoặc

(9) mỗi phần tử thế cho R^{1N} không được thế.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (2) đến (9) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(10) X^2 là N và X^3 là CR^{3C}.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (2) đến (10) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^{3C} được chọn từ:

(11) hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(12) hydro, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

(13) hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và xyclopropyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (11) đến (13) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(14) mỗi phần tử thế cho R^{3C} không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo; hoặc

(15) mỗi phần tử thế cho R^{3C} không được thế.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (2) đến (9) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(16) X^2 là CR^2 và X^3 được chọn từ N và CR^{3C}.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (2) đến (9) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(17) X^2 là CR^2 và X^3 là CR^{3C}.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (16) đến (17) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^{3C} được chọn từ:

(18) hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(19) hydro, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

(20) hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và xyclopropyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (18) đến (20) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(21) mỗi phần tử thế cho R^{3C} không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo; hoặc

(22) mỗi phần tử thế cho R^{3C} không được thế.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (2) đến (9) ở đoạn trêns, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(23) X^2 là CR^2 và X^3 là N.

Ngoài phương án (1), hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(24) α là liên kết đôi, β là liên kết đơn, X^3 là NR^{3N} và hoặc (i) X^1 là N và X^2 là CR^2 hoặc (ii) X^1 là CR^{1C} và X^2 được chọn từ N và CR^2.

Ngoài phương án (24) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^{3N} được chọn từ:

(25) C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl và phenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(26) C_{1-6} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl và phenyl, mỗi nhóm này không được thế

hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(27) C_{1-4} alkyl, C_{3-6} xycloalkyl và phenyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(28) C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

(29) C_{1-4} alkyl và xyclopropyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (25) đến (29) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(30) mỗi phần tử thế cho R^{3N} không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo; hoặc

(31) mỗi phần tử thế cho R^{3N} không được thế.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (24) đến (31) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(32) X^1 là N và X^2 là CR^2;

(33) X^1 là CR^{1C} và X^2 được chọn từ N và CR^2; hoặc

(34) X^1 là CR^{1C} và X^2 là CR^2.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (32) đến (34) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^{1C} được chọn từ:

(35) hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(36) hydro, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

(37) hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và xyclopropyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được

chọn độc lập từ halo.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (35) đến (37) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(38) mỗi phần tử thế cho R^{1C} không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo; hoặc

(39) mỗi phần tử thế cho R^{1C} không được thế.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (24) đến (31) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(40) X^1 là CR^{1C} và X^2 là N.

Ngoài phương án (40) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^{1C} được chọn từ:

(41) hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(42) hydro, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

(43) hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và xyclopropyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (41) đến (43) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó phần tử thế R^{1C} là:

(44) các phần tử thế cho R^{1C} mà mỗi phần tử thế này không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo; hoặc

(45) các phần tử thế cho R^{1C} mà mỗi phần tử thế này không được thế.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (9) và (16) đến (39) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^2 được chọn từ:

(46) hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl và

C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(47) hydro, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(48) hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và xyclopropyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(49) hydro và C_{1-4} alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

(50) hydro.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (46) đến (49) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(51) mỗi phần tử thế cho R^2 không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo; hoặc

(52) mỗi phần tử thế cho R^2 không được thế.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (52) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^4 được chọn từ:

(53) hydro, C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-6} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(54) hydro, C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(55) hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl, trong đó mỗi C_{1-4} alkyl và xyclopropyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(56) hydro, metyl, etyl, isopropyl và xyclopropyl, trong đó mỗi phần tử thế metyl, etyl, isopropyl và xyclopropyl không được thế hoặc được

thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(57) hydro và metyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

(58) hydro.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (53) đến (57) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(59) mỗi phần tử thế cho R^4 không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ flo; hoặc

(60) mỗi phần tử thế cho R^4 không được thế.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (60) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^5 được chọn từ:

(61) hydro và C_{1-6} alkyl;

(62) hydro và C_{1-4} alkyl;

(63) hydro, metyl, etyl và isopropyl;

(64) hydro và metyl; hoặc

(65) hydro.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (65) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^6 được chọn từ:

(66) C_{1-4} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl;

(67) C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl;

(68) metyl, etyl, propyl, isopropyl và xyclopropyl;

(69) metyl và etyl; hoặc

(70) metyl.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (60) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^5 và R^6, cùng với nitơ và nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tương ứng, tạo thành:

(71) vòng dị vòng C_{3-5}, vòng dị vòng này là vòng một vòng và có một nguyên

tử vòng là nguyên tử khác loại;

(72) vòng dị vòng C_{3-4}, vòng dị vòng này là vòng một vòng và có một nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại;

(73) pyrolidin; hoặc

(74) pyrolidin-1,2-diyl.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (74), hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(75) n là 0.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (75), hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(76) X^7 là N.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (75), hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó:

(77) X^7 là CR^7.

Ngoài phương án (77) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^7 được chọn từ:

(78) (a) hydro, halo, xyano và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(79) (a) hydro, halo và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(80) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(81) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(82) (a) hydro và halo; và

(b) metyl, etyl và metoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(83) (a) hydro và halo; và

(b) metyl, etyl và metoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ flo;

(84) hydro, halo, metyl, etyl và metoxy;

(85) hydro, halo, metyl và metoxy;

(86) hydro, flo, clo, metyl và metoxy; hoặc

(87) hydro.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (87) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^8 được chọn từ:

(88) (a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(89) (a) hydro, halo, xyano và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(90) (a) hydro, halo và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(91) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(92) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(93) (a) hydro và halo; và

(b) metyl, etyl, và metoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(94) (a) hydro và halo; và

(b) metyl, etyl và metoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ flo;

(95) hydro, halo, metyl, etyl và metoxy;

(96) hydro, halo, metyl và metoxy;

(97) hydro, flo, metyl và metoxy; hoặc

(98) hydro.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (98) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^9 được chọn từ:

(99) (a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(100) (a) hydro, halo, xyano và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(101) (a) hydro, halo và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(102) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(103) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(104) (a) hydro và halo; và

(b) metyl, etyl và metoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(105) (a) hydro và halo; và

(b) metyl, etyl và metoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ flo;

(106) hydro, halo, metyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy;

(107) hydro, clo, flo, metyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy;

(108) hydro, metyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy; hoặc

(109) metyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (87) ở cacs đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng C_{4-5}, vòng dị vòng có một hoặc hai nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại, mỗi trong số các nguyên tử khác loại này được chọn độc lập từ:

(110) N, O và S;

(111) N và O; hoặc

(112) O.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (110) đến (112) ở đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng C_{4-5} có:

(113) sáu nguyên tử vòng;

(114) sáu nguyên tử vòng trong đó 2 trong số các nguyên tử vòng này là nguyên tử khác loại; hoặc

(115) sáu nguyên tử vòng trong đó 1 trong số các nguyên tử vòng này là nguyên tử khác loại.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (115) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^{10} được chọn từ:

(116) (a) hydro, halo, xyano và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(117) (a) hydro, halo và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(118) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(119) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(120) hydro, halo và C_{1-4} alkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(121) hydro, halo và C_{1-4} alkyl;

(122) hydro, halo và metyl;

(123) hydro, flo và metyl; hoặc

(124) hydro.

Ngoài phương án bất kỳ trong số các phương án (1) đến (124) ở các đoạn trên, hợp chất có công thức 1 còn bao gồm các hợp chất trong đó R^{11} được chọn từ:

(125) (a) hydro, halo, xyano và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(126) (a) hydro, halo và hydroxy; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(127) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(128) (a) hydro và halo; và

(b) C_{1-4} alkyl và C_{1-3} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(129) hydro, halo và C_{1-4} alkyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

(130) hydro, halo và C_{1-4} alkyl;

(131) hydro, halo và metyl;

(132) hydro, clo, flo và metyl; hoặc

(133) hydro.

Hợp chất có công thức 1 bao gồm các phương án từ (1) đến (133) được mô tả ở các đoạn trên và tất cả các hợp chất được gọi tên cụ thể trong các ví dụ, và có thể tồn tại dưới dạng muối, phức chất, solvat, hydrat, và tinh thể lỏng. Tương tự, hợp chất có công thức 1 là muối có thể tồn tại dưới dạng phức chất, solvat, hydrat, và tinh thể lỏng.

Hợp chất có công thức 1 có thể tạo thành phức chất, muối, solvat và hydrat dược dụng. Các muối này bao gồm muối cộng axit (bao gồm di-axit) và muối bazơ. Muối cộng axit dược dụng bao gồm muối thu được từ axit vô cơ như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit flohydric, và axit phosphorous, cũng như các muối không độc thu được từ các axit hữu cơ, như axit béo mono- và dicarboxylic, axit alkanoic được thế phenyl, axit hydroxy alkanoic, axit alkandioic, axit thơm, axit sulfonic béo và thơm, v.v. Các muối này bao gồm muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicacbonat, cacbonat, bisulfat, sulfat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulfat, naphtylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat, hydro phosphat, dihydro phosphat, pyroglutamat, sacarat, stearat, suxinat, tannat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và xinofoat.

Muối bazơ dược dụng bao gồm muối thu được từ các bazơ, bao gồm các cation

kim loại, như cation kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, cũng như các amin. Ví dụ về cation kim loại thích hợp bao gồm natri, kali, magiê, canxi, kẽm, và nhôm. Ví dụ về các amin thích hợp bao gồm arginin, *N,N'*-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietylamin, dietanolamin, dixyclohexylamin, etylendiamin, glyxin, lysin, *N*-metylglucamin, olamin, 2-amino-2-hydroxymetyl-propan-1,3-diol, và procain. Xem thảo luận về muối cộng axit và muối bazơ hữu ích ở S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; xem thêm Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

Muối dược dụng có thể được điều chế bằng cách sử dụng nhiều phương pháp khác nhau. Ví dụ, hợp chất có công thức 1 có thể được cho phản ứng với axit hoặc bazơ thích hợp để tạo thành muối mong muốn. Theo cách khác, chất tiền thân của hợp chất có công thức 1 có thể được cho phản ứng với axit hoặc bazơ để loại bỏ nhóm bảo vệ không bền với axit hoặc bazơ hoặc để mở nhóm lacton hoặc lactam của chất tiền thân. Ngoài ra, muối của hợp chất có công thức 1 có thể được chuyển hóa thành muối khác (hoặc dạng tự do) thông qua việc xử lý với axit hoặc bazơ thích hợp hoặc thông qua việc cho tiếp xúc với nhựa trao đổi ion. Sau khi phản ứng, muối có thể được tách bằng cách lọc nếu nó kết tủa từ dung dịch, hoặc bằng cách làm bay hơi để thu hồi muối. Mức độ ion hóa muối có thể thay đổi từ được ion hóa hoàn toàn đến hầu như không được ion hóa.

Hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại trong môi trường liên tục của trạng thái rắn nằm trong phạm vi từ vô định hình hoàn toàn đến kết tinh hoàn toàn. Thuật ngữ "vô định hình" đề cập đến trạng thái trong đó vật liệu không có trật tự khoảng dài ở mức phân tử và, tùy vào nhiệt độ, có thể thể hiện tính chất vật lý của chất rắn hoặc chất lỏng. Thường, các vật liệu này không tạo ra các mẫu nhiễu xạ tia X riêng biệt và, trong khi thể hiện tính chất của chất rắn, được mô tả chính thức hơn dưới dạng chất lỏng. Khi gia nhiệt, sự thay đổi từ tính chất rắn sang lỏng xảy ra được đặc trưng bởi sự thay đổi trạng thái, thường là bậc thứ hai ("chuyển tiếp thủy tinh"). Thuật ngữ "kết tinh" đề cập đến pha rắn trong đó vật liệu có cấu trúc bên trong có trật tự đồng đều ở mức phân tử và tạo ra mẫu nhiễu xạ tia X riêng biệt với các pic xác định. Các vật liệu này khi được gia nhiệt đủ cũng sẽ biểu hiện các tính chất của chất lỏng, nhưng sự thay đổi từ rắn sang lỏng được đặc trưng bởi sự chuyển pha, thường là bậc thứ nhất ("điểm nóng chảy").

Hợp chất có công thức 1 có thể cũng được thể hiện ở dạng không được solvat hóa

và được solvat hóa. Thuật ngữ "solvat" mô tả phức phân tử chứa hợp chất và một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng (ví dụ, etanol). Thuật ngữ "hydrat" là solvat trong đó dung môi là nước. Solvat dược dụng bao gồm các solvat trong đó dung môi có thể được thế đồng vị (ví dụ, D_2O, axeton-d_6, DMSO-d_6).

Hệ thống phân loại được chấp nhận hiện nay đối với solvat và hydrat của hợp chất hữu cơ là hệ thống phân biệt giữa các solvat và hydrat về vị trí được tách, kênh, và được kết hợp ion kim loại. Xem, ví dụ, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Solvat và hydrat được tách vị trí là các solvat và hydrat trong đó các phân tử dung môi (ví dụ, nước) được tách từ sự tiếp xúc trực tiếp với nhau bởi các phân tử can thiệp của hợp chất hữu cơ. Trong solvat kênh, các phân tử dung môi nằm ở các kênh mạng tinh thể ở đó chúng nằm cạnh các phân tử dung môi khác. Trong solvat được kết hợp ion kim loại, phân tử dung môi được liên kết với ion kim loại.

Khi dung môi hoặc nước được liên kết chặt chẽ, phức sẽ có hệ số tỷ lượng được xác định rõ không phụ thuộc vào độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước được liên kết yếu, như trong solvat kênh và trong hợp chất hút ẩm, hàm lượng nước hoặc dung môi sẽ phụ thuộc vào điều kiện độ ẩm và làm khô. Trong các trường hợp như vậy, trạng thái không cân bằng hóa học (non-stoichiometry) sẽ thường được quan sát.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể tồn tại dưới dạng phức chất đa thành phần (khác với muối và solvat) trong đó hợp chất (thuốc) và ít nhất một thành phần khác là có mặt ở lượng tỷ lượng hoặc không tỷ lượng. Phức chất loại này bao gồm dạng mắt lưới (phức thuốc-thể vùi chủ) và các đồng tinh thể. Các đồng tinh thể thường được xác định là phức chất kết tinh của các thành phần phân tử trung tính mà được liên kết với nhau qua các tương tác không cộng hóa trị mà cũng có thể là phức của phân tử trung tính với muối. Các đồng tinh thể có thể được điều chế bằng cách kết tinh nóng chảy, bằng cách kết tinh lại từ dung môi, hoặc bằng cách nghiền vật lý các thành phần cùng nhau. Xem, ví dụ, O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Đối với phần tổng quan chung của phức chất đa thành phần, xem J. K. Haleblian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

Khi được đưa qua điều kiện thích hợp, hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại ở trạng thái trung hình (pha giữa hoặc tinh thể lỏng). Trạng thái trung hình nằm giữa trạng thái kết tinh thực và trạng thái lỏng thực (hoặc nóng chảy hoặc dung dịch). Trạng thái

trung hình xuất hiện là kết quả của sự thay đổi nhiệt độ được mô tả là "hướng nhiệt" và trạng thái trung hình thu được từ việc bổ sung thành phần thứ hai, như nước hoặc dung môi khác, được mô tả là "dễ tan". Hợp chất mà có khả năng tạo ra pha giữa dễ tan được mô tả là "lưỡng tính" và bao gồm các phân tử có gốc ion phân cực (ví dụ, $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, $-SO_3^-Na^+$) hoặc gốc không ion phân cực (như $-N^-N^+(CH_3)_3$). Xem, ví dụ, N. H. Hartshorne và A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4th ed, 1970).

Mỗi hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại dưới dạng chất đa hình, chất đồng phân lập thể, tautome, hoặc một vài kết hợp của chúng, có thể được đánh dấu đồng vị, có thể thu được từ việc sử dụng tiền dược chất, hoặc tạo thành chất chuyển hóa sau khi sử dụng.

"Tiền dược chất" chỉ các hợp chất có rất ít hoặc không có dược tính mà có thể, khi được chuyển hóa *in vivo*, được chuyển hóa thành hợp chất có dược tính mong muốn. Tiền dược chất có thể được điều chế bằng cách thay thế các nhóm chức thích hợp có mặt trong các hợp chất dược tính bằng "các tiền gốc" như được mô tả, ví dụ, trong H. Bundgaar, *Design of Prodrugs* (1985). Ví dụ về tiền dược chất bao gồm các dẫn xuất este, ete hoặc amit của hợp chất có công thức 1 lần lượt có nhóm chức axit carboxylic, hydroxy, hoặc amino. Đối với các thảo luận thêm về tiền dược chất, xem, ví dụ, T. Higuchi and V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," *ACS Symposium Series* 14 (1975) và E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

"Chất chuyển hóa" đề cập đến các hợp chất được tạo thành *in vivo* khi sử dụng hợp chất dược tính. Ví dụ bao gồm các dẫn xuất hydroxymetyl, hydroxy, amino bậc hai, amino bậc một, phenol, và axit carboxylic của hợp chất có công thức 1 lần lượt có các nhóm metyl, alkoxy, amino bậc ba, amino bậc hai, phenyl, và amit.

Hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể thu được từ sự có mặt của một hoặc nhiều tâm lập thể, một hoặc nhiều liên kết đôi, hoặc cả hai. Các chất đồng phân lập thể có thể tinh khiết, gần như tinh khiết, hoặc là hỗn hợp. Các chất đồng phân lập thể này cũng có thể thu được từ muối cộng axit hoặc muối bazơ trong đó ion đối có hoạt tính quang học, ví dụ, khi ion đối là D-lactat hoặc L-lysin.

Hợp chất có công thức 1 có thể tồn tại dưới dạng tautome, là các chất đồng phân thu được từ sự tautome hóa. Đồng phân tautome bao gồm, ví dụ, imin-enamin, keto-

enol, oxim-nitroso, và tautome amit-axit imidic.

Hợp chất có công thức 1 có thể thể hiện nhiều hơn một kiểu đồng phân.

Chất đồng phân hình học (*cis*/*trans*) có thể được tách riêng bằng các kỹ thuật thông thường như sắc ký và kết tinh phân đoạn.

Các kỹ thuật thông thường để điều chế hoặc tách hợp chất có cấu hình lập thể cụ thể bao gồm tổng hợp bất đối xứng từ chất tiền thân tinh khiết quang học thích hợp hoặc phân giải raxemat (hoặc raxemat của muối hoặc dẫn xuất) sử dụng, ví dụ, sắc ký lỏng cao áp (HPLC) bất đối xứng. Theo cách khác, raxemat (hoặc chất tiền thân raxemic) có thể được cho phản ứng với hợp chất quang hoạt thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc, trong trường hợp hợp chất có công thức 1 chứa gốc axit hoặc bazơ, axit hoặc bazơ như axit tartaric hoặc 1-phenyletylamin. Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang thu được có thể được tách bằng sắc ký, kết tinh phân đoạn, v.v., và chất đồng phân không đối quang thích hợp được chuyển hóa thành hợp chất có cấu hình hóa học lập thể yêu cầu. Để thảo luận thêm về các kỹ thuật tách chất đồng phân lập thể, xem E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

Hợp chất có công thức 1 có thể có các thay đổi đồng vị, trong đó ít nhất một nguyên tử được thay bằng nguyên tử có cùng số nguyên tử, nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thường được tìm thấy trong tự nhiên. Các chất đồng vị thích hợp để bao gồm trong hợp chất có công thức 1 bao gồm, ví dụ, chất đồng vị của hydro, như ^{2}H và ^{3}H; chất đồng vị của cacbon, như ^{11}C, ^{13}C và ^{14}C; chất đồng vị của nitơ, như ^{13}N và ^{15}N; chất đồng vị của oxy, như ^{15}O, ^{17}O và ^{18}O; chất đồng vị của lưu huỳnh, như ^{35}S; chất đồng vị của flo, như ^{18}F; chất đồng vị của clo, như ^{36}Cl, và chất đồng vị của iốt, như ^{123}I và ^{125}I. Việc sử dụng các thay đổi đồng vị (ví dụ, đơteri, ^{2}H) có thể tạo ra các lợi thế trị liệu nhất định thu được từ độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, tăng chu kỳ bán rã *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về lượng. Ngoài ra, các thay đổi đồng vị nhất định của hợp chất được bộc lộ có thể kết hợp chất đồng vị phóng xạ (ví dụ, triti, ^{3}H, hoặc ^{14}C), mà có thể hữu ích trong các nghiên cứu phân bố thuốc và/hoặc chất trong mô. Việc thế bằng chất đồng vị phát positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể là hữu ích trong các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (Positron Emission Topography-PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ thụ thể của chất.

Hợp chất được đánh dấu đồng vị có thể được điều chế bởi các quy trình tương

tự với các quy trình được mô tả trong bản mô tả này sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu. Do đó, ví dụ, hợp chất có công thức 1 bao gồm các hợp chất trong đó một hoặc nhiều R^7, R^8, R^9, R^{10} và R^{11} có thể tùy ý là đơteri, hoặc một hoặc nhiều trong số R^7, R^8, R^9, R^{10} và R^{11} có thể bao gồm phần tử thế có một hoặc nhiều hydro nguyên tử là đơteri. Trừ khi được nêu khác, khi phần tử thế được chỉ định cụ thể là "D" hoặc "đơteri", được hiểu là có đơteri ở mức độ dư thừa lớn hơn ít nhất 3000 lần so với độ dư thừa tự nhiên của đơteri, là 0,015% (tức là, kết hợp ít nhất 45% đơteri).

Hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế sử dụng các kỹ thuật được mô tả dưới đây. Một vài trong số các sơ đồ và ví dụ có thể bỏ qua các chi tiết của các phản ứng thông thường, bao gồm phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, và tương tự, các kỹ thuật tách (chiết, làm bay hơi, kết tủa, sắc ký, lọc, nghiền, kết tinh, và tương tự), và các quy trình phân tích, mà đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa hữu cơ. Các chi tiết về các phản ứng và kỹ thuật như vậy có thể được tìm thấy ở một vài cách điều trị, bao gồm Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), và xêri nhiều tập được biên soạn bởi Michael B. Smith và những người khác, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 *et seq.*). Các vật liệu khởi đầu và chất phản ứng có thể thu được từ nguồn thương mại hoặc có thể được điều chế sử dụng các phương pháp trong tài liệu. Một vài trong số các sơ đồ phản ứng có thể bỏ qua các sản phẩm thứ yếu thu được từ các biến đổi hóa học (ví dụ, rượu từ quá trình thủy phân este, CO_2 từ quá trình khử carboxyl của di-axit, v.v.). Ngoài ra, trong một số trường hợp, các chất trung gian phản ứng có thể được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tách hoặc tinh sạch (tức là, *in situ*).

Trong một số sơ đồ phản ứng và các ví dụ dưới đây, các hợp chất nhất định có thể được điều chế sử dụng nhóm bảo vệ, giúp ngăn chặn phản ứng hóa học không mong muốn ở các vị trí phản ứng khác. Nhóm bảo vệ cũng có thể được sử dụng để tăng cường tính tan hoặc cách khác là thay đổi tính chất vật lý của hợp chất. Để thảo luận về chiến lược dùng nhóm bảo vệ, mô tả về vật liệu và phương pháp để kết hợp và loại bỏ nhóm bảo vệ, và kết hợp nhóm bảo vệ hữu ích cho các nhóm chức thông thường, bao gồm amin, axit carboxylic, rượu, keton, aldehyt, và tương tự, xem T. W. Greene and P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry* (1999) và P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

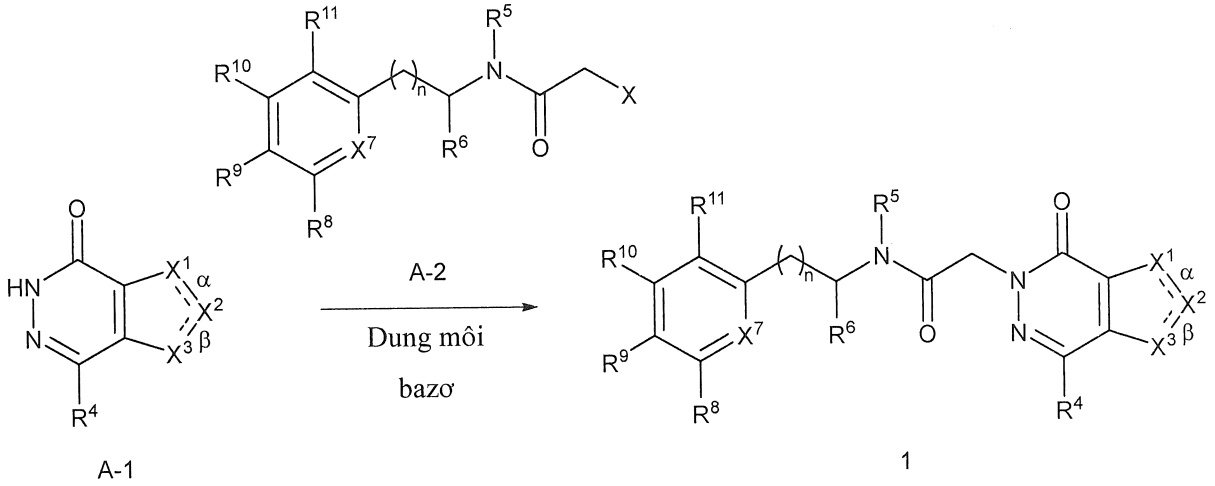
Thông thường, các biến đổi hóa học được mô tả trong toàn bộ bản mô tả có thể được tiến hành sử dụng lượng gần như theo tỷ lượng của chất phản ứng, mặc dù các phản ứng nhất định có thể có lợi từ việc sử dụng lượng dư của một hoặc nhiều chất phản ứng. Ngoài ra, nhiều trong số các phản ứng được bộc lộ trong toàn bộ bản mô tả có thể được tiến hành ở khoảng nhiệt độ phòng (RT) và áp suất môi trường, nhưng tùy vào động học phản ứng, hiệu suất, và tương tự, một số phản ứng có thể được chạy ở áp suất tăng hoặc sử dụng nhiệt độ cao hơn (ví dụ, điều kiện hồi lưu) hoặc nhiệt độ thấp hơn (ví dụ, -78°C đến 0°C). Việc viện dẫn bất kỳ trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ đến khoảng tỷ lượng, khoảng nhiệt độ, khoảng pH, v.v., dù sử dụng rõ ràng từ "khoảng" cũng bao gồm các điểm mút được chỉ định.

Nhiều trong số các biến đổi hóa học cũng có thể sử dụng một hoặc nhiều dung môi tương thích, mà có thể ảnh hưởng đến tốc độ và hiệu suất phản ứng. Tùy vào bản chất của chất phản ứng, một hoặc nhiều dung môi có thể là dung môi proton phân cực (bao gồm nước), dung môi không proton phân cực, dung môi không phân cực, hoặc kết hợp của các dung môi này. Dung môi đại diện bao gồm các hydrocacbon no béo (ví dụ, *n*-pentan, *n*-hexan, *n*-heptan, *n*-octan, xyclohexan, metylxyclohexan); các hydrocacbon thơm (ví dụ, benzen, toluen, xylen); các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, cloroform, cacbon tetraclorua); các rượu béo (ví dụ, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metyl-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metyl-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metyl-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metoxy-etanol, 2-etoxy-etanol, 2-butoxy-etanol, 2-(2-metoxy-etoxy)-etanol, 2-(2-etoxy-etoxy)-etanol, 2-(2-butoxy-etoxy)-etanol); các ete (ví dụ, dietyl ete, di-isopropyl ete, dibutyl ete, 1,2-dimetoxy-etan, 1,2-dietoxy-etan, 1-metoxy-2-(2-metoxy-etoxy)-etan, 1-etoxy-2-(2-etoxy-etoxy)-etan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan); các keton (ví dụ, axeton, metyl etyl keton); các este (metyl axetat, etyl axetat); các dung môi chứa nitơ (ví dụ, formamit, *N*,*N*-dimetylformamit, axetonitril, *N*-metyl-pyrolidon, pyridin, quinolin, nitrobenzen); các dung môi chứa lưu huỳnh (ví dụ, cacbon disulfua, dimetyl sulfoxit, tetrahydro-thiophen-1,1,-dioxit); và các dung môi chứa phospho (ví dụ, hexametylphosphoric triamit).

Trong sơ đồ dưới đây, các định danh phần tử thế (α, β, n, R^4, R^5, R^6, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, X^1, X^2, X^3 và X^7) là như được xác định ở trên trong Công thức 1. Như được nêu từ trước, một vài trong số các vật liệu khởi đầu và chất trung gian có thể bao gồm nhóm bảo vệ, mà được loại bỏ trước khi đến sản phẩm cuối. Trong các trường hợp như

vậy, định danh phần tử thế đề cập đến các nhóm được xác định trong Công thức 1 và đến các nhóm có nhóm bảo vệ thích hợp (trừ khi được thể hiện rõ ràng). Ví dụ, vật liệu khởi đầu hoặc chất trung gian trong các sơ đồ có thể bao gồm phần tử thế ($X^3 = NR^{3N}$) có amin có tính phản ứng tiềm năng ($R^{3N} = H$). Trong các trường hợp như vậy, phần tử thế R^{3N} cũng sẽ bao gồm benzyl, Boc, Cbz, v.v.

Sơ đồ A thể hiện phương pháp chung để điều chế các hợp chất có công thức 1. Theo phương pháp này, amin bậc hai được thế thích hợp (A-1) và alkyl halogenua (A-2, X= Cl, Br, I) được cho phản ứng khi có mặt bazơ không ái nhân hoặc bazơ vô cơ (ví dụ, K_2CO_3, NaH, v.v.) và dung môi proton phân cực (ví dụ, DMF, NMP, ACN, v.v.), ở nhiệt độ mà có thể nằm trong khoảng từ RT đến 60°C, để tạo ra hợp chất có công thức 1. Amin bậc hai (A-1) và alkyl halogenua (A-2) có thể thu được sử dụng các quy trình được mô tả trong (hoặc tương tự với) các điều chế cụ thể được đưa ra trong phần Ví dụ dưới đây.



Sơ đồ A

Phương pháp được mô tả trong các sơ đồ có thể được thay đổi khi cần. Ví dụ, nhóm bảo vệ có thể được bổ sung hoặc bị loại bỏ, và chất trung gian hoặc sản phẩm có thể được hoàn thiện thêm thông qua, ví dụ, phản ứng alkyl hóa, axyl hóa, halogen hóa, thủy phân, oxy hóa, khử, amit hóa, sulfon hóa, alkyn hóa, phản ứng ghép ngang được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp, và phản ứng tương tự để tạo ra sản phẩm cuối mong muốn. Hơn nữa, chất trung gian hoặc sản phẩm cuối bất kỳ mà chứa hỗn hợp các chất đồng phân lập thể có thể tùy ý được tinh sạch bằng sắc ký cột bất đối xứng (ví dụ, sắc ký lỏng siêu tới hạn) hoặc bằng cách tạo dẫn xuất với chất phản ứng tinh khiết về mặt quang học như được mô tả ở trên để tạo ra chất đồng phân lập thể mong muốn.

Hợp chất có công thức 1, bao gồm các hợp chất được gọi tên ở trên, và phức chất, muối, solvat và hydrat dược dụng của chúng, cần được đánh giá các tính chất sinh dược học, như tính tan và tính ổn định dung dịch đối với pH, tính thấm, và tương tự, để lựa chọn dạng liều và đường dùng thích hợp. Hợp chất mà được dự định sử dụng trong lĩnh vực dược có thể được sử dụng dưới dạng sản phẩm kết tinh hoặc vô định hình, và có thể thu được, ví dụ, dưới dạng đệm rắn, bột, hoặc màng mỏng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, sấy đông, sấy phun, sấy bay hơi, sấy bằng vi sóng, hoặc sấy ở tần số vô tuyến.

Hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với nhau hoặc với một hoặc nhiều hợp chất dược tính khác so với hợp chất có công thức 1. Nhìn chung, một hoặc nhiều trong số các hợp chất này được sử dụng dưới dạng dược phẩm (chế phẩm công thức) kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Việc lựa chọn tá dược phụ thuộc vào cách dùng, tác dụng của tá dược đến tính tan và độ ổn định, và bản chất của dạng liều, trong số các yếu tố khác. Dược phẩm và phương pháp hữu ích để bào chế chúng có thể tìm thấy, ví dụ, trong A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000).

Hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng qua đường miệng. Sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm việc nuốt mà trong trường hợp này hợp chất đi vào dòng máu thông qua đường dạ dày ruột. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm dùng qua niêm mạc (ví dụ, dùng qua má, dưới lưỡi, trên lưỡi) sao cho hợp chất đi vào dòng máu qua niêm mạc miệng.

Các chế phẩm công thức thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm hệ chất rắn, bán rắn và lỏng như viên nén; viên nang mềm hoặc cứng chứa đa hạt hoặc các hạt nano, chất lỏng, hoặc bột; viên ngậm mà có thể được điền đầy chất lỏng; viên nhai; gel; dạng liều phân tán nhanh; màng mỏng; noãn; dung dịch phun; và miếng dán má hoặc dính niêm mạc. Chế phẩm công thức dạng lỏng bao gồm hỗn dịch, dung dịch, sirô và cồn ngọt. Các chế phẩm công thức này có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang mềm hoặc cứng (được làm từ, ví dụ, gelatin hoặc hydroxypropylmetylxenluloza) và thường gồm chất mang (ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, metylxenluloza, hoặc dầu thích hợp) và một hoặc nhiều chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù hoặc cả hai. Chế phẩm công thức dạng lỏng cũng có thể được điều chế bằng cách hoàn nguyên chất rắn (ví dụ, từ gói nhỏ).

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng ở dạng liều tan nhanh, phân rã nhanh như các dạng liều được mô tả trong Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

Đối với dạng liều là viên nén, tùy vào liều dùng, thành phần dược tính (API) có thể chứa từ khoảng 1% khối lượng đến khoảng 80% khối lượng dạng liều hoặc cụ thể hơn là từ khoảng 5% khối lượng đến khoảng 60% khối lượng dạng liều. Ngoài API, viên nén có thể bao gồm một hoặc nhiều chất gây rã, chất gắn kết, chất pha loãng, chất hoạt động bề mặt, chất trượt, chất làm trơn, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo hương vị, chất bảo quản, và chất giấu vị. Ví dụ về chất gây rã bao gồm natri tinh bột glycolat, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, croscarmeloza natri, crospovidon, polyvinylpyrolidon, metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropylxenluloza được thế C_{1-6} alkyl, tinh bột, tinh bột hồ hóa sơ bộ, và natri alginat. Nhìn chung, chất gây rã sẽ gồm từ khoảng 1% khối lượng đến khoảng 25% khối lượng hoặc từ khoảng 5% khối lượng đến khoảng 20% khối lượng dạng liều.

Chất gắn kết nhìn chung được sử dụng để đem lại chất lượng kết dính với chế phẩm viên nén. Chất gắn kết thích hợp bao gồm xenluloza vi tinh thể, gelatin, đường, polyetylen glycol, gôm tự nhiên và tổng hợp, polyvinylpyrolidon, tinh bột hồ hóa sơ bộ, hydroxypropylxenluloza và hydroxypropylmetylxenluloza. Viên nén cũng có thể chứa chất pha loãng, như lactoza (monohydrat, monohydrat sấy phun, khan), manitol, xylitol, dextroza, sucroza, sorbitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột và canxi phosphat dihydrat dibazơ.

Viên nén cũng có thể bao gồm hoạt chất bề mặt, như natri lauryl sulfat và polysorbat 80, và chất trượt như silic dioxit và bột talc. Khi có mặt, hoạt chất bề mặt có thể có lượng từ khoảng 0,2% khối lượng đến khoảng 5% khối lượng viên nén, và chất trượt có thể có lượng từ khoảng 0,2% khối lượng đến khoảng 1% khối lượng viên nén.

Viên nén cũng có thể chứa chất làm trơn như magiê stearat, canxi stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, và hỗn hợp của magiê stearat với natri lauryl sulfat. Chất làm trơn có thể có lượng từ khoảng 0,25% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng hoặc từ khoảng 0,5% khối lượng đến khoảng 3% khối lượng viên nén.

Hỗn hợp viên nén có thể được nén trực tiếp hoặc bằng cách nén trục lăn để tạo thành viên nén. Hỗn hợp viên nén hoặc các phần của hỗn hợp có thể, theo cách khác,

được tạo hạt ướt, khô hoặc nóng chảy, kết đông nóng chảy, hoặc ép đùn trước khi tạo viên nén. Nếu muốn, trước khi trộn, một hoặc nhiều trong số các thành phần có thể được định cỡ bằng cách sàng hoặc nghiền hoặc cả hai. Dạng liều cuối có thể chứa một hoặc nhiều lớp và có thể được bao, không được bao, hoặc được bọc. Viên nén lấy ví dụ có thể chứa lên đến khoảng 80% khối lượng API, từ khoảng 10% khối lượng đến khoảng 90% khối lượng chất gắn kết, từ khoảng 0% khối lượng đến khoảng 85% khối lượng chất pha loãng, từ khoảng 2% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng chất gây rã, và từ khoảng 0,25% khối lượng đến khoảng 10% khối lượng chất làm trơn. Để rõ hơn về việc trộn, tạo hạt, nghiền, sàng, tạo viên nén, bao, cũng như mô tả về kỹ thuật để bào chế sản phẩm thuốc, xem A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), *Pharmaceutical dosages: Tablets, Vol. 1-3* (2d ed., 1990); và D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81* (1997).

Màng mỏng dùng được qua miệng cho người hoặc sử dụng trong thú ý là dạng liều màng mỏng, dẻo, tan được trong nước hoặc trương trong nước mà có thể tan nhanh hoặc dính niêm mạc. Ngoài API, màng thông thường bao gồm một hoặc nhiều polyme tạo màng, chất gắn kết, dung môi, chất giữ ẩm, chất dẻo, chất làm ổn định hoặc chất nhũ hóa, chất biến đổi độ nhớt, và dung môi. Các thành phần màng khác có thể bao gồm chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo hương vị và chất tăng cường hương vị, chất bảo quản, chất kích thích nước bọt, chất làm mát, đồng dung môi (bao gồm dầu), chất làm mềm, chất tạo khối, chất chống tạo bọt, chất hoạt động bề mặt, và chất giấu vị. Một số thành phần của chế phẩm công thức có thể thực hiện nhiều hơn một chức năng.

Ngoài các yêu cầu về liều dùng, lượng API trong màng có thể tùy thuộc vào tính tan của nó. Nếu tan được trong nước, API thường sẽ gồm từ khoảng 1% khối lượng đến khoảng 80% khối lượng thành phần không dung môi (chất tan) trong màng hoặc từ khoảng 20% khối lượng đến khoảng 50% khối lượng chất tan trong màng. API ít tan hơn có thể có tỷ lệ lớn hơn trong chế phẩm, thường lên đến khoảng 88% khối lượng thành phần không dung môi trong màng.

Polyme tạo màng có thể được chọn từ polysacarit tự nhiên, protein, hoặc keo hydro tổng hợp và thường chứa từ khoảng 0,01% khối lượng đến khoảng 99% khối lượng hoặc từ khoảng 30% khối lượng đến khoảng 80% khối lượng của màng.

Dạng liều màng mỏng thường được bào chế bằng cách sấy bay hơi màng mỏng chứa nước được bao lên trên giá đỡ hoặc giấy lót bóc được, mà có thể được tiến hành trong lò sấy hoặc hầm (ví dụ, trong thiết bị phủ-sấy kết hợp), trong thiết bị đông lạnh, hoặc lò chân không.

Chế phẩm rắn hữu ích để sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm các chế phẩm giải phóng tức thì và các chế phẩm giải phóng biến đổi. Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng trì hoãn, duy trì, theo nhịp, có kiểm soát, nhắm mục tiêu, và được lập trình. Đối với mô tả chung về chế phẩm giải phóng biến đổi thích hợp, xem patent Mỹ số 6,106,864. Chi tiết về các kỹ thuật giải phóng hữu ích, như sự phân tán năng lượng cao và các hạt thẩm thấu và được bao, xem Verma et al., *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1-14.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được đưa trực tiếp vào dòng máu, cơ, hoặc cơ quan bên trong của đối tượng. Các kỹ thuật thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong não thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong cơ, trong bao hoạt dịch, và dưới da. Các thiết bị thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm thiết bị tiêm kim tiêm, bao gồm thiết bị tiêm vi kim, thiết bị tiêm không kim, và thiết bị truyền.

Chế phẩm ngoài đường tiêu hóa thường là dung dịch chứa nước mà có thể chứa tá dược như muối, hydrat cacbon và chất đệm (ví dụ, pH từ khoảng 3 đến khoảng 9). Tuy nhiên, với một số ứng dụng, hợp chất có công thức 1 có thể được bào chế thích hợp dưới dạng dung dịch không chứa nước vô trùng hoặc dưới dạng được sấy khô để được sử dụng kết hợp với chất dẫn thích hợp như nước vô trùng, không chứa pyrogen. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa ở điều kiện vô trùng (ví dụ, bằng cách làm đông lạnh) có thể được thực hiện dễ dàng sử dụng kỹ thuật dược tiêu chuẩn.

Tính tan của hợp chất được sử dụng trong chế phẩm chứa dung dịch ngoài đường tiêu hóa có thể được tăng lên bằng các kỹ thuật bào chế thích hợp, như kết hợp các chất tang cường tính tan. Các chế phẩm công thức để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế để giải phóng tức thì hoặc giải phóng biến đổi. Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng trì hoãn, duy trì, theo nhịp, có kiểm soát, nhắm mục tiêu, và được lập trình. Do đó, hợp chất có công thức 1 có thể được bào chế dưới dạng hỗn dịch, chất rắn, chất bán rắn, hoặc chất lỏng lưu biến để dùng dưới dạng chất cấy tạo ra

sự giải phóng biến đổi của hoạt chất. Ví dụ về các chế phẩm như vậy bao gồm stent được bao thuốc và chất bán rắn và hỗn dịch chứa vi cầu axit poly(DL-lactic-coglycolic) (PGLA) được tải thuốc.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng cho da hoặc niêm mạc qua đường khu trú, trong da, hoặc qua da. Các chế phẩm thông thường cho mục đích này bao gồm gel, hydrogel, kem lỏng, dung dịch, kem, thuốc mỡ, bột rắc, lớp phủ, bọt, màng mỏng, miếng dán da, viên nhện, chất cấy, bọt biển, xơ, băng cuốn và vi nhũ tương. Liposom cũng có thể được sử dụng. Các chất mang thông thường có thể bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, dầu mỏ lỏng, dầu mỏ trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Các chế phẩm khu trú cũng có thể bao gồm chất tăng thấm. Xem, ví dụ, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88(10):955-958 (1999).

Các cách sử dụng khu trú khác bao gồm chuyển bằng xung điện, điện chuyển ion, siêu âm trị liệu, chuyển bằng siêu âm và tiêm vi kim hoặc không kim (ví dụ Powderject™ và Bioject™). Chế phẩm dùng khu trú có thể được bào chế để giải phóng tức thì hoặc biến đổi như được mô tả ở trên.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng trong mũi hoặc bằng cách xông, thường ở dạng bột khô, phun sol khí, hoặc thuốc nhỏ mũi. Máy xông có thể được sử dụng để sử dụng bột khô, chứa chỉ API, hỗn hợp bột của API và chất pha loãng, như lactoza, hoặc phần tử thành phần trộn bao gồm API và phospholipit, như phosphatidylcholin. Để sử dụng trong mũi, bột có thể bao gồm chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc xyclodextrin. Vật chứa được tạo áp, bơm, thiết bị phun, thiết bị nghiền, hoặc thiết bị xông, có thể được sử dụng để tạo ra luồng phun sol khí từ dung dịch hoặc hỗn dịch chứa API, một hoặc nhiều chất để phân tán, hòa tan, hoặc giải phóng kéo dài API (ví dụ, EtOH có hoặc không có nước), một hoặc nhiều dung môi (ví dụ, 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan) đóng vai trò làm chất đẩy, và chất hoạt động bề mặt tùy ý, như sorbitan trioleat, axit oleic, hoặc axit oligolactic. Thiết bị nghiền sử dụng động học hydro điện tử có thể được sử dụng để tạo ra sương mịn.

Trước khi sử dụng trong chế phẩm bột khô hoặc hỗn dịch, sản phẩm thuốc thường được tán nhỏ đến kích thước hạt thích hợp để phân phối bằng đường xông (thường 90% hạt, tính theo thể tích, có kích thước lớn nhất là nhỏ hơn 5 micron). Điều này có thể đạt được bằng phương pháp giảm kích thước thích hợp bất kỳ, như nghiền

bằng tia xoắn ốc, nghiền tia đệm tầng sôi, xử lý chất lưu siêu tới hạn, đồng nhất hóa ở áp suất cao, hoặc sấy phun.

Viên nang, vỉ và hộp (được làm từ, ví dụ, gelatin hoặc hydroxypropylmetyl xenluloza) để dùng trong thiết bị xông hoặc máy rắc có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột gồm hoạt chất, bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột, và chất cải biến tính năng như L-leuxin, manitol, hoặc magiê stearat. Lactoza có thể là khan hoặc được hydrat hóa một lần. Tá dược thích hợp khác bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza, và trehaloza.

Chế phẩm dung dịch thích hợp để dùng trong thiết bị nghiền sử dụng động học hydro điện tử để tạo ra sương mịn có thể chứa từ khoảng 1 μg đến khoảng 20 mg API với mỗi dao động và lượng dao động có thể thay đổi từ khoảng 1 μL đến khoảng 100 μL. Chế phẩm thông thường có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức 1, propylen glycol, nước vô trùng, EtOH, và NaCl. Dung môi thay thế, mà có thể được sử dụng thay cho propylen glycol, bao gồm glyxerol và polyetylen glycol.

Các chế phẩm dùng để xông, trong mũi, hoặc cả hai, có thể được bào chế để giải phóng tức thì hoặc giải phóng biến đổi bằng cách sử dụng, ví dụ, PGLA. Hương liệu thích hợp, như menthol và levomenthol, hoặc chất tạo ngọt, như sacarin hoặc natri sacarin, có thể được bổ sung vào các chế phẩm nhằm dùng để xông/trong mũi.

Trong trường hợp máy xông bột khô và sol khí, đơn vị liều được xác định bằng van phân phối lượng được đo. Đơn vị thường được sắp xếp để sử dụng liều đo được hoặc "puff" chứa từ khoảng 10 μg đến khoảng 1000 μg API. Liều tổng hàng ngày sẽ thường nằm trong khoảng từ khoảng 100 μg đến khoảng 10 mg mà có thể được sử dụng ở liều đơn hoặc, thông thường hơn, dưới dạng các liều chia nhỏ trong ngày.

Hoạt chất có thể được sử dụng qua đường ruột hoặc âm đạo, ví dụ, ở dạng thuốc đạn, viên đặt, hoặc dụng cụ thụt. Bơ ca cao là chất nền thuốc đạn truyền thống, nhưng các phương án khác nhau có thể được sử dụng khi thích hợp. Các chế phẩm dùng đường ruột hoặc âm đạo có thể được bào chế để được giải phóng tức thì hoặc giải phóng biến đổi như được mô tả ở trên.

Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng trực tiếp cho mắt hoặc tai, thường ở dạng thuốc nhỏ hỗn dịch hoặc dung dịch tán nhỏ trong nước muối đẳng trương, được điều chỉnh pH, vô trùng. Các chế phẩm khác thích hợp để sử dụng qua mắt và tai

bao gồm thuốc mỡ, gel, chất cấy phân hủy sinh học được (ví dụ bọt biển gel hấp thụ được, colagen), chất cấy không phân hủy sinh học được (ví dụ silicon), viên nhện, kính áp tròng, và hạt hoặc hệ túi, như niosom hoặc liposom. Chế phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều polyme và chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Polyme thông thường bao gồm axit polyacrylic được liên kết ngang, rượu polyvinyl, axit hyaluronic, polyme xenluloza (ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetyl xenluloza, metyl xenluloza), và polyme heteropolysacarit (ví dụ, gôm gelan). Các chế phẩm này cũng có thể được phân phối bằng điện chuyển ion. Các chế phẩm để dùng qua mắt hoặc tai có thể được bào chế để giải phóng tức thì hoặc giải phóng biến đổi như được mô tả ở trên.

Để cải thiện tính tan, tốc độ hòa tan, khả năng giấu vị, tính sinh khả dụng, hoặc độ ổn định, hợp chất có công thức 1 có thể được kết hợp với thực thể đại phân tử tan được, bao gồm xyclodextrin và dẫn xuất của nó và polyme chứa polyetylen glycol. Ví dụ, phức chất API-xyclodextrin nhìn chung là hữu ích với hầu hết các dạng liều và đường dùng. Cả phức chất thể vùi và không phải thể vùi đều có thể được sử dụng. Cách khác để tạo phức trực tiếp với API là có thể sử dụng xyclodextrin làm chất phụ gia phụ trợ, tức là dưới dạng chất mang, chất pha loãng, hoặc chất hòa tan. Alpha-, beta- và gamma-xyclodextrin thường được sử dụng cho các mục đích này. Xem, ví dụ, WO 91/11172, WO 94/02518, và WO 98/55148.

Như được lưu ý ở trên, một hoặc nhiều hợp chất có công thức 1, bao gồm hợp chất được gọi tên cụ thể ở trên, và phức chất, muối, solvat và hydrat dược tính của chúng, có thể được kết hợp với nhau hoặc với một hoặc nhiều chất dược tính khác để điều trị các bệnh, tình trạng bệnh và rối loạn khác nhau. Trong các trường hợp như vậy, hoạt chất có thể được kết hợp ở dạng liều đơn như được mô tả ở trên hoặc có thể được tạo ra ở dạng kit thích hợp để sử dụng đồng thời các chế phẩm. Kit gồm (1) hai hoặc nhiều hơn hai dược phẩm khác nhau, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất có công thức 1; và (2) thiết bị để lưu riêng biệt hai dược phẩm, như chai chia nhỏ hoặc túi nhôm chia nhỏ. Ví dụ về kit là gói dạng vỉ quen thuộc được sử dụng cho việc bao gói viên nén hoặc viên nang. Kit này là thích hợp để sử dụng các loại dạng liều khác nhau (ví dụ, qua miệng và ngoài đường tiêu hóa) hoặc để sử dụng các dược phẩm khác nhau ở các khoảng dùng liều riêng rẽ, hoặc để chuẩn độ các dược phẩm khác nhau dựa vào nhau. Để giúp bệnh nhân tuân thủ, kit thường bao gồm các hướng dẫn sử dụng và có thể được cung cấp vật hỗ trợ nhớ.

Để dùng cho bệnh nhân là người, liều tổng hàng ngày của hợp chất được yêu cầu bảo hộ và được bộc lộ thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 3000 mg tùy vào đường dùng. Ví dụ, việc sử dụng qua đường miệng có thể cần liều tổng hàng ngày từ khoảng 1 mg đến khoảng 3000 mg, trong khi liều trong tĩnh mạch có thể chỉ cần liều tổng hàng ngày từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 300 mg. Liều tổng hàng ngày có thể được sử dụng thành liều đơn hoặc các liều chia nhỏ và, theo hướng dẫn của bác sĩ, có thể nằm ngoài khoảng thông thường được đưa ra ở trên. Mặc dù các liều này là dựa trên đối tượng người trung bình có khối lượng từ khoảng 60 kg đến khoảng 70 kg, bác sĩ sẽ có thể quyết định liều thích hợp cho bệnh nhân (ví dụ, trẻ sơ sinh) có khối lượng nằm ngoài khoảng cân nặng này.

Như được lưu ý ở trên, hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được chỉ định dùng sự hoạt hóa GPR139. Các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh này nhìn chung liên quan đến trạng thái không khỏe mạnh hoặc khác thường ở đối tượng mà sự hoạt hóa GPR139 tạo ra lợi ích trị liệu cho các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh đó. Cụ thể hơn, hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh CNS, bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn phổ tự kỷ, rối loạn giấc ngủ, bệnh trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, suy giảm nhận thức, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn sử dụng chất, lạm dụng chất, nghiện thuốc, rối loạn ăn uống (bao gồm rối loạn tâm thần), rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn lo âu, động kinh, đau và đau cơ xơ hóa.

Ngoài ra, hợp chất có công thức 1 có thể được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer, và các dạng khác của chứng mất trí (tức là, rối loạn nhận thức thần kinh thể nặng hoặc nhẹ) liên quan đến một hoặc nhiều tình trạng bệnh y học, bao gồm thoái hóa thùy trán-thái dương, bệnh thể Lewy, bệnh mạch máu, tổn thương não do sang chấn, sử dụng chất hoặc thuốc, nhiễm HIV, bệnh prion, bệnh Parkinson, và bệnh Huntington. Hợp chất có công thức 1 cũng có thể được sử dụng để điều trị rối loạn nhận thức thần kinh thể nặng hoặc nhẹ liên quan đến bệnh trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, và tự kỷ.

Các hợp chất được yêu cầu bảo hộ và bộc lộ có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất dược tính hoặc các liệu pháp khác để điều trị một hoặc nhiều rối loạn, bệnh hoặc tình trạng mà GPR139 được chỉ định. Sự kết hợp như vậy có thể mang lại những lợi ích điều trị đáng kể, bao gồm ít tác dụng phụ hơn, cải thiện khả năng điều trị

cho các quần thể bệnh nhân ít được phục vụ hoặc hoạt tính hiệp đồng. Ví dụ, các hợp chất có Công thức 1, bao gồm các hợp chất được gọi tên cụ thể ở trên, và các phức, muối, solvat và hydrat dược dụng của chúng, có thể được sử dụng đồng thời, tuần tự hoặc riêng biệt kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hoặc liệu pháp để điều trị bệnh Alzheimer, bao gồm chất ức chế beta-secretaza, chất ức chế gamma-secretaza, chất ức chế HMG-CoA reductaza, thuốc chống viêm không steroit (NSAID, chẳng hạn như apazon, aspirin, celecoxib, diclofenac (có và không có misoprostol), diflunisal, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, natri meclofenamat, axit mefenamic, meloxicam, nabumeton, naproxen, oxaprozin, phenylbutazon, piroxicam, cholin và magie salixylat, salsalat và sulindac), vitamin E và các kháng thể kháng amyloit. Ví dụ cụ thể về các hợp chất được sử dụng để điều trị bệnh Alzheimer bao gồm donepezil, rivastigmin, memantin và galantamin.

Ngoài các thuốc được sử dụng để cải thiện nhận thức, hợp chất có Công thức 1 có thể được kết hợp với thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc giải lo âu, thuốc chống loạn thần, thuốc an thần và các loại thuốc khác. Ví dụ, hợp chất có Công thức 1 có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất để điều trị trầm cảm (thuốc chống trầm cảm) và/hoặc tâm thần phân liệt (thuốc chống loạn thần không điển hình hoặc điển hình) bao gồm amitriptylin, amoxapin, aripiprazol, asenapin, bupropion, clordiazepoxit, citalopram, clorpromazin, clozapin, desipramin, desvenlafaxin, doxepin, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluoxetin, fluphenazin, haloperidol, iloperidon, imipramin, isocarboxazid, lamotrigin, levomilnacipran, lurasidon, mirtazapin, nefazodon, nortriptylin, olanzapin, paliperidon, paroxetin, perphenazin, phenelzin, protriptylin, quetiapin, risperidon, selegilin, sertralin, tranylcypromin, trazodon, trimipramin, venlafaxin, vilazodon, và vortioxetin, và ziprasidon.

Tương tự như vậy, các hợp chất có Công thức 1 có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất để điều trị lo âu (thuốc giải lo âu) bao gồm benzodiazepin (alprazolam, clordiazepoxit, clobazepam, clonazepam, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam và triazolam), chất kháng histamin (hydroxyzin), chất không phải benzodiazepin (eszopiclon, zaleplon, zolpidem và zopiclon) và buspiron.

Các hợp chất có Công thức 1 cũng có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất để điều trị chứng động kinh (thuốc chống động kinh hoặc thuốc chống co giật) bao gồm

axetazolamit, carbamazepin, clobazam, clonazepam, eslicarbazepin axetat, etosuximit, gabapentin, lacosamit, lamotrigin, levetiracetam, nitrazepam, oxcarbazepin, perampanel, piracetam, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, primidon, retigabin, rufinamit, natri valproat, stiripentol, tiagabin, topiramat, vigabatrin và zonisamit.

Các hợp chất có Công thức 1 có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất để điều trị rối loạn vận động, bao gồm cả bệnh Parkinson. Các hợp chất này bao gồm levodopa; chất ức chế DOPA decarboxylaza như carbidopa, benserazit, metyldopa, α-diflometyl-DOPA, và 3',4',5,7-tetrahydroxy-8-metoxyisoflavon; chất chủ vận dopamin, như apomorphin hydroclorua, bromocriptin, rotigotin, pramipexol, và ropinirol; chất kháng sự sinh cholin, như trihexyphenidyl và benztropin mesylat; chất ức chế monoamin oxidaza chọn lọc B (MAO-B), như selegilin và rasagilin; chất đối kháng thụ thể A2A, như istradefyllin và preladenant; và các chất ức chế catechol *O*-metyl transferaza (COMT), như entacapon và tolcapon.

HOẠT TÍNH SINH HỌC

Có thể xác định hoạt tính của các hợp chất có Công thức 1 bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm cả phương pháp *in vitro* và *in vivo*.

Liên kết cạnh tranh GPR139

Thử nghiệm dựa vào màng này đo khả năng liên kết cạnh tranh với GPR139 của các hợp chất trong màng TREx™-CHO được chuyển nhiễm ổn định. Để chuẩn bị màng, các tế bào T-REx™-CHO (Thermo Fisher Scientific®) được biểu hiện ổn định với thụ thể GPR139 của người, có sự biểu hiện được kiểm soát bởi yếu tố cảm ứng tetraxyclin. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa hỗn hợp dinh dưỡng F-12K-biến đổi của Kaighn, 10% FBS không chứa tetraxyclin, Blasticidin S HCl (10 μg/mL) và Hygromyxin B (200 μg/ mL). Sự biểu hiện của thụ thể GPR139 được cảm ứng trong 18 giờ với 2 μg/mL doxyxyclin (Sigma D9891) trong môi trường tăng trưởng. Sau khi bổ sung doxyxyclin, tế bào được thu hoạch trong PBS và tạo viên bằng cách ly tâm trong 5 phút ở 200 x G. Chất lỏng được hút ra và các tế bào được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm ly giải lạnh băng (20 mM HEPES/5 mM EDTA pH 7,4/ 1x chất ức chế proteaza Roche®). Các mẫu được lắc xoáy cho đến khi đồng nhất và sau đó được đặt trên băng và đồng nhất bằng cách sử dụng bộ đồng nhất Dounce ở mức 50% công suất (3 chu kỳ, 10 bước mỗi chu kỳ). Dịch phân giải tế bào được ly tâm ở 4°C trong 10 phút trong máy ly tâm Sorvall® đặt trên bàn ở 2000 x G. Phần nổi bề mặt được thu hồi

và ly tâm trong máy ly tâm siêu tốc Sorvall® ở 35.000 vòng/phút trong 30 phút ở 4°C. Phần nổi bề mặt được loại bỏ và phần viên còn lại được tạo huyền phù lại trong dung dịch đệm ly giải (20 mM HEPES/0,1 mM EGTA/chất ức chế proteaza Roche®). Nồng độ protein màng được xác định bằng cách sử dụng bộ định lượng BCA Thermo Fisher® và được chia phần vào các vi ống. Các ống được đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản ở -80°C. Trước khi sử dụng, màng được lấy ra khỏi kho lạnh, rã đông đến nhiệt độ phòng, lắc xoáy cho đến khi đồng nhất và được pha loãng trong đệm thử nghiệm (20 mM HEPES pH 7,3, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$, 1 x chất ức chế proteaza Thermo Scientific® Halt™ (78429)).

Thử nghiệm được chạy trong các đĩa 96 giếng, polypropylen, đáy chữ V (Greiner Bio-One® 651201). Hợp chất thử nghiệm trong DMSO được thêm vào các giếng của mỗi đĩa (đường cong đáp ứng liều 11 điểm, nồng độ tối đa 30 µM, pha loãng liên tiếp 3 lần). Lượng cố định của phối tử được đánh dấu bằng triti, (*S*)-2-(2,3-đimetyl-7-oxothieno[2,3-*d*]pyridazin-6(7*H*)-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl-2-*t*)propan-2-yl)axetamit (Quotient Bioresearch) trong đệm thử nghiệm (nồng độ thử nghiệm 6,5 nM) được thêm vào mỗi giếng của đĩa thử nghiệm, mà sau đó được khuấy trên máy lắc đĩa trong 30 giây. Tiếp theo, lượng màng cố định trong đệm thử nghiệm (2 µg màng) được thêm vào mỗi giếng của đĩa thử nghiệm, sau đó được quay trong 30 giây ở tốc độ 300 vòng/phút trong máy ly tâm Eppendorf để bàn, và sau đó ủ ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Sử dụng máy thu hoạch Tomtec, hỗn hợp trong đĩa thử nghiệm được chuyển sang Filtermat A (PerkinElmer® No,1450-421) mà trước khi sử dụng được ngâm trước trong 0,5% PEI (Sigma P3143) trong 3 giờ và sấy khô ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi chuyển, Filtermat được rửa 5 lần bằng đệm rửa lạnh (20 mM HEPES pH 7,3, 100 mM NaCl). Filtermat được làm khô bằng lò vi sóng và được đặt trong túi đựng mẫu (PerkinElmer® số 1450-432) cùng với tấm nhấp nháy (PerkinElmer® số 1450-411). Tấm nhấp nháy được nung chảy vào Filtermat bằng cách sử dụng khối nhiệt được đặt ở 65°C, được đặt trong hộp MicroBeta® và đọc bằng bộ đếm ánh sáng nhấp nháy MicroBeta®. Các đường cong liên kết được tạo bằng phương trình logitic bốn tham số sử dụng GraphPad Prism® 6 và hằng số ức chế Ki được báo cáo là pKi.Đo sự hoạt hóa GPR139 thông qua tín hiệu canxi

Thử nghiệm dựa vào tế bào này đo khả năng hoạt hóa GPR139 của các hợp chất trong các tế bào T-REx™-CHO được chuyển nhiễm ổn định. Tế bào T-REx™-

CHO (Thermo Fisher Scientific®) được biểu hiện ổn định với thụ thể GPR139 của người, mà sự biểu hiện của chúng được kiểm soát bởi yếu tố cảm ứng tetraxyclin. Các tế bào được nuôi cấy trong môi trường có chứa hỗn hợp dinh dưỡng F-12K-biến đổi của Kaighn, TripleLE™ Express (1x)-đỏ phenol, nước muối được đệm phosphat của Dulbecco (1x), 10% FBS không chứa tetraxyclin, Blasticidin S HCl (10 µg/mL) và Hygromyxin B (200 µg/mL). Các tế bào được đưa vào các giếng của đĩa đáy trong suốt màu đen 384 giếng (Costar®) ở 10.000 tế bào/giếng. Biểu hiện của thụ thể GPR139 được cảm ứng với 2 µg/mL doxyxyclin (Sigma D9891). Đĩa được để yên ở nhiệt độ phòng trong 10-30 phút và sau đó được ủ ở 37°C và 5% CO_2 trong 17 giờ trước khi làm thử nghiệm.

Môi trường nuôi cấy được lấy ra khỏi tế bào và 45 µL 1x thuốc nhuộm canxi (2,5 mM) được thêm vào mỗi giếng và ủ ở 37°C và 5% CO_2 trong 40 phút. Đĩa được lấy ra khỏi tủ nuôi và để yên ở RT trong 20 phút mà không cần đậy đĩa trước khi đo tín hiệu truyền canxi. Thuốc nhuộm canxi được chuẩn bị bằng cách thêm 10 mL đệm thử nghiệm (Dung dịch muối cân bằng Hank (1x), 1 mM HEPES ở pH 7,4) vào một lọ thuốc nhuộm canxi (Bộ thử nghiệm Calcium 5 FLIPR®, Molecular Devices) ở nhiệt độ phòng, lắc xoáy hỗn hợp cho đến khi đồng nhất và chuyển thuốc nhuộm vào bình thót cổ 250 mL sử dụng 10 mL đệm thử nghiệm để rửa lọ. Thuốc nhuộm sau đó được chuyển vào bình nón, được đổ đầy đệm thử nghiệm đến vạch 200 mL và thêm 1 mL dung dịch probenecid 500 nM (142,68 mg/mL trong NaOH 1M chứa nước).

Các hợp chất ví dụ được tạo huyền phù trong DMSO được nhận từ quá trình quản lý hợp chất trong các đĩa vi chuẩn độ (0,25 µL/giếng) và được pha loãng trong đệm thử nghiệm (25 µL). Sau khi ủ đĩa tế bào, các hợp chất Ví dụ được thêm vào tế bào (đáp ứng liều 11 điểm, nồng độ tối đa 10 µM) bằng cách sử dụng hệ thống FLIPR® Tetra (Molecular Devices) và huỳnh quang được đo liên tục trong 1 phút. Các đường cong EC_{50} được tạo ra bằng phương trình logitic bốn tham số sử dụng GraphPad Prism® 6 và sự hoạt hóa GPR139 cho mỗi hợp chất ví dụ được báo cáo là pEC_{50}.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được nhằm để minh họa và không làm giới hạn và là các phương án đại diện của phần bộc lộ sáng chế.

Phổ ^1H cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) thu được với nhiều trong số các hợp chất trong các ví dụ sau đây. Các dịch chuyển hóa học đặc trưng (δ) được đưa ra theo

đơn vị phần triệu phía bên trái (downfield) từ tetrametylsilan sử dụng các chữ viết tắt thông thường để chỉ định các pic chính, bao gồm s (pic đơn), d (pic đôi), t (pic ba), q (pic bốn), m (đa pic), và br (rộng). Các chữ viết tắt sau được sử dụng cho các dung môi thông thường: $CDCl_3$ (deuterocloroform), DMSO-d_6 (deuterodimetylsulfoxit), CD_3OD (deuterometanol), CD_3CN (deuteroaxetonitril), và THF-d_8 (deuterotetrahydrofuran). Phổ khối lượng (m/z đối với $[M+H]^+$) được ghi lại sử dụng phổ khối lượng ion hóa phun điện tử (ESI-MS) hoặc ion hóa hóa học áp suất khí quyển (APCI-MS).

Khi được chỉ định, các chế phẩm chất trung gian và hợp chất ví dụ được tinh sạch bằng HPLC. Các bảng 1 đến 4 liệt kê thiết bị, vật liệu, và điều kiện cho một vài trong số các phương pháp tách HPLC.

Bảng 1: Phương pháp HPLC A

Bơm	Shimadzu LC-8A hoặc LC-20AP
UV/Vis	Shimadzu SPD-20A
Phần mềm	LCSolution
Cột	Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, ID 30 mm x 150 mm
Pha động	ACN (0,035% TFA) trong nước (0,05% TFA)
Gradien	10% đến 100% ACN (trừ khi được quy định khác)

Bảng 2: Phương pháp HPLC B

Bơm	Shimadzu LC-8A hoặc LC-20AP
UV/Vis	Shimadzu SPD-20A
Phần mềm	LCSolution
Cột	Phenomenex Gemini® C18, 5 µm, ID 30 mm x 150 mm
Pha động	Nước/ACN (10 mM NH_4HCO_3 trong 20/80 nước/ACN, pH 9,5-10) trong nước (10 mM NH_4HCO_3, pH 9,5-10)
Gradien	10% đến 100% ACN (trừ khi được quy định khác)

Bảng 3: Phương pháp HPLC C

Bơm	Gilson 322
UV/Vis	Gilson 156 UV
Phần mềm	Trilution 2.1
Cột	Phenomenex Gemini® 5µm, ID 25 mm x 150 mm
Pha động	nước (0,05% amoniac hydroxit v/v)/ACN
Gradien	30% đến 60% ACN, 10 phút (trừ khi được quy định khác)

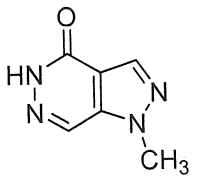
Bảng 4: Phương pháp HPLC D

Bơm	Gilson 322
UV/Vis	Gilson 156 UV
Phần mềm	Trilution 2.1
Cột	Phenomenex Gemini® 10µm, ID 25 mm x 150 mm
Pha động	Nước (0,05% HCl)/ACN
Gradien	10% đến 40% ACN, 10 phút (trừ khi được quy định khác)

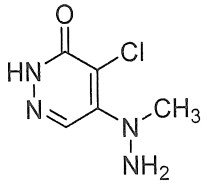
Ngoài HPLC, một vài trong số các điều chế và ví dụ có thể sử dụng sắc ký nhanh hoặc sắc ký lớp mỏng điều chế (TLC). TLC điều chế thường được tiến hành trên các đĩa silica gel 60 F_{254}. Các điều chế và ví dụ có thể sử dụng SFC để tách các chất đồng phân đối ảnh.

Sau khi tách bằng sắc ký, dung môi có thể được loại bỏ và sản phẩm được sấy khô trong thiết bị bay hơi ly tâm (ví dụ, GeneVac™), thiết bị bay hơi quay, bình chân không, v.v. Phản ứng trong môi trường khí trơ (ví dụ, nitơ) hoặc có tính phản ứng (ví dụ, H_2) thường được tiến hành ở áp suất bằng khoảng 1 atm (14,7 psi).

ĐIỀU CHẾ 1: 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

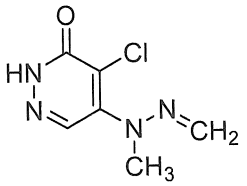


BƯỚC 1: 4-clo-5-(1-metylhydrazinyl)pyridazin-3(2*H*)-on



Bổ sung nhỏ giọt metylhydrazin (479 µL, 9,09 mmol) vào dung dịch chứa 4,5-diclopyridazin-3(2*H*)-on (500 mg, 3,03 mmol) trong MeOH (12,1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ và sau đó được lọc. Bã lọc được rửa bằng EtOH để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (443 mg, 84%).

BƯỚC 2: 4-clo-5-(1-metyl-2-metylenhydrazinyl)pyridazin-3(2*H*)-on

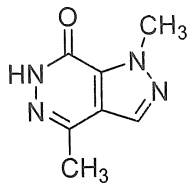


Bổ sung nhỏ giọt formaldehyt (118 µL, 1,512 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-5-(1-metylhydrazinyl)pyridazin-3(2*H*)-on (220 mg, 1,260 mmol) trong EtOH (6301 µL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ và sau đó được lọc. Bã lọc được rửa bằng EtOH lạnh để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (245 mg, 104%).

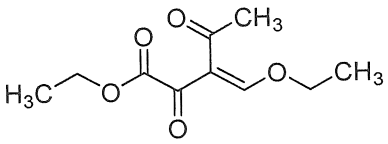
BƯỚC 3: 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa 4-clo-5-(1-metyl-2-metylenhydrazinyl)pyridazin-3(2*H*)-on (245 mg, 1,313 mmol) trong axeton (26,3 mL) được chiếu xạ bằng đèn 120V trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, được hòa tan trong DCM và được tinh sạch sử dụng hệ thống tinh sạch tự động ISCO®, giải hấp với gradien 0-100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom và được kết hợp, được cô trong thiết bị bay hơi quay ở 35°C, và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (43 mg, 22%).

ĐIỀU CHẾ 2: 1,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

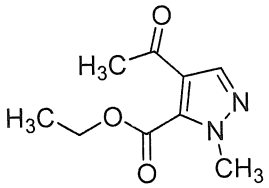


BƯỚC 1: etyl (*E*)-3-(etoxymetylen)-2,4-dioxopentanoat



Bổ sung trietoxymetan (1,052 mL, 6,32 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2,4-dioxopentanoat (0,888 mL, 6,32 mmol) và axetic anhydrit (1,195 mL, 12,65 mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ và sau đó ở 140°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu nâu sẫm, được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

BƯỚC 2: etyl 4-axetyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



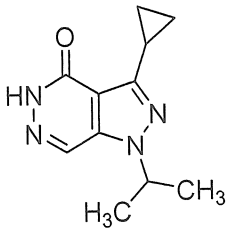
Bổ sung nhỏ giọt metylhydrazin (0,333 mL, 6,32 mmol) vào dung dịch chứa etyl (*E*)-3-(etoxymetylen)-2,4-dioxopentanoat (1,354 g, 6,32 mmol) trong ete (126 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được sấy khô qua $MgSO_4$, được lọc và cô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu nâu cam, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

BƯỚC 3: 1,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

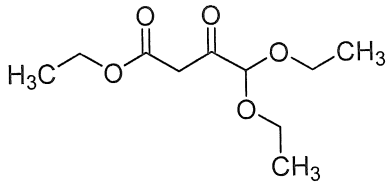
Bổ sung nhỏ giọt hydrazin hydrat (884 µL, 6,32 mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-axetyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (1240 mg, 6,32 mmol) trong etanol (13 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 2 giờ và sau đó được cô. Chất thô thu được được hòa tan trong DCM và được tinh sạch sử dụng hệ thống tinh sạch tự động ISCO® (cột NH) giải hấp với gradien 0-100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom và kết hợp, được cô trong thiết bị bay hơi quay ở 35°C và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (25

mg, 2,4%).

ĐIỀU CHẾ 3: 3-xyclopropyl-1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

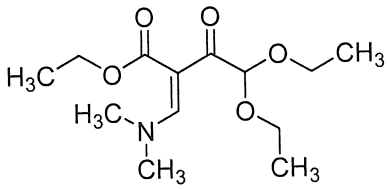


BƯỚC 1: etyl 4,4-dietoxy-3-oxobutanoat



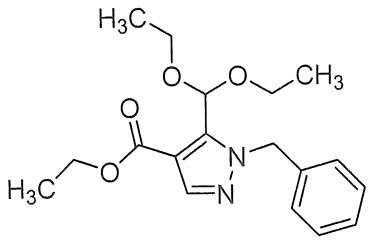
Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp gồm etyl 2,2-dietoxyaxetat (24,75 g, 140,46 mmol, 25 mL) và EtOAc (13,74 g, 155,91 mmol, 15,26 mL) vào hỗn hợp gồm NaH (7,87 g, 196,64 mmol, 60% trong dầu khoáng) trong THF (250 mL) ở 50°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 4 giờ và sau đó ở 25°C trong 12 giờ, được dừng bằng HOAc chứa nước (15%, 150 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước (100 mL x 2) và nước muối biển (100 mL), được sấy khô qua Na_2SO_4 khan và được lọc. Sản phẩm lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (36 g, thô) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

BƯỚC 2: etyl (*Z*)-2-((dimetylamino)metylen)-4,4-dietoxy-3-oxobutanoat



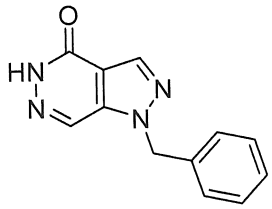
Hỗn hợp gồm etyl 4,4-dietoxy-3-oxo-butanoat (36 g, 164,95 mmol) và DMF-DMA (23,59 g, 197,94 mmol, 26,21 mL) trong toluen (200 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 0:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (31 g, 69%).

BƯỚC 3: etyl 1-benzyl-5-(dietoxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



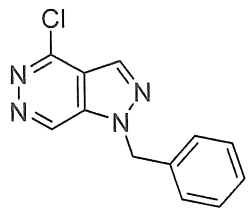
Bổ sung Et_3N (33,32 g, 329,28 mmol, 45,64 mL) vào dung dịch chứa benzylhydrazin (23,55 g, 120,74 mmol, 2 HCl) trong EtOH (50 mL) ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy trong 0,2 giờ và sau đó được bổ sung vào dung dịch chứa etyl (*Z*)-2-((dimetylamino)metylen)-4,4-dietoxy-3-oxobutanoat (30,00 g, 109,76 mmol) trong EtOH (150 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 0,8 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (250 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (800 mL x 2), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (30:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (28 g, 77%).

BƯỚC 4: 1-benzyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



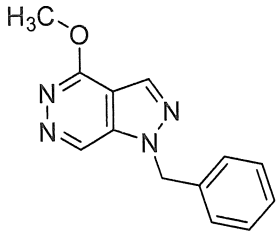
Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (14,88 g, 252,72 mmol, 14,45 mL, 85%) và HCl chứa nước (12 M, 702,00 µL) vào dung dịch chứa etyl 1-benzyl-5-(dietoxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (28 g, 84,24 mmol) trong HOAc (200 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và sau đó được rót vào nước đá (400 mL) và được lọc. Bã lọc được rửa bằng nước (200 mL) và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (16,5 g, 87%).

BƯỚC 5: 1-benzyl-4-clo-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



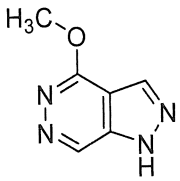
Dung dịch chứa 1-benzyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (13,00 g, 57,46 mmol) trong $POCl_3$ (204,50 g, 1,33 mol, 123,94 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần còn lại thu được được pha loãng bằng EtOAc (500 mL), được rửa bằng $NaHCO_3$ (400 mL) và nước muối biển (500 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được lọc. Sản phẩm lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng gôm màu vàng (15 g, thô) được sử dụng tiếp mà không cần tinh sạch thêm.

BƯỚC 6: 1-benzyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Hỗn hợp gồm 1-benzyl-4-clo-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyridazin (14,00 g, 57,22 mmol) và NaOMe (9,27 g, 171,66 mmol) trong MeOH (200,00 mL) được khuấy ở 70°C trong 0,5 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (400 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (400 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10/1 đến 0:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (8 g, 58%).

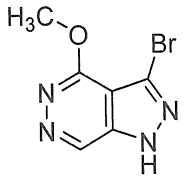
BƯỚC 7: 4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Dung dịch chứa 1-benzyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (7,00 g, 29,14 mmol) trong H_2SO_4 (40,00 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ và sau đó được bổ sung từ từ vào $NaHCO_3$ chứa nước (400 mL) và được chiết bằng DCM/MeOH (10:1,

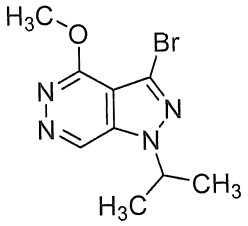
500 mL x 8). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (3,10 g, 71%).

BƯỚC 8: 3-bromo-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



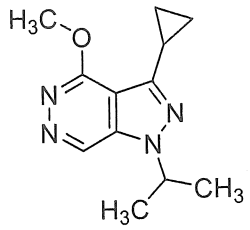
Bổ sung Br_2 (4,26 g, 26,64 mmol, 1,37 mL) vào hỗn hợp gồm 4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (1,00 g, 6,66 mmol) và NaOAc (3,82 g, 46,62 mmol) trong EtOH (20 mL) và nước (20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (80 mL), được rửa bằng $Na_2S_2O_3$ chứa nước bão hòa (30 mL) và nước muối biển (40 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (5:1, 30 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (1 g, 66%).

BƯỚC 9: 3-bromo-1-isopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyridazin (1 g, 4,37 mmol), 2-iodopropan (1,49 g, 8,74 mmol, 873,95 µL) và K_2CO_3 (1,81 g, 13,11 mmol) trong DMF (30 mL) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (100:1 đến 40:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề được sử dụng tiếp mà không cần tinh sạch thêm.

BƯỚC 10: 3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin

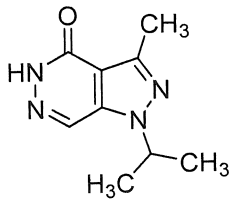


Hỗn hợp gồm chất đồng phân vùng, 3-bromo-1-isopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin và 3-bromo-2-isopropyl-4-metoxy-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (tổng 550 mg, 2,03 mmol), axit xyclopropylboronic (348,75 mg, 4,06 mmol), Na_2CO_3 (430,32 mg, 4,06 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (148,54 mg, 203,00 µmol) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (20 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để tạo ra phần còn lại mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (100:1 đến 40:1). Sản phẩm thu được được tinh sạch thêm bằng TLC điều chế (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (1:3) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (180 mg).

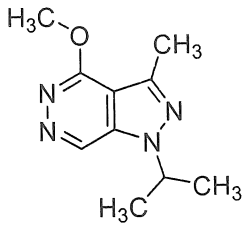
BƯỚC 11: 3-xyclopropyl-1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa 3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (160,00 mg, 688,82 µmol) trong dioxan (5 mL) và HCl chứa nước (2 M, 5,00 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp C) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (102,40 mg, hiệu suất 67%, độ tinh khiết 99%).

ĐIỀU CHẾ 4: 1-isopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



BƯỚC 1: 1-isopropyl-4-metoxy-3-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin

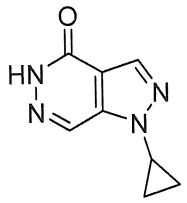


Hỗn hợp gồm chất đồng phân vùng, 3-bromo-1-isopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin và 3-bromo-2-isopropyl-4-metoxy-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (tổng 400 mg, 1,48 mmol), axit metylboronic (180,00 mg, 3,01 mmol), Na_2CO_3 (319,03 mg, 3,01 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (110,12 mg, 150,50 µmol) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (20 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để tạo ra phần còn lại mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (100:1 đến 40:1). Sản phẩm thu được được tinh sạch thêm bằng TLC điều chế (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (1:3) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (120 mg).

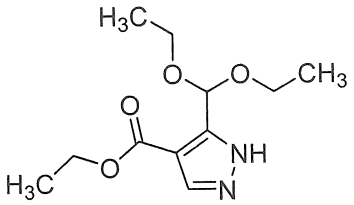
BƯỚC 2: 1-isopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa 1-isopropyl-4-metoxy-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (120 mg, 581,85 µmol) trong dioxan (5 mL) và HCl chứa nước (2 M, 5,00 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (10:1, 10 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (84,10 mg, 75%).

ĐIỀU CHẾ 5: 1-xyclopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

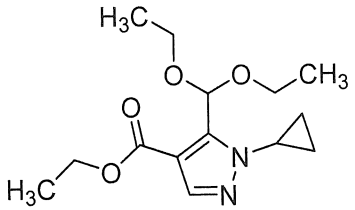


BƯỚC 1: etyl 5-(dietoxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (1,29 g, 21,95 mmol, 1,25 mL, độ tinh khiết 85%) vào dung dịch chứa etyl (*Z*)-2-((dimetylamino)metylen)-4,4-dietoxy-3-oxobutanoat (5,00 g, 18,29 mmol) trong EtOH (100,00 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (150 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (600 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 2:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (3 g, 68%).

BƯỚC 2: etyl 1-xyclopropyl-5-(dietoxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



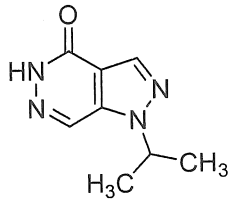
Hỗn hợp gồm etyl 5-(dietoxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (1,00 g, 4,13 mmol), axit xyclopropylboronic (709,13 mg, 8,26 mmol), $Cu(OAc)_2$ (1,13 g, 6,20 mmol), Na_2CO_3 (874,97 mg, 8,26 mmol) và 2-(2-pyridyl)pyridin (966,98 mg, 6,20 mmol) trong DCE (20 mL) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ trong môi trường O_2 (15 psi). Hỗn hợp được pha loãng bằng DCM (20 mL), được rửa bằng nước (20 mL) và nước muối biển (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (30:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu không màu (600 mg, 51%).

BƯỚC 3: 1-xyclopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

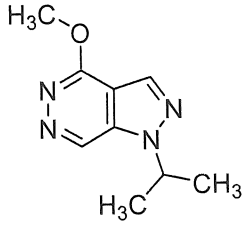
Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (312,90 mg, 5,31 mmol, 303,79 µL, độ tinh khiết 85%) và HCl (12 M, 6,32 µL) vào dung dịch chứa etyl 1-xyclopropyl-5-(dietoxymetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (500,00 mg, 1,77 mmol) trong HOAc (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 12 giờ và sau đó được rót vào nước đá (30 mL) và được chiết bằng

DCM/MeOH (10:1, 15 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ chứa nước (20 mL) và nước muối biển (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng MTBE (15 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (130 mg, hiệu suất 42%, độ tinh khiết 100%).

ĐIỀU CHẾ 6: 1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



BƯỚC 1: 1-isopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



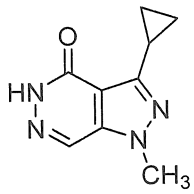
Hỗn hợp gồm 4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (400 mg, 2,66 mmol), 2-iodopropan (904,35 mg, 5,32 mmol, 531,97 µL) và K_2CO_3 (1,10 g, 7,98 mmol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (100 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để tạo ra phần còn lại mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (100:1 đến 40:1). Sản phẩm được tinh sạch thêm bằng TLC điều chế (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (1:3) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (80 mg, 16%).

BƯỚC 2: 1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

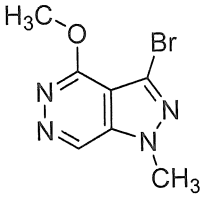
Dung dịch chứa 1-isopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (160 mg, 832,38 µmol) trong dioxan (5 mL) và HCl (2 M, 357,34 µL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng MTBE/MeOH (50:1, 30 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (100 mg, hiệu suất

67%, độ tinh khiết 99%).

ĐIỀU CHẾ 7: 3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



BƯỚC 1: 3-bromo-4-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (3,00 g, 13,10 mmol), iodometan (2,23 g, 15,72 mmol, 978,07 µL) và K_2CO_3 (5,43 g, 39,30 mmol) trong DMF (50 mL) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (200 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (5:1 đến 0:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (1,10 g, thô).

BƯỚC 2: 3-xyclopropyl-4-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin

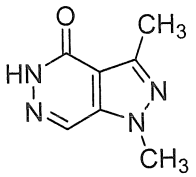
Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (600 mg, 2,47 mmol), axit xyclopropylboronic (636,14 mg, 7,41 mmol), Na_2CO_3 (784,92 mg, 7,41 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (361,25 mg, 493,71 µmol) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 và sau đó được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (20 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để tạo ra phần còn lại mà được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (1:0 đến 40:1). Sản

phẩm thu được được tinh sạch thêm bằng TLC điều chế (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (3:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng.

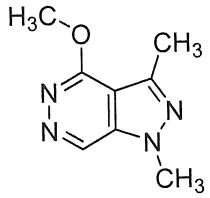
BƯỚC 3: 3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa 3-xyclopropyl-4-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (370 mg, 1,81 mmol) trong dioxan (5 mL) và HCl chứa nước (4 M, 5 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và phần còn lại thu được được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (10:1, 10 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (191,1 mg, hiệu suất 56%, độ tinh khiết 100%).

ĐIỀU CHẾ 8: 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



BƯỚC 1: 4-metoxy-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



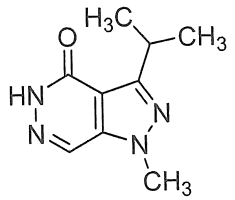
Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (900 mg, 3,70 mmol), axit metylboronic (443,3 mg, 7,40 mmol), Na_2CO_3 (1,18 g, 11,1 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (541,87 mg, 740,00 µmol) trong dioxan (15 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 và sau đó được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (20 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 0:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (200 mg, 30%).

BƯỚC 2: 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

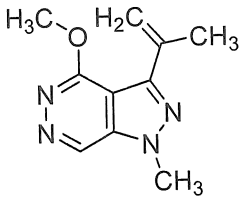
Dung dịch chứa 4-metoxy-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (200 mg, 1,12 mmol) trong dioxan (2 mL) và HCl chứa nước (4 M, 2 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng

chất rắn màu vàng (156 mg, hiệu suất 82%, độ tinh khiết 97%).

ĐIỀU CHẾ 9: 3-isopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

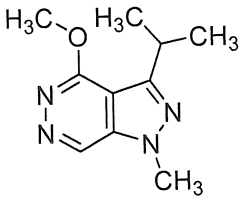


BƯỚC 1: 4-metoxy-1-metyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (900 mg, 3,70 mmol), 2-isopropenyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,24 g, 7,40 mmol), Na_2CO_3 (1,18 g, 11,10 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (270,94 mg, 370 μmol) trong dioxan (20 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 và sau đó được lọc. Sản phẩm lọc được cô trong chân không và được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (100:1 đến 50:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (400 mg, hiệu suất 49%, độ tinh khiết 92%).

BƯỚC 2: 3-isopropyl-4-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin

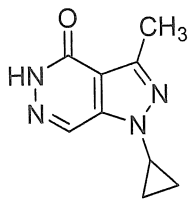


Hỗn hợp gồm 4-metoxy-1-metyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (350 mg, 1,71 mmol) và Pd/C (nền ướt) (100,00 mg, độ tinh khiết 10%) trong THF (10 mL) được sục H_2 vài lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10°C trong 12 giờ trong môi trường H_2 (15 psi) và sau đó được lọc. Sản phẩm lọc được cô trong chân không và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp D) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (120 mg, 34%).

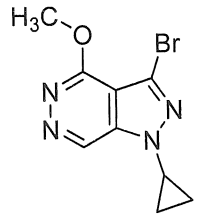
BƯỚC 3: 3-isopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa 3-isopropyl-4-metoxy-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (120 mg, 581,85 µmol) trong dioxan (2 mL) và HCl chứa nước (4 M, 2 mL) được khuấy ở 90°C trong 1 giờ và sau đó được cô trong chân không, được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (10:1, 10 mL) trong 30 phút, và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (89,3 mg, hiệu suất 80%, độ tinh khiết 100%).

ĐIỀU CHẾ 10: 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

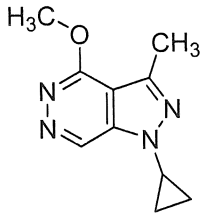


BƯỚC 1: 3-bromo-1-xyclopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (1,00 g, 4,37 mmol), axit xyclopropylboronic (750,12 mg, 8,74 mmol), $Cu(OAc)_2$ (1,19 g, 6,56 mmol), Na_2CO_3 (925,56 mg, 8,74 mmol) và 2-(2-pyridyl)pyridin (1,02 g, 6,56 mmol) trong DCE (20 mL) được khuấy ở 70°C trong 12 giờ trong môi trường O_2 (15 psi) và sau đó được lọc. Sản phẩm lọc được cô trong chân không và được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 0:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (500 mg) được sử dụng tiếp mà không cần tinh sạch thêm.

BƯỚC 2: 1-xyclopropyl-4-metoxy-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



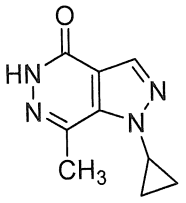
Hỗn hợp gồm 3-bromo-1-xyclopropyl-4-metoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (450 mg, 1,67 mmol), axit metylboronic (200,2 mg, 3,34 mmol), Na_2CO_3 (354,48 mg,

3,34 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (122,36 mg, 167,22 μmol) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 và sau đó được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (20 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 0:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (130 mg, 38%).

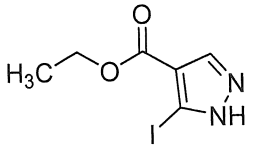
BƯỚC 3: 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa 1-xyclopropyl-4-metoxy-3-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (120 mg, 587,57 μmol) trong dioxan (5 mL) và HCl (4 M, 5 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (10:1, 10 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (85,1 mg, hiệu suất 75%, độ tinh khiết 98%).

ĐIỀU CHẾ 11: 1-xyclopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



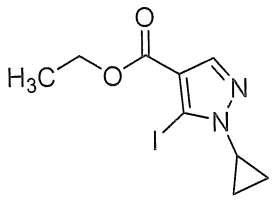
BƯỚC 1: etyl 5-iodo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Etyl 5-amino-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (34 g, 219,14 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa H_2SO_4 (21,93 g, 219,14 mmol, 72,00 mL, độ tinh khiết 98%) trong nước (60 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch chứa $NaNO_2$ (22,68 g, 328,71 mmol, 17,86 mL) trong nước (100 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C thêm một giờ nữa. Tiếp theo, dung dịch chứa KI (72,76 g, 438,28 mmol) trong nước (100 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 14,5 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (500 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng Na_2SO_3 chứa nước bão hòa (200 mL x 3) và nước muối biển (100 mL x 3), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu

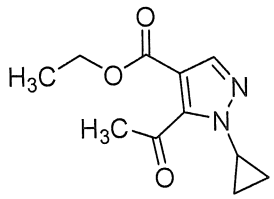
được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (50:1 đến 4:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (38,10 g, 65%).

BƯỚC 2: etyl 1-xyclopropyl-5-iodo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 5-iodo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (1,00 g, 3,76 mmol), axit xyclopropylboronic (645,77 mg, 7,52 mmol), $Cu(OAc)_2$ (1,02 g, 5,64 mmol) và pyridin (594,83 mg, 7,52 mmol, 606,97 µL) trong DCE (20 mL) được khuấy ở 50°C trong 12 giờ trong không khí và sau đó được pha loãng bằng DCM (20 mL), được rửa bằng nước muối biển (30 mL x 3), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (50:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu không màu (150 mg, 13%).

BƯỚC 3: etyl 5-axetyl-1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

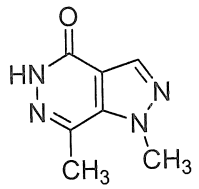


Hỗn hợp gồm etyl 1-xyclopropyl-5-iodo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (500 mg, 1,63 mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (883,01 mg, 2,45 mmol, 825,24 µL) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (114,41 mg, 163,00 µmol) trong toluen (12 mL) được khử khí và được sục N_2 (3x). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 2 giờ trong môi trường N_2 và sau đó được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong dung dịch chứa THF (5 mL) và HCl (2 M, 5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 14 giờ và sau đó được pha loãng bằng KF chứa nước bão hòa (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (50:1 đến 5:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (550 mg, thô).

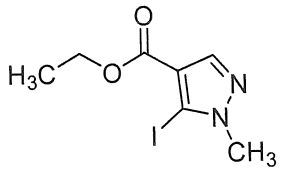
BƯỚC 4: 1-xyclopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (436,41 mg, 7,41 mmol, 423,70 µL) vào dung dịch chứa etyl 5-axetyl-1-xyclopropyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (550 mg, 2,47 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (50:1 đến 30:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (87 mg, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 97%).

ĐIỀU CHẾ 12: 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

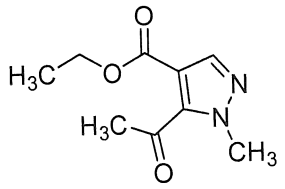


BƯỚC 1: etyl 5-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung MeI (1,60 g, 11,28 mmol, 701,75 µL) vào huyền phù chứa etyl 5-iodo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (1,00 g, 3,76 mmol) và K_2CO_3 (1,04 g, 7,52 mmol) trong DMF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 28°C trong 3 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (50 mL), được rửa bằng nước muối biển (3 x 30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (50:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (420 mg, 40%).

BƯỚC 2: etyl 5-axetyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



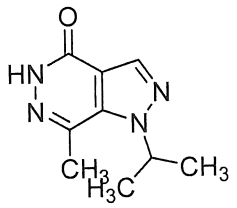
Hỗn hợp gồm etyl 5-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (400 mg, 1,43 mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (774,67 mg, 2,14 mmol, 723,99 µL) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (100,37 mg, 143,00 µmol) trong toluen (15 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ trong môi trường N_2 và sau đó được làm bay hơi trong chân không, được pha loãng

bằng THF (5 mL) và HCl (2 M, 5 mL) và được khuấy ở 28°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50 mL), được rửa bằng dung dịch KF chứa nước bão hòa (20 mL) và nước muối biển (20 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (50:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (270 mg, 96%).

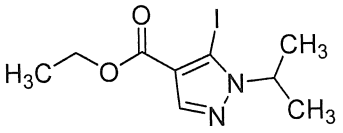
BƯỚC 3: 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Hỗn hợp gồm etyl 5-axetyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (250 mg, 1,27 mmol) và $NH_2NH_2.H_2O$ (150,09 mg, 2,55 mmol, 145,72 µL, độ tinh khiết 85%) trong HOAc (5 mL) được khuấy ở 110°C trong 12 giờ và sau đó được cô trong chân không, được rót vào nước (10 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (30 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng MTBE (10 mL) trong 15 phút và được lọc để tách chất rắn sản phẩm, được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (78 mg, hiệu suất 37%, độ tinh khiết 98%).

ĐIỀU CHẾ 13: 1-isopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

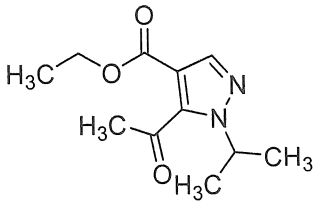


BƯỚC 1: etyl 5-iodo-1-isopropyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung 2-iodopropan (7,92 g, 46,61 mmol, 4,66 mL) vào dung dịch chứa etyl 5-iodo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (3,10 g, 11,65 mmol) và K_2CO_3 (4,83 g, 34,96 mmol) trong DMF (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước muối biển (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (20:1 đến 15:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (1,25 g, 35%).

BƯỚC 2: etyl 5-axetyl-1-isopropyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

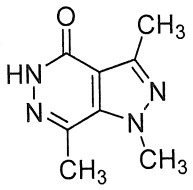


Hỗn hợp gồm etyl 5-iodo-1-isopropyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (1,20 g, 3,89 mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (2,11 g, 5,84 mmol, 1,97 mL) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (273,04 mg, 389,00 µmol) trong toluen (20 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ trong môi trường N_2 và sau đó được cô trong chân không. THF (10 mL) và HCl (2 M, 10 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 28°C trong 12 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng dung dịch KF bão hòa (50 mL) và nước muối biển (50 mL x 2). Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô trong chân không, và tinh sạch bằng sắc ký cột (silica gel) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (20:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng nhạt (700 mg, 80%).

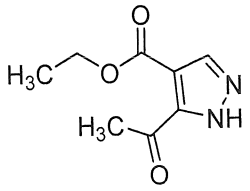
BƯỚC 3: 1-isopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Hỗn hợp gồm etyl 5-axetyl-1-isopropyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (200,00 mg, 891,82 µmol) và $N_2H_4.H_2O$ (52,52 mg, 891,82 µmol, 50,99 µL) trong EtOH (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được nghiền bằng MTBE (10 mL) trong 15 phút và được lọc để tách sản phẩm rắn, được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (116 mg, hiệu suất 68%, độ tinh khiết 95%).

ĐIỀU CHẾ 14: 1,3,7-trimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

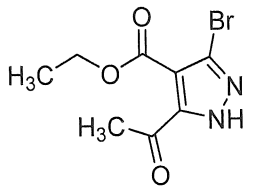


BƯỚC 1: etyl 5-axetyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



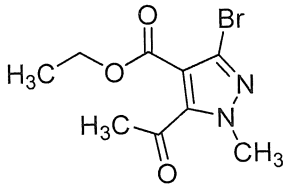
Bổ sung tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (46,83 g, 129,67 mmol, 43,77 mL) vào dung dịch chứa etyl 5-iodo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (23,00 g, 86,45 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6,07 g, 8,65 mmol) trong toluen (200 mL). Hỗn hợp được khử khí và được sục N_2 (3x), được khuấy ở 100°C trong 14 giờ trong môi trường N_2, và sau đó được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong THF (100 mL) và HCl (2 M, 100 mL) và được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch KF bão hòa (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (300 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (200 mL x 2), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (20:1 đến 5:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

BƯỚC 2: etyl 5-axetyl-3-bromo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung nhỏ giọt NaOAc (90,05 g, 1,10 mol) sau đó là Br_2 (109,65 g, 686,15 mmol, 35,37 mL) vào dung dịch chứa etyl 5-axetyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (25,00 g, 137,23 mmol) trong EtOH (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 16 giờ và sau đó được lọc. Bã lọc được rửa bằng EtOAc (300 mL) và sản phẩm lọc được làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (100:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng.

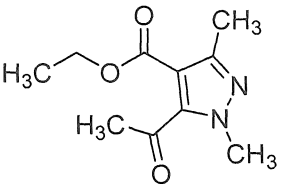
BƯỚC 3: etyl 5-axetyl-3-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung MeI (32,62 g, 229,84 mmol, 14,31 mL) vào dung dịch chứa etyl 5-axetyl-3-bromo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (15,00 g, 57,46 mmol) và K_2CO_3 (23,82 g, 172,38 mmol) trong DMF (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ và sau đó được lọc. Sản phẩm lọc được pha loãng bằng nước muối biển (100 mL) và

được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (50:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6 g, 38%).

BƯỚC 4: etyl 5-axetyl-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

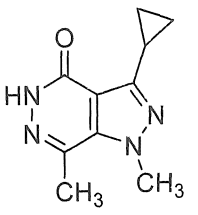


Bổ sung axit metylboronic (217,89 mg, 3,64 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-axetyl-3-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (500 mg, 1,82 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (297,26 mg, 364,00 µmol) và Cs_2CO_3 (1,78 g, 5,46 mmol) trong nước (1 mL) và toluen (10 mL). Hỗn hợp được khử khí và được sục N_2 (3x) và sau đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trong môi trường N_2, và được lọc, rửa bã lọc bằng EtOAc (10 mL). Sản phẩm lọc được pha loãng bằng nước muối biển (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel, giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 15:85). Sản phẩm được tinh sạch thêm bằng HPLC (Phương pháp C) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (78 mg, 20%).

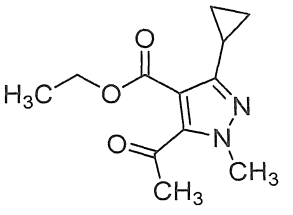
BƯỚC 5: 1,3,7-trimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (55,72 mg, 1,11 mmol, 54,10 µL) vào dung dịch chứa etyl 5-axetyl-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (78 mg, 371,02 µmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và sau đó được làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp C) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (58 mg, 88%).

ĐIỀU CHẾ 15: 3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



BƯỚC 1: etyl 5-axetyl-3-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

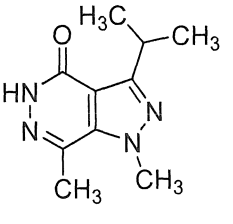


Bổ sung axit xyclopropylboronic (312,68 mg, 3,64 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-axetyl-3-bromo-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (500 mg, 1,82 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (297,26 mg, 364,00 µmol) và Cs_2CO_3 (1,78 g, 5,46 mmol) trong dioxan (20 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp được khử khí và được sục N_2 (3x) và sau đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước muối biển (40 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (5:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (200 mg, 47%).

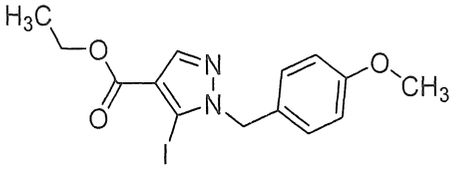
BƯỚC 2: 3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (201,91 mg, 3,43 mmol, 196,02 µL) vào dung dịch chứa etyl 5-axetyl-3-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (270 mg, 1,14 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp C) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (80 mg, 34%).

ĐIỀU CHẾ 16: 3-isopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

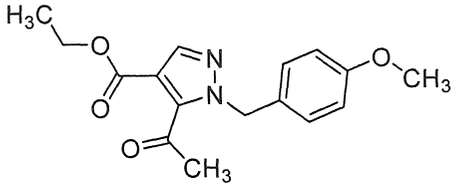


BƯỚC 1: etyl 5-iodo-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



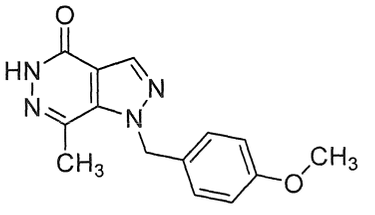
Hỗn hợp gồm etyl 5-iodo-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (72 g, 270,64 mmol), 4-metoxybenzyl clorua (50,86 g, 324,77 mmol, 44,23 mL) và K_2CO_3 (74,81 g, 541,28 mmol) trong DMF (700 mL) được khuấy ở 10°C trong 12 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (1,4 L) và được chiết bằng EtOAc (700 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (1,5 L), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (20:1 đến 5:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (105 g, thô).

BƯỚC 2: etyl 5-axetyl-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 5-iodo-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (50 g, 129,47 mmol), tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (66,5 g, 184,13 mmol, 62,15 mL) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (18,18 g, 25,89 mmol) trong toluen (600 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được pha loãng bằng THF (300 mL) và HCl (2 M, 400 mL), được khuấy ở 10°C trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng KF chứa nước (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (800 mL x 2). Lớp hữu cơ được kết hợp và được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 4:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng.

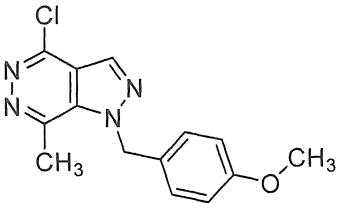
BƯỚC 3: 1-(4-metoxybenzyl)-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



Hỗn hợp gồm etyl 5-axetyl-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (50,00

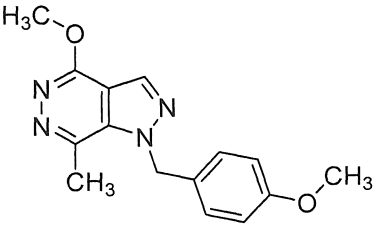
g, 165,38 mmol) và $N_2H_4.H_2O$ (29,22 g, 496,15 mmol, 28,37 mL, độ tinh khiết 85%) trong EtOH (1 L) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần còn lại thu được được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (2:1, 300 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (50 g, thô).

BƯỚC 4: 4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



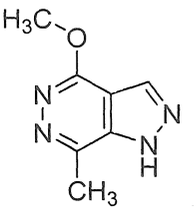
Hỗn hợp gồm 1-(4-metoxybenzyl)-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (50 g, 184,99 mmol) trong $POCl_3$ (521,9 g, 3,40 mol, 316,30 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được pha loãng bằng DCM/MeOH (10:1, 800 mL), được rửa bằng nước (300 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước (200 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (60 g, thô).

BƯỚC 5: 4-metoxy-1-(4-metoxybenzyl)-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



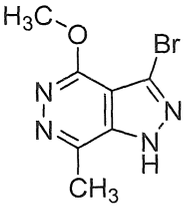
Hỗn hợp gồm 4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (60 g, 207,81 mmol) và NaOMe (33,68 g, 623,42 mmol) trong MeOH (500 mL) được khuấy ở 70°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được pha loãng bằng nước (400 mL) và được chiết bằng DCM/MeOH (10:1, 500 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (5:1 đến 0:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (30 g, thô).

BƯỚC 6: 4-metoxy-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



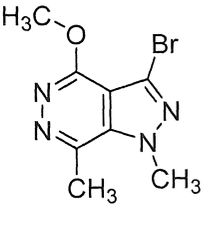
Dung dịch chứa 4-metoxy-1-(4-metoxybenzyl)-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (28 g, 98,48 mmol) trong H_2SO_4 (150 mL) được khuấy ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được bổ sung vào huyền phù $NaHCO_3$ (500 g) trong DCM/MeOH (10:1, 1,2 L) và được lọc. Bã lọc được rửa bằng DCM/MeOH (10:1, 1,2 L x 5) và lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (20 g, thô).

BƯỚC 7: 3-bromo-4-metoxy-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Bổ sung Br_2 (38,94 g, 243,66 mmol, 12,56 mL) vào hỗn hợp gồm 4-metoxy-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (10 g, 60,91 mmol) và NaOAc (34,98 g, 426,40 mmol) trong EtOH (100 mL) và nước (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ và sau đó được dừng bằng Na_2SO_3 chứa nước (200 mL) và được chiết bằng DCM/MeOH (10:1, 300 mL x 8). Lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (1:1, 100 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (4,2 g, 28%).

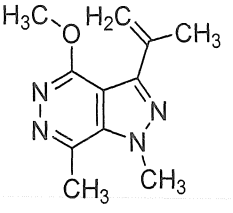
BƯỚC 8: 3-bromo-4-metoxy-1,7-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-metoxy-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (5 g, 20,57 mmol), iodometan (9,7 g, 68,34 mmol, 4,25 mL) và K_2CO_3 (8,53 g, 61,71 mmol) trong DMF (100 mL) được khuấy ở 10°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng

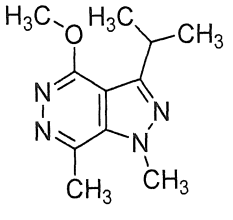
nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (200 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (5:1 đến 0:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (2,8 g, thô).

BƯỚC 9: 4-metoxy-1,7-dimetyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-metoxy-1,7-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (2,8 g, 10,89 mmol), 2-isopropenyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,66 g, 21,78 mmol), Na_2CO_3 (3,46 g, 32,67 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (796,92 mg, 1,09 mmol) trong dioxan (20 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 và sau đó được lọc. Sản phẩm lọc được cô trong chân không và phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (100:1 đến 50:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (2,6 g, thô).

BƯỚC 10: 3-isopropyl-4-metoxy-1,7-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin

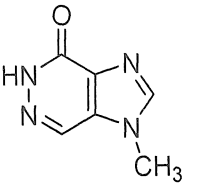


Hỗn hợp gồm 4-metoxy-1,7-dimetyl-3-(prop-1-en-2-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (1,2 g, 5,50 mmol) và Pd/C (100 mg, độ tinh khiết 10%, nền ướt) trong THF (20 mL) được sục H_2 vài lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10°C trong 12 giờ trong môi trường H_2 (15 psi) và sau đó được lọc. Sản phẩm lọc được cô trong chân không và phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (2:1 đến 0:1). Sản phẩm được tinh sạch thêm bằng HPLC (Phương pháp D) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,45 g, 37%).

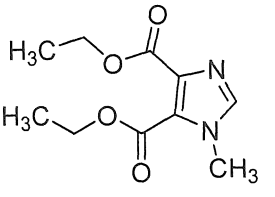
BƯỚC 11: 3-isopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa 3-isopropyl-4-metoxy-1,7-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (0,45 g, 2,04 mmol) trong dioxan (10 mL) và HCl chứa nước (4 M, 10 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (414,3 mg, 97%).

ĐIỀU CHẾ 17: 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

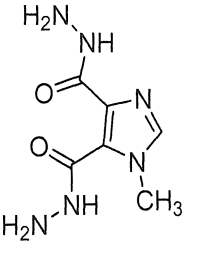


BƯỚC 1: dietyl 1-metyl-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxylat



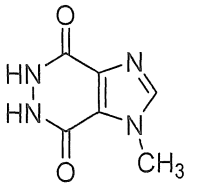
Bổ sung K_2CO_3 (39,08 g, 282,75 mmol, 3 eq) và MeI (53,51 g, 377,00 mmol, 23,47 mL, 4 eq) vào dung dịch chứa dietyl 1*H*-imidazol-4,5-dicarboxylat (20 g, 94,25 mmol) trong DMF (200 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10°C trong 8 giờ và sau đó được lọc. Bã lọc được rửa bằng EtOAc (80 mL) và sản phẩm lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (1:0 đến 1:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (14 g, hiệu suất 63%, độ tinh khiết 95%).

BƯỚC 2: 1-metyl-1*H*-imidazol-4,5-dicarbohydrazit



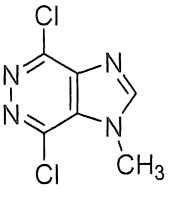
Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (12,64 g, 247,54 mmol, 12,28 mL) vào dung dịch được khuấy chứa dietyl 1-metyl-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxylat (14 g, 61,88 mmol) trong EtOH (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và sau đó được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (11,3 g, thô).

BƯỚC 3: 1-metyl-5,6-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4,7-dion



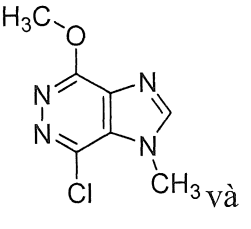
Bổ sung 1-metyl-1*H*-imidazol-4,5-dicarbohydrazit (11,3 g, 57,02 mmol) vào HCl chứa nước (4 M, 100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ và sau đó được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (18,3 g, thô).

BƯỚC 4: 4,7-diclo-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin



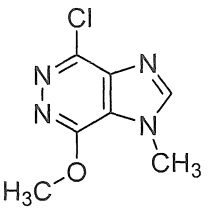
Bổ sung 1-metyl-5,6-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4,7-dion (9,3 g, 55,98 mmol) và DMF (981,67 mg, 13,43 mmol, 1,03 mL) vào $POCl_3$ (460,35 g, 3,00 mol, 279,00 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ và sau đó được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại thu được được pha loãng bằng $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (100 mL) và được chiết bằng DCM (50 mL x 5). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 40 g SepaFlash®) giải hấp với MeOH/DCM (0:100 đến 6:94) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (3,5 g, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 95%).

BƯỚC 5: 7-clo-4-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin



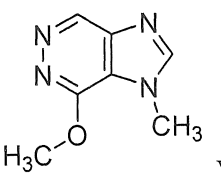
và

4-clo-7-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin



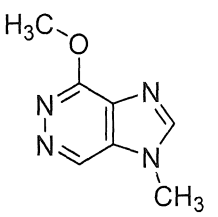
Bổ sung NaOMe (1,12 g, 20,69 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4,7-diclo-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin (3,5 g, 17,24 mmol) trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16 giờ và sau đó được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (15:1) để tạo ra hỗn hợp gồm hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (tổng 3,3 g).

BƯỚC 6: 7-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin



và

4-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin

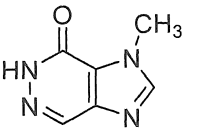


Bổ sung Pd/C (400 mg, độ tinh khiết 10%, nền ướt) vào hỗn hợp gồm 7-clo-4-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin và 4-clo-7-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin (2,3 g tổng) trong MeOH (100 mL). Hỗn hợp được sục H_2 vài lần và sau đó được khuấy ở 10°C trong 16 giờ trong môi trường H_2 (15 psi) và được lọc. Bã lọc được rửa bằng MeOH (40 mL) và sản phẩm lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 40 g SepaFlash®) giải hấp với MeOH/DCM (0:100 đến 6:94). Sản phẩm được tinh sạch thêm bằng HPLC (Phương pháp C) để tạo ra 7-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin dưới dạng chất rắn màu trắng (550 mg) và 4-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin dưới dạng chất rắn màu vàng (1 g).

BƯỚC 7: 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

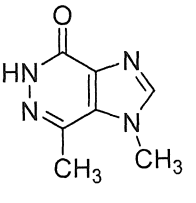
Dung dịch chứa 4-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin (170 mg, 1,04 mmol) trong dioxan (10 mL) và HCl (4 M, 10 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (1:1, 15 mL) trong 30 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (146,6 mg, 91%).

ĐIỀU CHẾ 18: 3-metyl-3,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

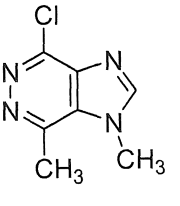


Bổ sung HCl (4 M, 11,48 mL) vào 7-metoxy-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin (550 mg, 3,35 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 16 giờ và sau đó được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại thu được được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (5:1, 10 mL) trong 10 phút và được lọc. Bã lọc được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (485 mg, 94%).

ĐIỀU CHẾ 19: 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on



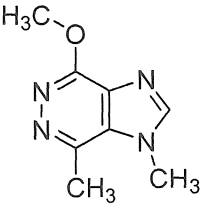
BƯỚC 1: 4-clo-1,7-dimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin



Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (402,23 mg, 492,54 µmol) vào dung dịch chứa 4,7-diclo-1-metyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin (500 mg, 2,46 mmol), $CH_3B(OH)_2$ (147,42 mg, 2,46 mmol) và Cs_2CO_3 (2,41 g, 7,39 mmol) trong dioxan (20 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp được khử khí và được sục N_2 (3x) và sau đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trong môi trường N_2 và được lọc. Bã lọc được rửa bằng EtOAc (20 mL), và sản phẩm lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 12 g SepaFlash®) giải hấp với DCM/MeOH (0:100 đến 10:90) để tạo ra

hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu nâu (250 mg).

BƯỚC 2: 4-metoxy-1,7-dimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin

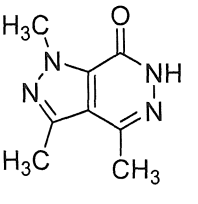


Bổ sung NaOMe (470,39 mg, 8,71 mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-1,7-dimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin (530 mg, 2,90 mmol) trong MeOH (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 16 giờ và sau đó được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với DCM/MeOH (0:100 đến 15:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu xám (520 mg, hiệu suất 96%, độ tinh khiết 95%).

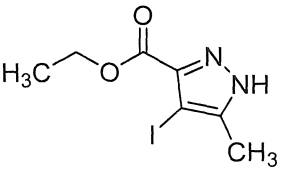
BƯỚC 3: 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa 4-metoxy-1,7-dimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin (520 mg, 2,92 mmol) trong dioxan (10 mL) và HCl (4 M, 10 mL) được khuấy ở 100°C trong 16 giờ và sau đó được lọc. Bã lọc được gom và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (397,7 mg, 83%).

ĐIỀU CHẾ 20: 1,3,4-trimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on



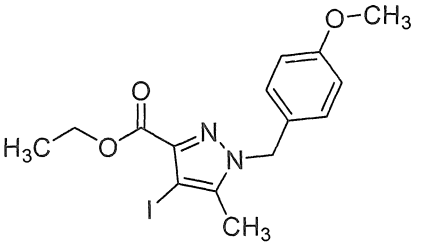
BƯỚC 1: etyl 4-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat



Bổ sung NIS (35,02 g, 155,68 mmol) từng phần vào dung dịch chứa etyl 5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (20 g, 129,73 mmol) trong DMF (250 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 18°C trong 16 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (250 mL) và được chiết bằng EtOAc (300 mL x 4). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (300 mL

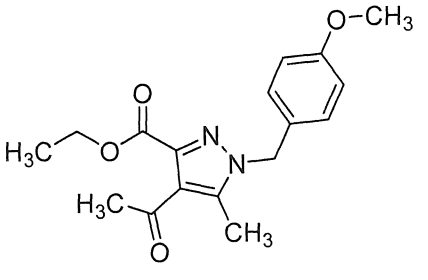
x 2), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (20:1 đến 4:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

BƯỚC 2: etyl 4-iodo-1-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat



Bổ sung 4-metoxybenzyl clorua (35,23 g, 224,95 mmol, 30,63 mL) vào hỗn hợp gồm etyl 4-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (42 g, 149,97 mmol) và K_2CO_3 (62,18 g, 449,90 mmol) trong DMF (400 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 18°C trong 16 giờ và sau đó được lọc. Sản phẩm lọc được cô ở áp suất giảm và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 220 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 20:80) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng.

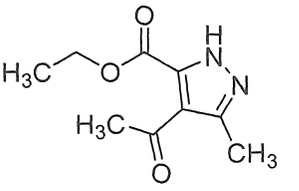
BƯỚC 3: etyl 4-axetyl-1-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat



Bổ sung tributyl(1-etoxyvinyl)stanan (40,61 g, 112,44 mmol, 37,95 mL) vào dung dịch chứa etyl 4-iodo-1-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (30 g, 74,96 mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5,26 g, 7,50 mmol) trong toluen (300 mL). Hỗn hợp được khử khí và được sục N_2 (3x) và sau đó được khuấy ở 100°C trong môi trường N_2 trong 14 giờ và được làm bay hơi ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong THF (90 mL). Tiếp theo, HCl (2 M, 90 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ và sau đó được dừng bằng KF chứa nước bão hòa (200 mL) và được lọc. Sản phẩm lọc được chiết bằng DCM (200 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, được cô ở áp suất giảm, và được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 3:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới

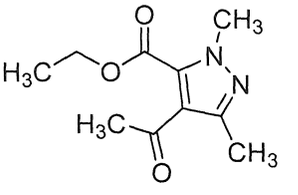
dạng dầu màu nâu đen (23 g, 97%).

BƯỚC 4: etyl 4-axetyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 4-axetyl-1-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (23 g, 72,70 mmol) và H_2SO_4 (128,80 g, 1,29 mol, 70 mL, độ tinh khiết 98%) được khuấy ở 50°C trong 5 giờ và sau đó được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa $NaHCO_3$ (240 g) trong DCM/MeOH (10:1, 1500 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và được lọc. Sản phẩm lọc được cô ở áp suất giảm và được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (10:1 đến 1:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (4,3 g, 30%).

BƯỚC 5: etyl 4-axetyl-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

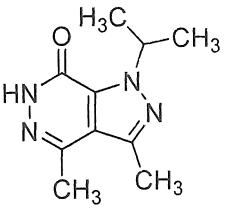


Bổ sung MeI (3,91 g, 27,52 mmol, 1,71 mL) vào hỗn hợp gồm etyl 4-axetyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (1,8 g, 9,17 mmol) và K_2CO_3 (2,54 g, 18,35 mmol) trong DMF (18 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 18°C trong 16 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (50 mL x 2), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô ở áp suất giảm. Sản phẩm được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 12 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 4:96)) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (930 mg, 48%).

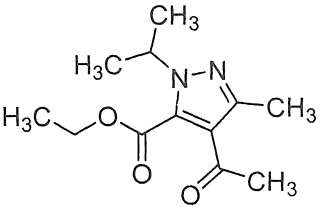
BƯỚC 6: 1,3,4-trimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (510,26 mg, 9,99 mmol, 495,40 µL, độ tinh khiết 98%) vào dung dịch etyl 4-axetyl-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (700 mg, 3,33 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 14 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (507,1 mg, 85%).

ĐIỀU CHẾ 21: 1-isopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on



BƯỚC 1: etyl 4-axetyl-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

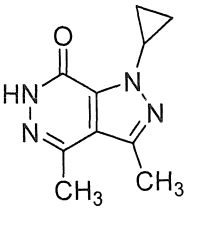


Bổ sung K_2CO_3 (422,64 mg, 3,06 mmol, 2 eq) và 2-iodopropan (519,85 mg, 3,06 mmol, 305,79 µL) vào dung dịch chứa etyl 4-axetyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (300 mg, 1,53 mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 18°C trong 16 giờ và sau đó được lọc. Bã lọc được rửa bằng EtOAc (20 mL) và sản phẩm lọc được cô ở áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô, được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (3:1). Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng dầu không màu (200 mg, 55%).

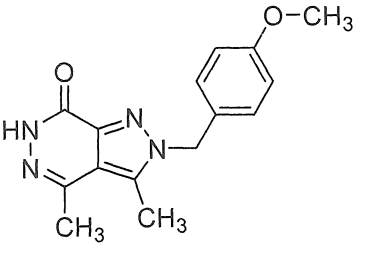
BƯỚC 2: 1-isopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (128,63 mg, 2,52 mmol, 124,88 µL, độ tinh khiết 98%) vào dung dịch chứa etyl 4-axetyl-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (200 mg, 839,34 µmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (140 mg, 81%).

ĐIỀU CHẾ 22: 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

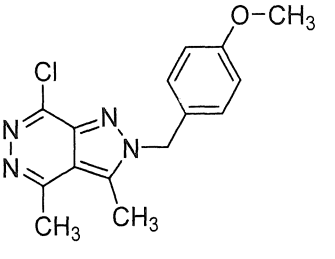


BƯỚC 1: 2-(4-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on



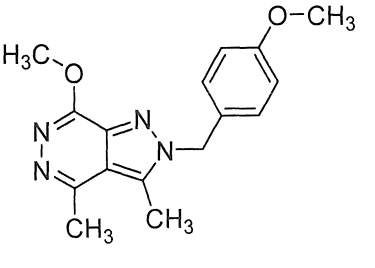
Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (1,45 g, 28,45 mmol, 1,41 mL, độ tinh khiết 98%) vào dung dịch chứa etyl 4-axetyl-1-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (3 g, 9,48 mmol) trong EtOH (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được nghiền bằng ete dầu mỏ/EtOAc (3:1, 80 mL) trong 15 phút. Chất rắn được gom bằng cách lọc và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu xám (3,1 g, thô).

BƯỚC 2: 7-clo-2-(4-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



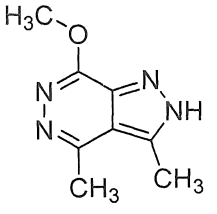
Bổ sung chất trung gian 2-(4-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on (25 g, 87,93 mmol) vào $POCl_3$ (206,25 g, 1,35 mol, 125 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ và sau đó được làm bay hơi ở áp suất giảm, được pha loãng bằng DCM/MeOH (10:1, 330 mL) và được trung hòa đến pH 7~8 bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (29 g, thô).

BƯỚC 3: 7-metoxy-2-(4-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



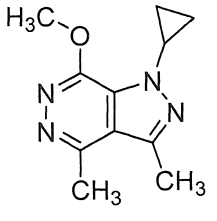
Bổ sung NaOMe (20,70 g, 383,14 mmol) vào dung dịch chứa 7-clo-2-(4-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (29 g, 95,79 mmol) trong MeOH (300 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 16 giờ và sau đó được lọc. Bã lọc được rửa bằng DCM/MeOH (10:1, 55 mL) và sản phẩm lọc được làm bay hơi ở áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 60 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 100:0) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (18 g, 63%).

BƯỚC 4: 7-metoxy-3,4-dimetyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



Hỗn hợp gồm 7-metoxy-2-(4-metoxybenzyl)-3,4-dimetyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (15 g, 50,28 mmol) và H_2SO_4 (82,80 g, 827,32 mmol, 45 mL, độ tinh khiết 98%) được khuấy ở 50°C trong 5 giờ và sau đó được bổ sung từ từ vào huyền phù chứa $NaHCO_3$ (150 g) trong DCM/MeOH (10:1, 1000 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút và được lọc. Sản phẩm lọc được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng (12,9 g, thô).

BƯỚC 5: 1-xyclopropyl-7-metoxy-3,4-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin



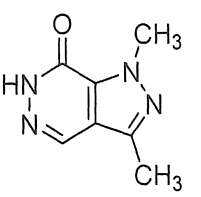
Bổ sung $Cu(OAc)_2$ (3,82 g, 21,04 mmol), 2-(2-pyridyl)pyridin (3,29 g, 21,04 mmol), Na_2CO_3 (2,97 g, 28,06 mmol) và axit xyclopropylboronic (2,41 g, 28,06 mmol) vào dung dịch chứa 7-metoxy-3,4-dimetyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (2,5 g, 14,03 mmol) trong DCE (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 16 giờ và sau đó được lọc. Bã lọc được rửa bằng DCM (300 mL) và sản phẩm lọc được rửa bằng nước (150 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 8 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 50:50) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng

chất rắn màu vàng (470 mg, 14%).

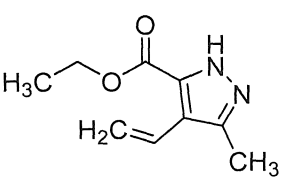
BƯỚC 6: 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

Bổ sung BBr_3 (2,41 g, 9,62 mmol, 927,11 µL) vào dung dịch chứa 1-xyclopropyl-7-metoxy-3,4-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (420 mg, 1,92 mmol) trong DCM (6 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 giờ và sau đó được dừng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc, cô ở áp suất giảm và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 4 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 40:60). Sản phẩm thô thu được được rửa bằng DCM (5 mL x 2) và được lọc. Chất rắn được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng.

ĐIỀU CHẾ 23: 1,3-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

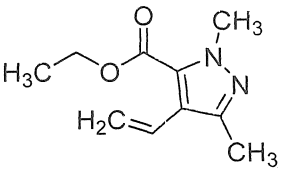


BƯỚC 1: etyl 3-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



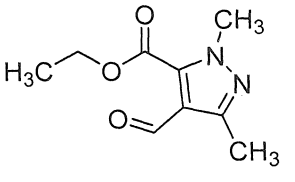
Hỗn hợp gồm etyl 4-iodo-5-metyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylat (20 g, 71,41 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (5,23 g, 7,14 mmol), Na_2CO_3 (22,71 g, 214,24 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (22,00 g, 142,83 mmol, 24,23 mL) trong dioxan (200 mL) và nước (20 mL) được khuấy ở 100°C trong 14 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng DCM (500 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (100:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng.

BƯỚC 2: etyl 1,3-dimetyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung MeI (9,45 g, 66,59 mmol, 4,15 mL) và K_2CO_3 (6,14 g, 44,39 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (4 g, 22,20 mmol) trong DMF (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 18°C trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (200 mL x 2), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 12 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 1,5:98,5) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (2 g, 46%).

BƯỚC 3: etyl 4-formyl-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

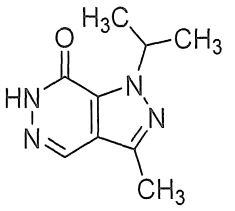


Bổ sung $NaIO_4$ (6,61 g, 30,89 mmol, 1,71 mL) và OsO_4 (0,1 M dung dịch trong nước, 10,30 mL) vào dung dịch chứa etyl 1,3-dimetyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (2 g, 10,30 mmol) trong dioxan (20 mL) và nước (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 18°C trong 14 giờ và sau đó được dừng bằng $Na_2S_2O_3,5H_2O$ bão hòa chứa nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (100 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (100:1 đến 10:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (600 mg, 30%).

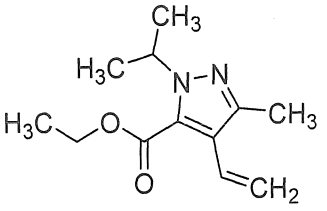
BƯỚC 4: 1,3-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (468,64 mg, 9,17 mmol, 454,99 µL, độ tinh khiết 98%) vào dung dịch chứa etyl 4-formyl-1,3-dimetyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (600 mg, 3,06 mmol) trong EtOH (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 14 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 4 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 20:80) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (315,6 mg, 62%).

ĐIỀU CHẾ 24: 1-isopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

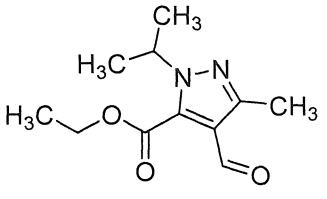


BƯỚC 1: etyl 1-isopropyl-3-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Bổ sung K_2CO_3 (1,49 g, 10,77 mmol) và 2-iodopropan (1,83 g, 10,77 mmol, 1,08 mL) vào dung dịch chứa etyl 3-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (1 g, 5,38 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 18°C trong 14 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (50 mL x 2), được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 8 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 20:80) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu không màu (580 mg, 48%).

BƯỚC 2: etyl 4-formyl-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



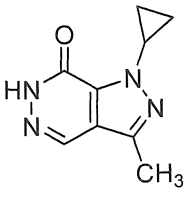
Bổ sung $NaIO_4$ (5,20 g, 24,29 mmol, 1,35 mL) và OsO_4 (0,1 M dung dịch trong nước, 12,15 mL) vào dung dịch chứa etyl 1-isopropyl-3-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (1,8 g, 8,10 mmol) trong dioxan (20 mL) và nước (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 18°C trong 16 giờ và sau đó được dừng bằng $Na_2S_2O_3,5H_2O$ chứa nước bão hòa (80 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 12 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 4:96) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (800

mg, 44%).

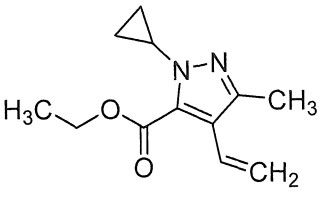
BƯỚC 3: 1-isopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (478,35 mg, 9,36 mmol, 464,42 µL, độ tinh khiết 98%) vào dung dịch chứa etyl 4-formyl-1-isopropyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (700 mg, 3,12 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 14 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 4 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 12:88) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (228,3 mg, 37%).

ĐIỀU CHẾ 25: 1-xyclopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

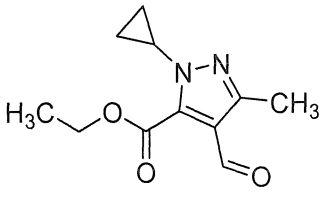


BƯỚC 1: etyl 1-xyclopropyl-3-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Hỗn hợp gồm etyl 3-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (4 g, 22,20 mmol), axit xyclopropylboronic (3,81 g, 44,39 mmol), Na_2CO_3 (4,71 g, 44,39 mmol), $Cu(OAc)_2$ (6,05 g, 33,30 mmol) và 2-(2-pyridyl)pyridin (5,20 g, 33,30 mmol) trong DCE (40 mL) được khuấy ở 70°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước (300 mL) và axit hóa bằng HCl (1 M) cho đến khi pH < 7. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (200 mL x 3) và lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (500:1 đến 200:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng nhạt (3 g, 61%).

BƯỚC 2: etyl 1-xyclopropyl-4-formyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat

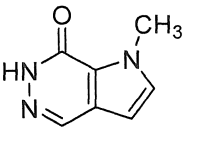


Bổ sung OsO_4 (dung dịch 0,1 M trong nước, 12,71 mL) và $NaIO_4$ (8,16 g, 38,14 mmol, 2,11 mL) vào dung dịch chứa etyl 1-xyclopropyl-3-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (2,8 g, 12,71 mmol) trong dioxan (32 mL) và nước (8 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 18°C trong 16 giờ và sau đó được dừng bằng $Na_2S_2O_3.5H_2O$ chứa nước bão hòa (150 mL) và được chiết bằng DCM (200 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (100:1 đến 80:1) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (900 mg, 32%).

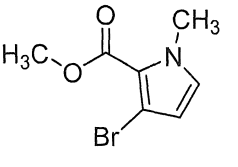
BƯỚC 3: 1-xyclopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (620,60 mg, 12,15 mmol, 602,52 µL, độ tinh khiết 98%) vào dung dịch chứa etyl 1-xyclopropyl-4-formyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (900 mg, 4,05 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 14 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 12 g SepaFlash®) giải hấp với EtOAc/ete dầu mỏ (0:100 đến 18:82) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (500,2 mg, 64%).

ĐIỀU CHẾ 26: 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on

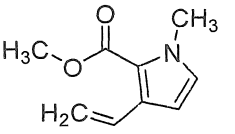


BƯỚC 1: metyl 3-bromo-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat



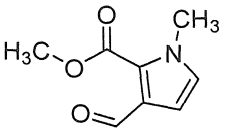
Bổ sung NaH (60% trong dầu khoáng, 1,37 g, 34,31 mmol) vào hỗn hợp gồm metyl 3-bromo-1*H*-pyrol-2-carboxylat (3,5 g, 17,16 mmol) trong DMF (40 mL) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, MeI (5,2 g, 36,64 mmol, 2,28 mL) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng EtOAc (50 mL), được rót vào NH_4Cl chứa nước bão hòa (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (3,75 g, thô).

BƯỚC 2: metyl 1-metyl-3-vinyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat



Hỗn hợp gồm metyl 3-bromo-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat (4,3 g, 19,72 mmol), tributyl(vinyl)stanan (27,8 g, 87,67 mmol, 25,50 mL) và $Pd(PPh_3)_4$ (2,28 g, 1,97 mmol) trong DMF (60 mL) được khử khí và được sục N_2 (3x) và được khuấy ở 100°C trong 12 giờ trong môi trường N_2. KF chứa nước bão hòa (150 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và sau đó được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 40 g SepaFlash) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (0:100 đến 3:97) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng.

BƯỚC 3: metyl 3-formyl-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat



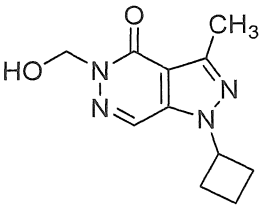
Bổ sung dikali;dioxido(dioxo)osmi;dihydrat (198,74 mg, 539,38 µmol) vào hỗn hợp gồm metyl 1-metyl-3-vinyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat (1,8 g, 10,79 mmol) và *N*-metylmorpholin-*N*-oxit (2,27 g, 19,42 mmol, 2,05 mL) trong ACN (30 mL) và nước (15 mL). Sau khi khuấy trong 3 giờ ở 15°C, $NaIO_4$ (4,95 g, 23,14 mmol, 1,28 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 0,25 giờ và sau đó được dừng bằng $Na_2S_2O_3$ (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và cô ở áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 40 g SepaFlash®) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (0:100 đến 10:90) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (0,8 g, 44%).

BƯỚC 4: 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on

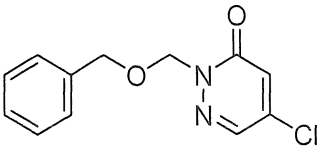
Bổ sung $N_2H_4.H_2O$ (722,40 mg, 14,14 mmol, 701,36 µL, độ tinh khiết 98%) vào hỗn hợp gồm metyl 3-formyl-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat (800 mg, 4,71 mmol) trong EtOH (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ và sau đó được làm lạnh đến 5°C và được lọc. Bã lọc được rửa bằng EtOH (10 mL). Phần còn lại được gom để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (460 mg, 64%).

ĐIỀU CHẾ 27: 1-xyclobutyl-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-

d]pyridazin-4-on

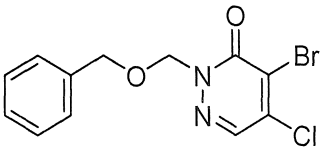


BƯỚC 1: 2-((benzyloxy)metyl)-5-clopyridazin-3(2*H*)-on



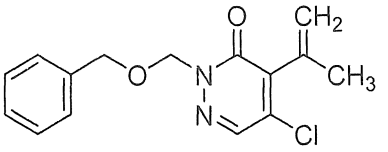
Bổ sung nhỏ giọt ((clometoxy)metyl)benzen (2,56 mL, 18,39 mmol) vào hỗn hợp gồm 5-clopyridazin-3(2*H*)-on (2 g, 15,32 mmol) và Cs_2CO_3 (6,49 g, 19,92 mmol) trong DMF (30 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 5 giờ và sau đó được pha loãng bằng isopropyl axetat (400 mL) và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl chứa nước bão hòa (400 mL) và nước muối biển (300 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 50% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (2,08 g, 54%).

BƯỚC 2: 2-((benzyloxy)metyl)-4-bromo-5-clopyridazin-3(2*H*)-on



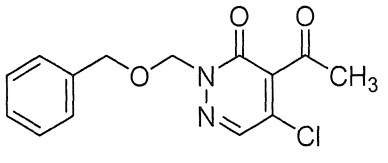
Bổ sung nhỏ giọt 2-((benzyloxy)metyl)-5-clopyridazin-3(2*H*)-on (600 mg, 2,393 mmol) trong THF (10 mL) vào dung dịch 1,0 M chứa (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl) kẽm(II) lithi clorua trong THF (2,87 mL, 2,87 mmol) trong thời gian 1 phút. Dung dịch được khuấy ở 20°C trong 1 phút. Brom (0,247 mL, 4,79 mmol) được bổ sung một phần và dung dịch được khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Natri thiosulfat (378 mg, 2,393 mmol) và MeOH (1 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 18 giờ và sau đó được cô trên Celite® và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 50% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (620 mg, 79%).

BƯỚC 3: 2-((benzyloxy)metyl)-5-clo-4-(prop-1-en-2-yl)pyridazin-3(2*H*)-on



Hỗn hợp gồm 2-((benzyloxy)metyl)-4-bromo-5-clopyridazin-3(2*H*)-on (300 mg, 0,910 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (0,428 mL, 2,276 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$, (37,2 mg, 0,046 mmol) trong dioxan (3 mL) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (3 mL, 3,30 mmol) được gia nhiệt ở 50°C trong bể dầu trong 3 giờ. LCMS chỉ ra phản ứng chưa hoàn thành, vì vậy thêm $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (37,2 mg, 0,046 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 8 giờ. Phản ứng vẫn chưa hoàn thành, vì vậy thêm $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (37,2 mg, 0,046 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (0,215 mL, 1,14 mmol) và $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa (124 mg, 1,821 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 7 giờ và sau đó được pha loãng bằng isopropyl axetat (60 mL), được rửa bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (60 mL), được lọc chân không, được rửa bằng nước muối biển, sấy khô trên $MgSO_4$, và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 20% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (169 mg, 64%).

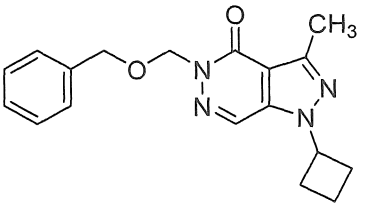
BƯỚC 4: 4-axetyl-2-((benzyloxy)metyl)-5-clopyridazin-3(2*H*)-on



Dung dịch chứa 2-((benzyloxy)metyl)-5-clo-4-(prop-1-en-2-yl)pyridazin-3(2*H*)-on (0,275 g, 0,946 mmol), ruteni(III) clorua trihydrat (0,012 g, 0,047 mmol) và natri periodat (0,415 g, 1,939 mmol) trong THF (2 mL), axeton (2 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở 20°C trong 4 giờ. LCMS chỉ ra phản ứng chưa hoàn thành, vì vậy thêm natri periodiat (220 mg, 1,01 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Phản ứng vẫn chưa hoàn thành, vì vậy thêm natri periodat (400 mg, 1,89 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 20°C trong 18 giờ và sau đó được pha loãng bằng isopropyl axetat (50 mL), được rửa bằng dung dịch chứa natri thiosulfat (8,2 g, 20,75 mmol) trong nước (50 mL) sau đó là nước muối biển (40 mL), được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh sạch bằng

sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 50% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu trong không màu (200 mg, 72%).

BƯỚC 5: 5-((benzyloxy)metyl)-1-xyclobutyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

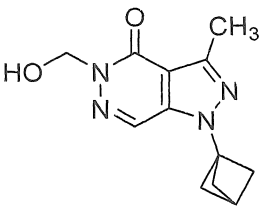


Bổ sung DIPEA (0,179 mL, 1,025 mmol) vào dung dịch chứa 4-axetyl-2-((benzyloxy)metyl)-5-clopyridazin-3(2*H*)-on (60 mg, 0,205 mmol) và xyclobutylhydrazin hydroclorua (50,3 mg, 0,410 mmol) trong DMF (1,5 mL) ở -10°C (muối/bể đá). Hỗn hợp được khuấy ở -10°C trong 10 phút. Nhiệt độ của hỗn hợp được tăng đến 0°C trong thời gian 20 phút và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được để ấm đến 20°C và sau đó được pha loãng bằng isopropenyl axetat (40 mL), được rửa bằng dung dịch NH_4Cl (40 mL) và bằng nước muối biển, được sấy khô trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Sản phẩm được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 60% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (57 mg, 86%).

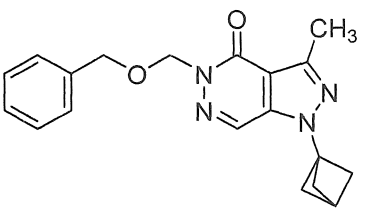
BƯỚC 6: 1-xyclobutyl-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Bổ sung Pd/C (Degussa®, 10%) (30 mg, 0,028 mmol) vào dung dịch chứa 5-((benzyloxy)metyl)-1-xyclobutyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (54 mg, 0,166 mmol) trong MeOH (2 mL) trong môi trường nitơ. Huyền phù đặc được khuấy trong môi trường khí hydro trong 18 giờ. Axit axetic (0,048 mL, 0,832 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm Celite®, được rửa bằng metanol và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng.

ĐIỀU CHẾ 28: 1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



BƯỚC 1: 5-((benzyloxy)metyl)-1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

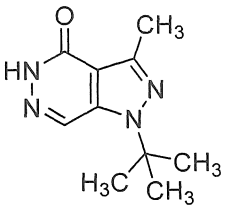


Bổ sung DIPEA (0,215 mL, 1,230 mmol) vào dung dịch chứa 4-axetyl-2-((benzyloxy)metyl)-5-clopyridazin-3(2*H*)-on (60 mg, 0,205 mmol) và bixyclo[1,1,1]pentan-1-ylhydrazin dihydroclorua (70,1 mg, 0,410 mmol) trong DMF (1,5 mL) ở -10°C (muối/bể đá). Hỗn hợp được khuấy ở -10°C trong 30 phút, trong quá trình đó nhiệt độ được tăng đến 0°C, và sau đó ở 0°C trong thêm 30 phút. Hỗn hợp được để ấm đến 20°C và sau đó được pha loãng bằng isopropenyl axetat (40 mL), được rửa bằng dung dịch NH_4Cl (40 mL) và bằng nước muối biển, được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô trong chân không. Sản phẩm được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 40% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (33 mg, 48%).

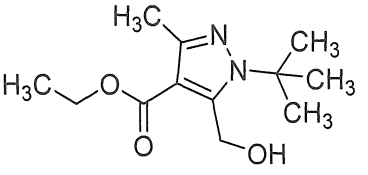
BƯỚC 2: 1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Bổ sung Pd/C (Degussa®, 10%) (28 mg, 0,026 mmol) vào dung dịch chứa 5-((benzyloxy)metyl)-1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (31 mg, 0,092 mmol) trong MeOH (2 mL) (được gia nhiệt để hòa tan hoàn toàn chất rắn) trong môi trường nitơ. Huyền phù đặc được khuấy trong môi trường khí hydro trong 3 giờ và sau đó được lọc qua tấm Celite®, được rửa bằng metanol và được cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 93%).

ĐIỀU CHẾ 29: 1-(*tert*-butyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

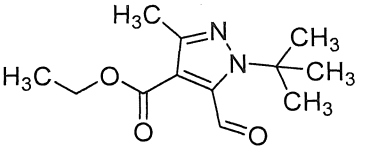


BƯỚC 1: etyl 1-(*tert*-butyl)-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Bổ sung DIPEA (0,185 mL, 1,058 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-metyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylat (75 mg, 0,441 mmol) và *tert*-butylhydrazin hydroclorua (65,9 mg, 0,529 mmol) trong etanol (0,5 mL). Dung dịch được khuấy ở 20°C trong 3 giờ và sau đó được cô trên Celite® và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 50% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu không màu (68 mg, 64%).

BƯỚC 2: etyl 1-(*tert*-butyl)-5-formyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat

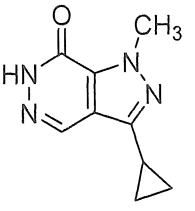


Hỗn hợp gồm etyl 1-(*tert*-butyl)-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (52 mg, 0,22 mmol) và Dess-Martin periodinan (138 mg, 0,32 mmol) trong axetonitril (2 mL) được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trên Celite® và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 25% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (44 mg, 84%).

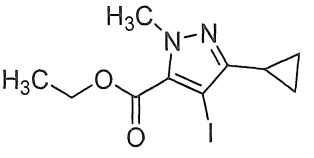
BƯỚC 3: 1-(*tert*-butyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Bổ sung hydrazin khan (200 µL, 6,4 mmol) và axit axetic (500 µL, 8,73 mmol) vào dung dịch chứa etyl 1-(*tert*-butyl)-5-formyl-3-metyl-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (42 mg, 0,176 mmol) trong etanol (1,5 mL). Dung dịch được gia nhiệt ở 70°C trong 16 giờ và sau đó được cô trên Celite® và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 100% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (31 mg, 85%).

ĐIỀU CHẾ 30: 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

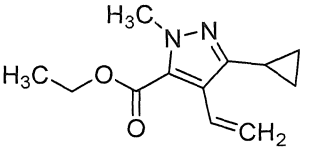


BƯỚC 1: etyl 3-xyclopropyl-4-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



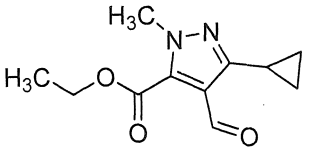
Dung dịch chứa etyl 3-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (460 mg, 2,368 mmol) và 1-iodopyrolidin-2,5-dion (799 mg, 3,55 mmol) trong DMF (4 mL) được gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Thêm 1-iodopyrolidin-2,5-dion (1,066 g, 4,736 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh sạch bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất tiêu đề (325 mg, 43%).

BƯỚC 2: etyl 3-xyclopropyl-1-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



Dung dịch chứa etyl 3-xyclopropyl-4-iodo-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (325 mg, 1,015 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (313 mg, 2,030 mmol) và triphenylphosphin paladi clorua (71,3 mg, 0,102 mmol) trong dioxan (4 mL) và Na_2CO_3 chứa nước (1,8 M, 2 mL) được gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh sạch bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất tiêu đề (87 mg, 39%).

BƯỚC 3: etyl 3-xyclopropyl-4-formyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat



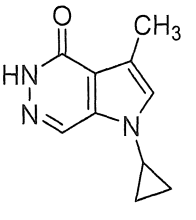
Bổ sung osmi tetroxit (dung dịch 2,5% khối lượng trong *t*-butanol) (0,149 mL, 0,012 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-xyclopropyl-1-metyl-4-vinyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (87 mg, 0,395 mmol) trong dioxan (4 mL) ở 0°C. Tiếp theo, dung dịch chứa

natri periodat (169 mg, 0,790 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 30 phút và sau đó được pha loãng bằng $Na_2S_2O_3$ chứa nước (1 M, 10 mL) và EtOAc (50 mL). Lớp chứa nước được rửa bằng EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (50 mL). Lớp hữu cơ được tách, được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề (88 mg, 100%).

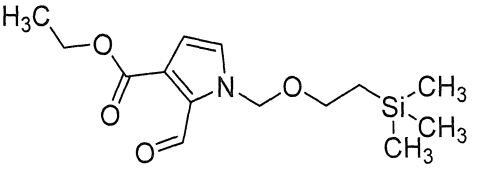
BƯỚC 4: 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on

Bổ sung hydrazin hydrat (99 mg, 0,096 mL, 1,980 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-xyclopropyl-4-formyl-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxylat (88 mg, 0,396 mmol) trong EtOH (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C qua đêm và sau đó được cô ở áp suất giảm. Chất cô được pha loãng bằng $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) và được chiết bằng DCM (10 mL x 3) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (74 mg, 98%).

ĐIỀU CHẾ 31: 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on

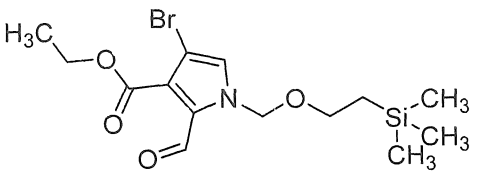


BƯỚC 1: etyl 2-formyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrol-3-carboxylat



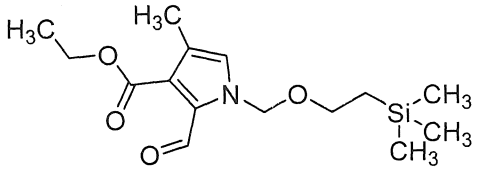
Bổ sung natri hydrit (180 mg, 4,50 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-formyl-1*H*-pyrol-3-carboxylat (501 mg, 3,00 mmol) trong DMF (7493 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Tiếp theo, (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (532 µL, 3,00 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm một giờ nữa và sau đó được dừng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển, được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu (766 mg, 86%).

BƯỚC 2: etyl 4-bromo-2-formyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrol-3-carboxylat



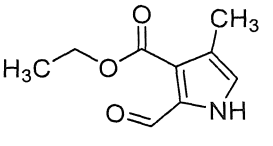
Bổ sung *N*-bromosuxinimit (458 mg, 2,58 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-formyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrol-3-carboxylat (766 mg, 2,58 mmol) trong axetonitril (6,439 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển, được sấy khô trên Na_2SO_4, và được cô. Sản phẩm được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 30% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu (542 mg, 56%).

BƯỚC 3: etyl 2-formyl-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrol-3-carboxylat



Dung dịch chứa etyl 4-bromo-2-formyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrol-3-carboxylat (542 mg, 1,440 mmol), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (401 µL, 2,88 mmol), SPhos G1, sản phẩm cộng metyl *t*-butyl ete (110 mg, 0,144 mmol), và kali phosphat (917 mg, 4,32 mmol) trong THF (6,858 mL) và nước (343 µL) được gia nhiệt đến 110°C trong thiết bị phản ứng vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trên Celite® và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 40% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu (379 mg, 84%).

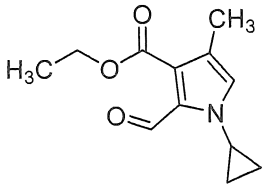
BƯỚC 4: etyl 2-formyl-4-metyl-1*H*-pyrol-3-carboxylat



Bổ sung bo triflorua dietyl eterat (439 µL, 3,55 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-formyl-4-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-pyrol-3-carboxylat (369 mg, 1,185 mmol) trong DCM (11,8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được dừng bằng nước và $NaHCO_3$ bão hòa và được khuấy trong

2 giờ. Etyl axetat được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối biển, và được cô để tạo ra chất rắn màu đỏ nhạt. Chất rắn được hòa tan trong etanol (9,272 mL) và nước (1,854 mL). Kali cacbonat (1,538 g, 11,13 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và được làm bay hơi đến khô ở áp suất giảm. Sản phẩm được hấp thụ trong EtOAc, được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (194 mg, 96%).

BƯỚC 5: etyl 1-xyclopropyl-2-formyl-4-metyl-1*H*-pyrol-3-carboxylat

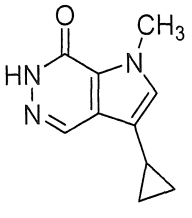


Dung dịch chứa etyl 2-formyl-4-metyl-1*H*-pyrol-3-carboxylat (184 mg, 1,016 mmol), axit xyclopropylboronic (262 mg, 3,05 mmol), Na_2CO_3 (323 mg, 3,05 mmol), đồng (II) axetat (277 mg, 1,523 mmol), và 2,2'-bipyridin (238 mg, 1,523 mmol) trong DCE (5,078 mL) được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trên Celite® và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 80% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề (137 mg, 61%).

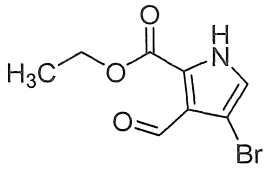
BƯỚC 6: 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on

Dung dịch chứa etyl 1-xyclopropyl-2-formyl-4-metyl-1*H*-pyrol-3-carboxylat (127 mg, 0,574 mmol) và hydrazin hydrat (255 µL, 2,87 mmol) trong axit axetic (1,435 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút và sau đó được cô trong chân không. Phần còn lại thu được được phân chia giữa DCM và $NaHCO_3$ chứa nước. Lớp hữu cơ được sấy khô và được cô để tạo ra hợp chất tiêu đề (64 mg, 59%).

ĐIỀU CHẾ 32: 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on

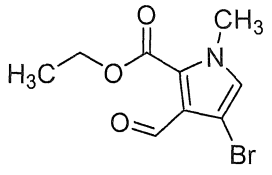


BƯỚC 1: etyl 4-bromo-3-formyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat



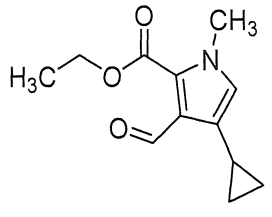
Bổ sung *N*-bromosuxinimit (860 mg, 4,83 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng đá của etyl 3-formyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat (702 mg, 4,20 mmol) trong axit axetic (11,2 mL) và dioxan (5,599 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 6 giờ và sau đó được phân chia giữa nước muối biển và EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng Na_2CO_3 chứa nước bão hòa, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được tinh sạch bằng sắc ký nhanh, giải hấp với 0 đến 5% DCM trong EtOAc, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn (348 mg, 34%).

BƯỚC 2: etyl 4-bromo-3-formyl-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat



Dung dịch chứa etyl 4-bromo-3-formyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat (305 mg, 1,240 mmol) trong DMF (4,958 mL) được làm lạnh đến 0°C. Natri hydrit (99 mg, 2,479 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Metyl iodua (116 µL, 1,859 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở RT và sau đó được pha loãng bằng nước. Kết tủa được tách bằng cách lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn (160 mg, 50%).

BƯỚC 3: etyl 4-xyclopropyl-3-formyl-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat



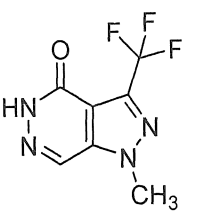
Dung dịch chứa etyl 4-bromo-3-formyl-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat (160 mg, 0,615 mmol), axit xyclopropylboronic (106 mg, 1,230 mmol), SPhos G1, sản phẩm phụ metyl *t*-butyl ete (23,40 mg, 0,031 mmol), và kali phosphat (392 mg, 1,846 mmol) trong toluen (1,465 mL) và nước (73,2 µL) được gia nhiệt đến 130°C trong 1 giờ và sau đó được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu

(39 mg, 29%).

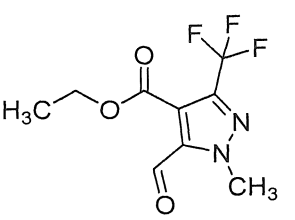
BƯỚC 4: 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on

Dung dịch chứa etyl 4-xyclopropyl-3-formyl-1-metyl-1*H*-pyrol-2-carboxylat (39 mg, 0,176 mmol) và hydrazin hydrat (47,0 µL, 0,529 mmol) trong axit axetic (881 µL) được gia nhiệt ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần còn lại được tách giữa EtOAc và $NaHCO_3$ chứa nước. Lớp hữu cơ được sấy khô và được cô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn (30 mg, 90%).

ĐIỀU CHẾ 33: 1-metyl-3-(triflometyl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



BƯỚC 1: etyl 5-formyl-1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat



Dung dịch chứa 2,5 M *n*-butyllithi trong hexan (1,58 mL, 3,96 mmol) được bổ sung nhỏ giọt qua xy lanh vào dung dịch được khuấy chứa diisopropylamin (565 µL, 3,96 mmol) trong THF khan (2,57 mL) ở -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 10 phút và sau đó ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch LDA thu được được làm lạnh đến -78°C và dung dịch chứa etyl 1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (400 mg, 1,80 mmol) trong THF (2,57 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 5 phút và sau đó DMF (1,12 mL, 14,4 mmol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Bể làm lạnh được loại bỏ, và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ ở 20°C, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch được khuấy nhanh của NH_4Cl chứa nước bão hòa. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc (x 3) và pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa, và sau đó được sấy khô trên Na_2SO_4 khan. Chất nổi bề mặt được gạn từ chất làm khô, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Chất tách thô được tinh sạch bằng sắc ký nhanh cột sử dụng hệ thống tinh sạch tự động ISCO®, giải hấp với gradien 0-20%

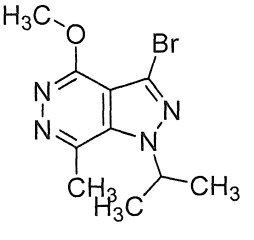
EtOAc trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được gom và được kết hợp, được cô trên thiết bị bay hơi quay ở 35°C, và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng nhạt (300 mg, 67%).

BƯỚC 2: 1-metyl-3-(triflometyl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

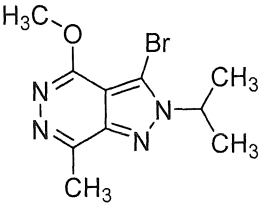
Bổ sung nhỏ giọt hydrazin hydrat (174 µL, 3,60 mmol) vào bình thót cổ đã được nạp etyl 5-formyl-1-metyl-3-(triflometyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (300 mg, 1,20 mmol) trong EtOH/HOAc (10:1 v/v, 4,00 mL) ở nhiệt độ phòng cùng với khuấy. Bình thót cổ được bịt kín, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 20,5 giờ trước khi làm mát đến nhiệt độ phòng. Kết tủa màu trắng thu được được gom bằng cách lọc chân không qua phễu thủy tinh frit để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn kết tinh màu trắng (196 mg, 75%).

ĐIỀU CHẾ 34: 1-isopropyl-3,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

BƯỚC 1: 3-bromo-1-isopropyl-4-metoxy-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin và 3-bromo-2-isopropyl-4-metoxy-7-metyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin

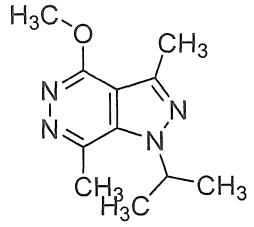


và



Bổ sung 2-iodopropan (2,79 g, 16,44 mmol, 1,64 mL) và K_2CO_3 (1,70 g, 12,33 mmol) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-metoxy-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (1,00 g, 4,11 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 3 giờ và sau đó được lọc và được rửa bằng EtOAc (20 mL). Sản phẩm lọc được làm bay hơi ở áp suất giảm để tạo ra phần cặn, được tinh sạch bằng sắc ký cột (SiO_2) giải hấp với ete dầu mỏ/EtOAc (5:1 đến 1:1) để tạo ra hỗn hợp gồm hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (220 mg).

BƯỚC 2: 1-isopropyl-4-metoxy-3,7-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin

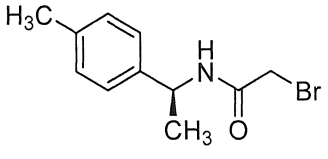


Bổ sung axit metylboronic (314,9 mg, 5,26 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (286,4 mg, 350,71 μmol) và Cs_2CO_3 (3,43 g, 10,53 mmol) vào dung dịch chứa 3-bromo-1-isopropyl-4-metoxy-7-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin và 3-bromo-2-isopropyl-4-metoxy-7-metyl-2*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (1 g) trong toluen (6 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp được khử khí và được sục N_2 (3x) và sau đó được khuấy ở 100°C trong 16 giờ trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (10 mL x 3). Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô ở áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 12 g SepaFlash®) giải hấp với gradien 0-45% EtOAc trong ete dầu mỏ. Sản phẩm thô được nghiền bằng ACN/DMSO (20:1, 10 mL) trong bể đá khô/axeton và sau đó được lọc ở nhiệt độ cận môi trường. Bã lọc được sấy khô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (250 mg).

BƯỚC 3: 1-isopropyl-3,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on

Bổ sung HCl (4 M, 10,00 mL) vào dung dịch chứa 1-isopropyl-4-metoxy-3,7-dimetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin (250 mg, 1,13 mmol) trong dioxan (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 16 giờ và sau đó được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu xám (172 mg, 72%).

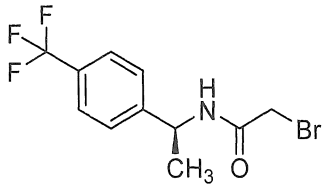
ĐIỀU CHẾ 35: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Bổ sung nhỏ giọt 2-bromoaxetyl bromua (9,66 mL, 111 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin (16,32 mL, 111 mmol) và Et_3N (15,46 mL, 111 mmol) trong DCM (185 mL) ở -10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối biển, sấy khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Sản phẩm thô được phân tán trong hexan (200 mL), và huyền phù đặc thu được được khuấy trong 30 phút và được lọc để tạo ra hợp

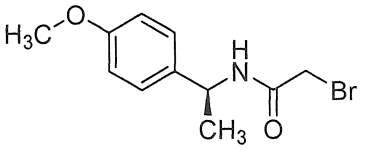
chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (26,97 g, 95%).

ĐIỀU CHẾ 36: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



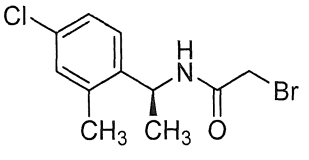
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng (*S*)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etanamin (21,00 g, 111 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (30,4 g, 88%).

ĐIỀU CHẾ 37: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



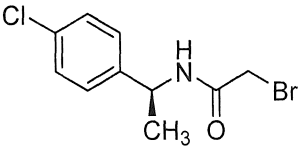
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng (*S*)-1-(4-metoxyphenyl)etanamin (48,8 mL, 331 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng đục (84,7 g, 94%).

ĐIỀU CHẾ 38: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-clo-2-metylphenyl)etyl)axetamit



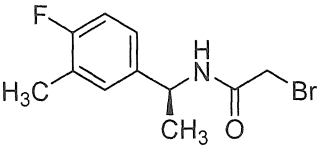
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng (*S*)-1-(4-clo-2-metylphenyl)etan-1-amin (700 mg, 4,13 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (670 mg, 56%).

ĐIỀU CHẾ 39: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)axetamit



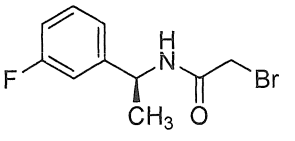
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng (*S*)-1-(4-clophenyl)etan-1-amin (5,68 mL, 40,5 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng đục (10,1 g, 90%).

ĐIỀU CHẾ 40: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-flo-3-metylphenyl)etyl)axetamit



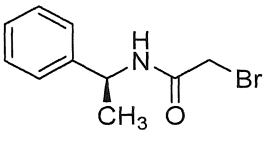
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng (*S*)-1-(4-flo-3-metylphenyl)etanamin (700 mg, 4,57 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g, 88%).

ĐIỀU CHẾ 41: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)axetamit



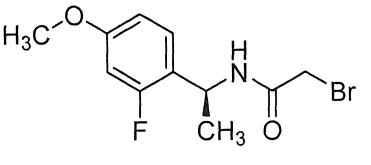
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng (*S*)-1-(3-flophenyl)etanamin (700 mg, 5,03 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu hồng (1,1 g, 86%).

ĐIỀU CHẾ 42: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-phenyletyl)axetamit



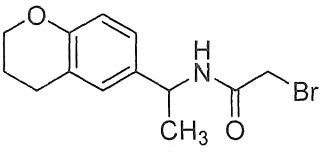
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng (*S*)-1-phenyletan-1-amin (5,32 mL, 41,3 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (8,8 g, 88%).

ĐIỀU CHẾ 43: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



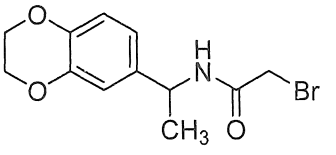
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng (*S*)-1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etanamin (6,338 g, 37,5 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (7,5 g, 69%).

ĐIỀU CHẾ 44: 2-bromo-*N*-(1-(croman-6-yl)etyl)axetamit



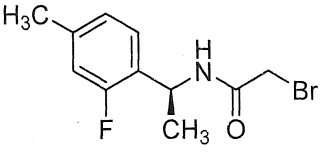
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng 1-(croman-6-yl)etan-1-amin (700 mg, 3,95 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng dầu màu nâu (829 mg, 70%).

ĐIỀU CHẾ 45: 2-bromo-*N*-(1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)axetamit



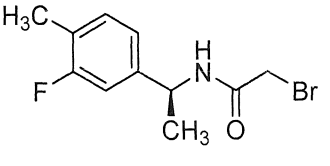
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 35, sử dụng 1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etan-1-amin (600 mg, 3,35 mmol) thay cho (*S*)-1-(*p*-tolyl)etanamin. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (590 mg, 59%).

ĐIỀU CHẾ 46: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



Bổ sung nhỏ giọt 2-bromoaxetyl bromua (4,58 mL, 52,7 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl (10 g, 52,7 mmol) và Et_3N (14,70 mL, 105 mmol) trong DCM (88 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối biển, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô. Sản phẩm thô được làm sệt trong hexan (200 mL), được khuấy trong 3 giờ và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (12,37 g, 86%).

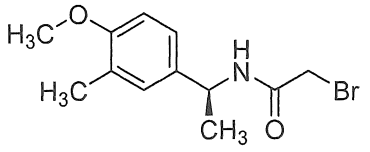
ĐIỀU CHẾ 47: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(3-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl (4 g, 21,09 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-

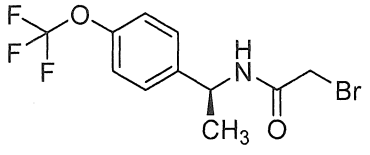
metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (5,14 g, 89%).

ĐIỀU CHẾ 48: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxy-3-metylphenyl)etyl)axetamit



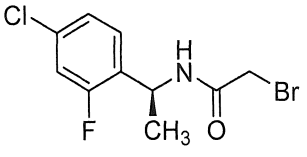
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(4-metoxy-3-metylphenyl)etanamin, HCl (700 mg, 3,47 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu nâu (260 mg, 26%).

ĐIỀU CHẾ 49: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



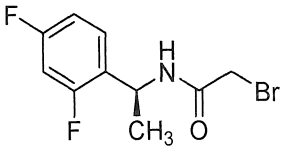
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(4-(triflometoxy)phenyl)etan-1-amin, HCl (5 g, 20,69 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (4,87 g, 72%).

ĐIỀU CHẾ 50: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-clo-2-flophenyl)etyl)axetamit



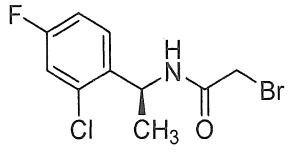
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(4-clo-2-flophenyl)etanamin, HCl (700 mg, 3,33 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (660 mg, 67%).

ĐIỀU CHẾ 51: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,4-diflophenyl)etyl)axetamit



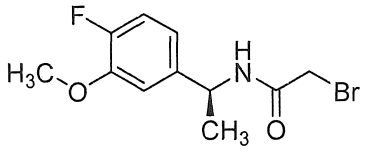
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(2,4-diflophenyl)etanamin, HCl (700 mg, 3,62 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (439 mg, 44%).

ĐIỀU CHẾ 52: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)axetamit



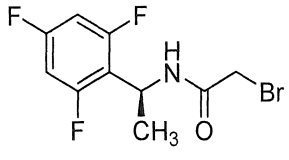
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(2-clo-4-flophenyl)etanamin, HCl (723 mg, 3,44 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (424 mg, 42%).

ĐIỀU CHẾ 53: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)axetamit



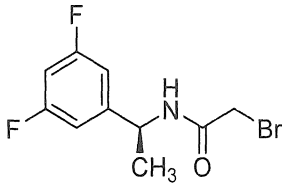
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etanamin, HCl (1 g, 4,86 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (639 mg, 45%).

ĐIỀU CHẾ 54: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,4,6-triflophenyl)etyl)axetamit



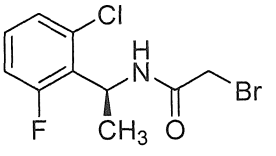
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(2,4,6-triflophenyl)etanamin, HCl (700 mg, 3,31 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng dầu màu cam (596 mg, 61%).

ĐIỀU CHẾ 55: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit



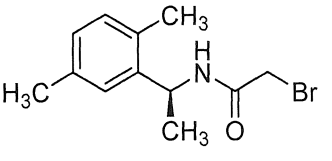
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(3,5-diflophenyl)etanamin, HCl (700 mg, 3,62 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (594 mg, 59%).

ĐIỀU CHẾ 56: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-clo-6-flophenyl)etyl)axetamit



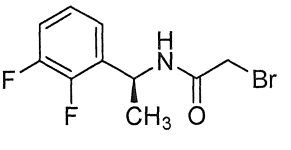
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(2-clo-6-flophenyl)etanamin, HCl (700 mg, 3,33 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng dầu không màu (800 mg, 82%).

ĐIỀU CHẾ 57: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,5-dimetylphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(2,5-dimetylphenyl)etanamin, HCl (700 mg, 3,77 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu nâu (620 mg, 61%).

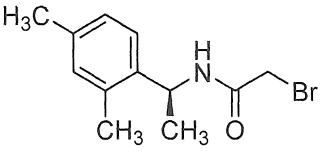
ĐIỀU CHẾ 58: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,3-diflophenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(2,3-diflophenyl)etanamin, HCl (700 mg, 3,62 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng

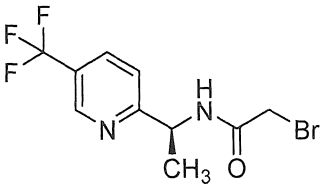
(595 mg, 59%).

ĐIỀU CHẾ 59: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)axetamit



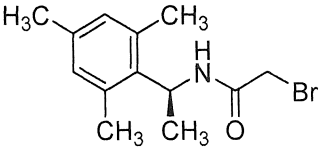
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(2,4-dimetylphenyl)etan-1-amin hydroclorua (1 g, 5,39 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (500 mg, 34%).

ĐIỀU CHẾ 60: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit



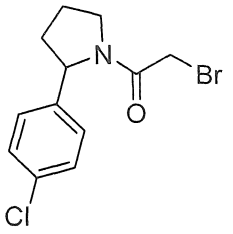
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như ĐIỀU CHẾ 46, sử dụng (*S*)-1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etanamin, HCl (500 mg, 2,206 mmol) thay cho (*S*)-1-(2-flo-4-metylphenyl)etan-1-amin, HCl. Hợp chất tiêu đề thu được dưới dạng dầu màu xanh lục (412 mg, 60%).

ĐIỀU CHẾ 61: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-mesityletyl)axetamit



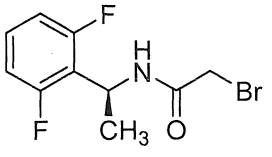
Bổ sung nhỏ giọt 2-bromoaxetyl bromua (0,130 mL, 1,502 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-1-mesityletan-1-amin, HCl (0,300 g, 1,502 mmol) và Et_3N (0,419 mL, 3,00 mmol) trong DCM khan (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ và sau đó được dừng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa và được để ấm đến 20°C. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (45 mL), được rửa bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (50 mL) và nước muối biển, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô trong chân không. Chất thô thu được được tinh sạch bằng sắc ký (cột silica gel 40 g) giải hấp với 0 đến 50% EtOAc trong heptan, để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (268 mg, 63%).

ĐIỀU CHẾ 62: 2-bromo-1-(2-(4-clophenyl)pyrolidin-1-yl)etan-1-on

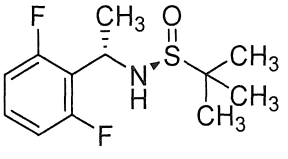


Bổ sung nhỏ giọt 2-bromoaxetyl bromua (0,813 mL, 9,36 mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-clophenyl)pyrolidin (1,7 g, 9,36 mmol) và Et_3N (1,304 mL, 9,36 mmol) trong DCM (15,60 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối biển, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Chất thô thu được được hòa tan trong DCM và được tinh sạch bằng hệ thống tinh sạch tự động ISCO®, giải hấp với 0 đến 20% MeOH trong DCM. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, và dung môi bị loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay ở 35°C. Sản phẩm được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu không màu (2,62 g, 93%).

ĐIỀU CHẾ 63: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,6-diflophenyl)etyl)axetamit



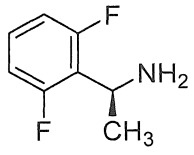
BƯỚC 1: (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Bổ sung 1-(2,6-diflophenyl)etanon (10,27 g, 65,8 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (6,64 g, 54,8 mmol), tetraetoxytitani (25,00 g, 110 mmol) và THF (110 mL) ở RT. Dung dịch được khuấy ở 75°C qua đêm và được để lạnh đến RT. Dung dịch được làm lạnh đến -45°C trong bể đá khô/ACN/axeton, được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù chứa natri tetrahydroborat (8,29 g, 219 mmol) và THF (60 mL) ở -45°C, và được làm ấm đến RT trong vài giờ. Sau khi khuấy ở RT trong 48 giờ, dung dịch được làm lạnh đến 0°C trong bể đá và MeOH (20 mL) được bổ sung nhỏ giọt cho đến khi sự bay hơi khí dừng lại. Dung dịch được để ấm đến RT và NaCl chứa nước bão

hòa (khoảng 100 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được lọc và được rửa bằng EtOAc. Sản phẩm lọc được pha loãng bằng nước muối biển và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Các phần hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không. Chất thô thu được được hòa tan trong DCM và được tinh sạch bằng hệ thống tinh sạch tự động ISCO®, giải hấp với 0 đến 70% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, và dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay ở 35°C. Sản phẩm được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu trong (7,45 g, 52%).

BƯỚC 2: (*S*)-1-(2,6-diflophenyl)etan-1-amin

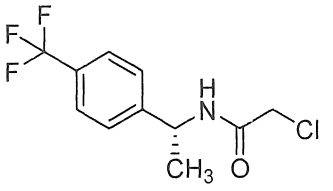


Bổ sung HCl 4 M trong dioxan (1,397 mL, 5,59 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-*N*-((S)-1-(2,6-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (365 mg, 1,397 mmol) trong metanol (2,793 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ và sau đó được cô trong chân không để tạo ra muối HCL của hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (271 mg, 1,3996 mmol). Chất rắn được hòa tan trong THF (6 mL) và Et_3N (0,2 mL, 1,4 mmol) được bổ sung. Kết tủa màu trắng thu được được lọc và sản phẩm lọc được cô để tạo ra bazơ tự do của hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (108 mg, 49%).

BƯỚC 3: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,6-diflophenyl)etyl)axetamit

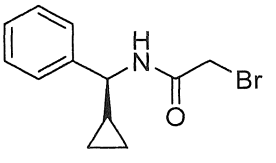
Bổ sung nhỏ giọt 2-bromoaxetyl bromua (2,220 mL, 25,5 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-1-(2,6-diflophenyl)etan-1-amin (4,005 g, 25,5 mmol) và Et_3N (3,55 mL, 25,5 mmol) trong DCM (42,5 mL) ở -10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -10°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối biển, được sấy khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Chất thô thu được được hòa tan trong DCM và được tinh sạch bằng hệ thống tinh sạch tự động ISCO®, giải hấp với 0 đến 100% EtOAc trong heptan. Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, và dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi quay ở 35°C. Sản phẩm được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu cam (3,204 g, 45,2%).

ĐIỀU CHẾ 64: (*R*)-2-clo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



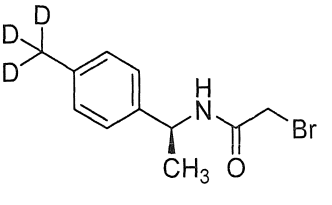
Bổ sung 2-cloaxetyl clorua (0,841 mL, 10,57 mmol) vào bình thót cổ đáy tròn 100 mL đã được nạp (*R*)-1-(4-(triflometyl)phenyl)etan-1-amin (2,0 g, 10,57 mmol), Et_3N (1,474 mL, 10,57 mmol) và ACN (20 mL) ở nhiệt độ thấp hơn 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 đến 5°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước (40 mL) và được chiết bằng DCM (2 x). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô. Chất rắn thu được được tạo sệt trong heptan (20 mL) ở nhiệt độ phòng và được lọc. Bã lọc được rửa bằng heptan (5 mL x 2) và được sấy khô ở áp suất giảm ở nhiệt độ phòng để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (2,51 g, 89%).

ĐIỀU CHẾ 65: (*S*)-2-bromo-*N*-(xyclopropyl(phenyl)metyl)axetamit

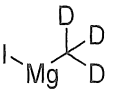


Bổ sung nhỏ giọt 2-bromoaxetyl bromua (0,462 mL, 5,30 mmol) qua xylanh vào dung dịch chứa (*S*)-xyclopropyl(phenyl)metanamin hydroclorua (0,9743 g, 5,30 mmol) và Et_3N (1,479 mL, 10,61 mmol) trong DCM (20,4 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được dừng bằng nước (20 mL). Hệ hai pha được chuyển đến phễu tách và hai lớp được tách. Pha chứa nước được chiết bằng DCM (20 mL và sau đó 10 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (15 mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (1,3686 g, 96%).

ĐIỀU CHẾ 66: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit

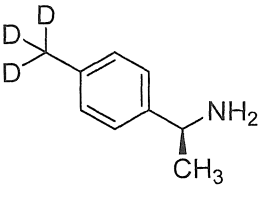


BƯỚC 1: (metyl-d_3) magiê iodiua



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa iodometan-d_3 (15 g, 103,48 mmol, 6,44 mL) trong Et_2O (75 mL) vào huyền phù chứa Mg (3,27 g, 134,52 mmol) và I_2 (131,32 mg, 517,39 µmol, 104,22 µL) trong Et_2O (25 mL) ở 15°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 2 giờ để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dung dịch 0,97 M trong Et_2O (100 mL).

BƯỚC 2: (*S*)-1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etan-1-amin

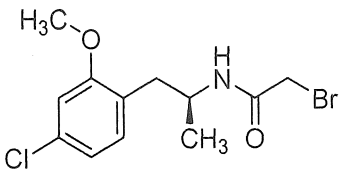


Bổ sung nhỏ giọt (metyl-d_3) magiê iodiua (0,97 M, 100 mL, 4,31 eq) vào dung dịch chứa (*S*)-1-(4-bromophenyl)etan-1-amin (4,5 g, 22,49 mmol, 3,24 mL) và $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3,67 g, 4,50 mmol) trong THF (100 mL) trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 15 giờ và sau đó được dừng bằng HCl (0,5 M, 300 mL) và được chiết bằng EtOAc (300 mL x 2). Lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp chứa nước được điều chỉnh đến pH=9 bằng Na_2CO_3 và được chiết bằng DCM/MeOH (300 mL x 3, 10:1). Pha hữu cơ kết hợp được sấy khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng dầu màu vàng (2,5 g, 80%).

BƯỚC 3: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit

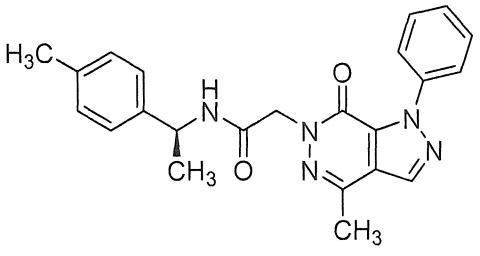
Bổ sung nhỏ giọt 2-bromoaxetyl bromua (4,38 g, 21,70 mmol, 1,89 mL, 1,2 eq) vào dung dịch chứa (*S*)-1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etan-1-amin (2,5 g, 18,09 mmol) và Et_3N (5,49 g, 54,26 mmol, 7,55 mL) trong DCM (50 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ và sau đó được rửa bằng HCl (1,5 M, 50 mL) và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO® cột 40 g SepaFlash®) giải hấp với gradien 0-20% EtOAc trong ete dầu mỏ để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (2,11 g, 57%).

ĐIỀU CHẾ 67: (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-yl)axetamit



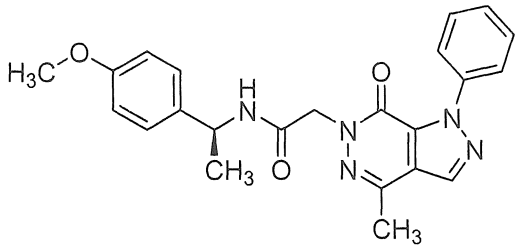
Bổ sung nhỏ giọt 2-bromoaxetyl bromua (147 µL, 1,694 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-1-(4-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-amin hydroclorua (400 mg, 1,694 mmol) và Et_3N (472 µL, 3,39 mmol) trong DCM (2,823 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối biển, được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô. Sản phẩm thô được làm sệt trong heptan (20 mL), được khuấy trong 60 giờ và sau đó được lọc để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (349 mg, 64%).

VÍ DỤ 1: (*S*)-2-(4-metyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



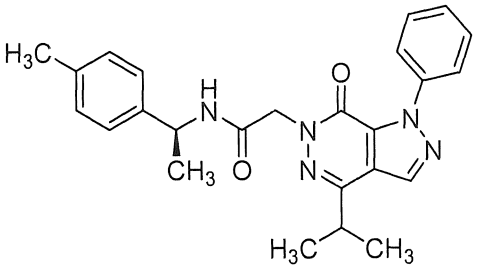
Bổ sung 4-metyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on (29,1 mg, 0,129 mmol) và K_2CO_3 (32,4 mg, 0,234 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit (30 mg, 0,117 mmol) trong DMF (586 µL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ và sau đó được rót vào DMF, được lọc qua bộ lọc 0,45 µm PTFE ưa nước (Millipore® Millex-LCR) và được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phương pháp A). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được ngưng trong thiết bị bay hơi quay ở 45°C, và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (12,5 mg, 27%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 4,73 (s, 2 H), 4,87 (quin, *J*=7,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 3 H), 7,64 - 7,69 (m, 2 H), 8,45 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,48 - 8,51 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 402,2.

VÍ DỤ 2: (*S*)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)-2-(4-metyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



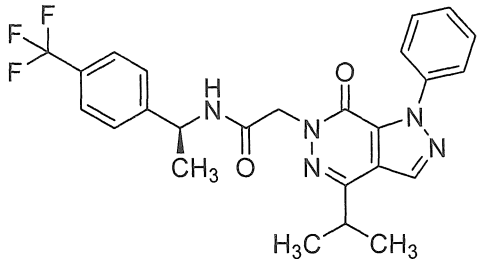
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 1, sử dụng 4-metyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (28 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 - 1,36 (m, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 3,69 - 3,75 (m, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 4,86 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 6,81 - 6,88 (m, 2 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,45 - 7,57 (m, 3 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 8,43 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,46 - 8,50 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 418,2.

VÍ DỤ 3: (*S*)-2-(4-isopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



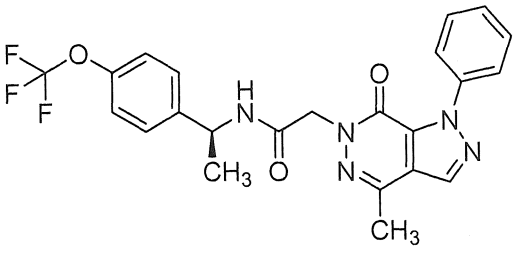
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 1, sử dụng 4-isopropyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (37 mg, 55%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 - 1,37 (m, 10 H), 2,24 - 2,29 (m, 3 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 4,71 - 4,76 (m, 2 H), 4,89 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,46 - 7,57 (m, 3 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H), 8,42 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 430,3.

VÍ DỤ 4: (*S*)-2-(4-isopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



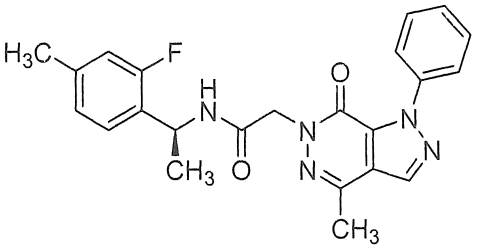
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 1, sử dụng 4-isopropyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (51 mg, 81%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (dd, *J*=6,8, 4,9 Hz, 6 H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,98 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 5 H), 7,63 - 7,67 (m, 4 H), 8,59 - 8,65 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 484,2.

VÍ DỤ 5: (*S*)-2-(4-metyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



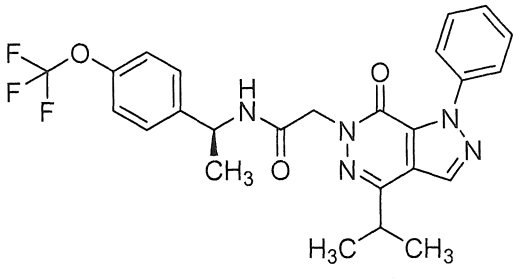
Bổ sung (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit (40,1 mg, 0,111 mmol) và K_2CO_3 (18,33 mg, 0,133 mmol) vào lọ chứa 4-metyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on (30 mg, 0,133 mmol) trong DMF (553 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 60°C. Sau khi làm nguội, HCl 1 M được bổ sung (200 mL). Kết tủa thu được được lọc và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (28,4 mg, 55%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,49 (d, *J*=7,32 Hz, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,88 (s, 2 H), 5,07 (q, *J*=7,00 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,42 - 7,57 (m, 6 H), 7,66 - 7,72 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 472,3.

VÍ DỤ 6: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-metyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



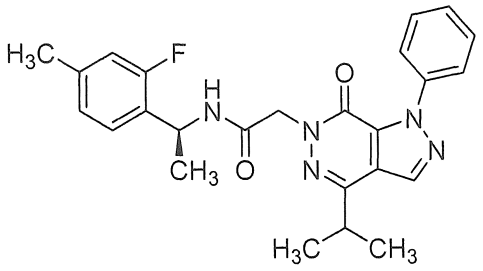
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 5, sử dụng 4-metyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (36 mg, 79%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,46 (d, *J*=7,08 Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,86 - 4,88 (m, 2 H), 5,23 (d, *J*=7,08 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J*=12,20 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 3 H), 7,66 - 7,70 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,3.

VÍ DỤ 7: (*S*)-2-(4-isopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



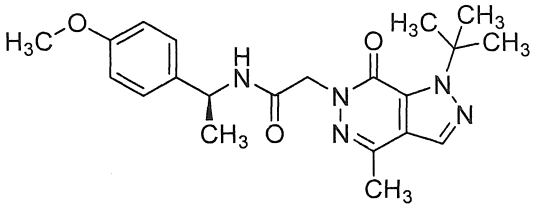
Cho 4-isopropyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on (0,025 g, 0,096 mmol), (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit (0,03 g, 0,092 mmol) và K_2CO_3 (0,036 g, 0,263 mmol) trong DMF (0,438 mL) vào lọ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở RT và sau đó thêm HCl 1 N (1 mL) và metanol (1 mL). Chất thô được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (9,0 mg, 21%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,40 (dd, *J*=7,08, 4,15 Hz, 6 H), 1,47 (d, *J*=7,32 Hz, 3 H), 3,27 (spt, *J*=6,92 Hz, 1 H), 4,82 - 4,96 (m, 2 H), 5,14 (quin, *J*=7,08 Hz, 1 H), 6,33 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J*=7,81 Hz, 2 H), 7,29 - 7,33 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 3 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 500,3.

VÍ DỤ 8: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-isopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



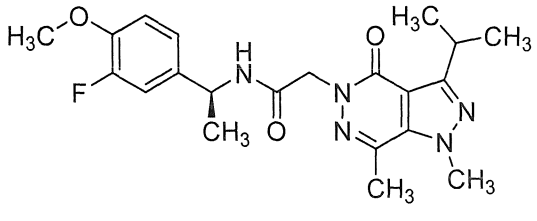
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 7, sử dụng 4-isopropyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (9 mg, 20%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (dd, *J*=6,83, 2,93 Hz, 6 H), 1,46 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,27 (spt, *J*=6,92 Hz, 1 H), 4,73 - 4,98 (m, 2 H), 5,23 (quin, *J*=7,32 Hz, 1 H), 6,51 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H), 6,77 - 6,92 (m, 2 H), 7,12 (t, *J*=7,81 Hz, 1 H), 7,43 - 7,56 (m, 3 H), 7,66 - 7,71 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 448,4.

VÍ DỤ 9: (*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



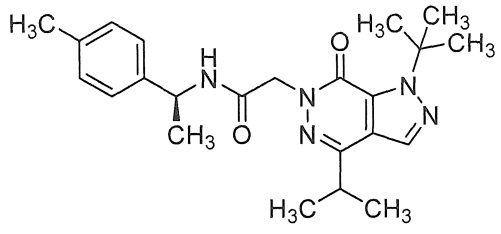
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 7, sử dụng 1-(*tert*-butyl)-4-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 45%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,81 (s, 9 H), 2,50 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,80 - 4,92 (m, 2 H), 5,09 (quin, *J*=7,20 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H), 6,74 - 6,86 (m, 2 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 398,3.

VÍ DỤ 10: (S)-N-(1-(3-flo-4-metoxyphenyl)etyl)-2-(3-isopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-5(4H)-yl)axetamit



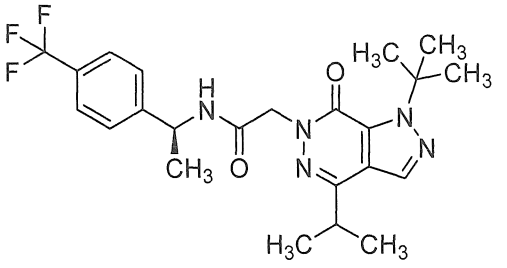
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 7, sử dụng 3-isopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (11 mg, 30%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,38 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H) 1,43 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,57 (quin, *J*=6,96 Hz, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 4,17 (s, 3 H) 4,73 - 4,89 (m, 2 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 6,68 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H) 6,86 (t, *J*=8,79 Hz, 1 H) 6,94 - 7,03 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 416,3.

VÍ DỤ 11: (*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-isopropyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



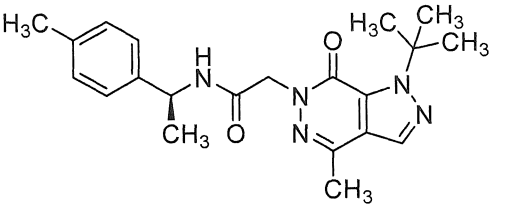
Bổ sung 1-(*tert*-butyl)-4-isopropyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on (36,6 mg, 0,156 mmol) và K_2CO_3 (43,2 mg, 0,312 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit (40 mg, 0,156 mmol) trong DMF (781 µL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 18 giờ và sau đó được pha loãng trong DMF, được lọc qua bộ lọc 0,45 µm PTFE ưa nước (Millipore® Millex-LCR) và được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phương pháp A). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô trong thiết bị bay hơi quay ở 45°C, và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (48,4 mg, 76%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (dd, *J*=6,8, 3,4 Hz, 6 H), 1,36 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,75 (s, 9 H), 2,27 (s, 3 H), 3,16 - 3,25 (m, 1 H), 4,71 - 4,80 (m, 2 H), 4,90 (quin, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,49 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 410,3.

VÍ DỤ 12: (*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-isopropyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



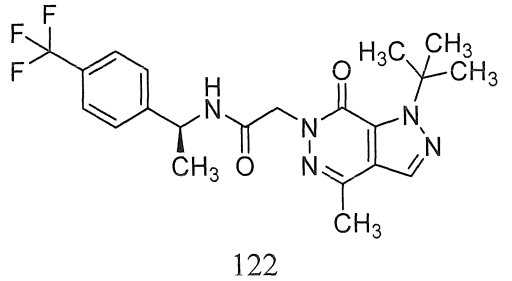
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-(*tert*-butyl)-4-isopropyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (48 mg, 81%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (dd, *J*=6,8, 5,4 Hz, 6 H), 1,40 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 3,16 - 3,25 (m, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,99 (quin, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 464,3.

VÍ DỤ 13: (*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



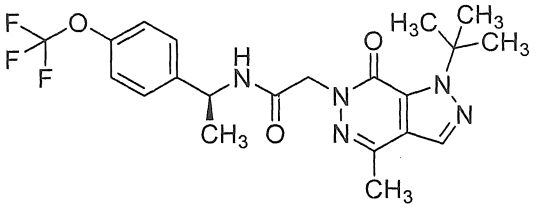
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-(*tert*-butyl)-4-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (23 mg, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 2,27 (s, 3 H), 2,42 - 2,45 (m, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 4,89 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 8,10 - 8,14 (m, 1 H), 8,49 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,3.

VÍ DỤ 14: (*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



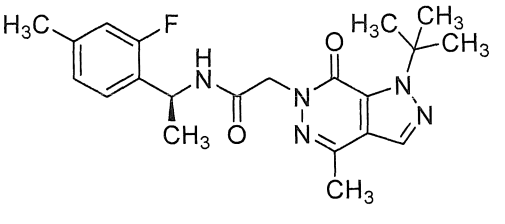
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-(*tert*-butyl)-4-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (19 mg, 45%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 2,44 (s, 3 H), 4,73 - 4,83 (m, 2 H), 4,99 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,66 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,2.

VÍ DỤ 15: (*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-(*tert*-butyl)-4-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (22 mg, 50%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 2,44 (s, 3 H), 4,71 - 4,82 (m, 2 H), 4,95 (quin, *J*=7,1 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 8,12 (s, 1 H), 8,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 452,2.

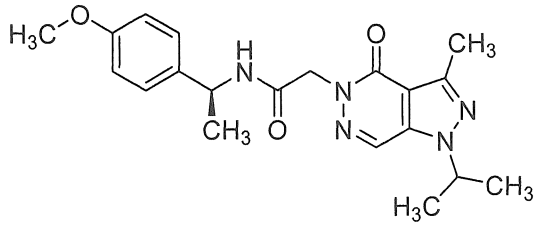
VÍ DỤ 16: (*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-(*tert*-butyl)-4-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 54%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,74 (s, 9 H), 2,28 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,76 (s, 2 H), 5,09 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 6,93 - 7,00 (m, 2 H), 7,32 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,11 - 8,14 (m, 1 H), 8,60 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$

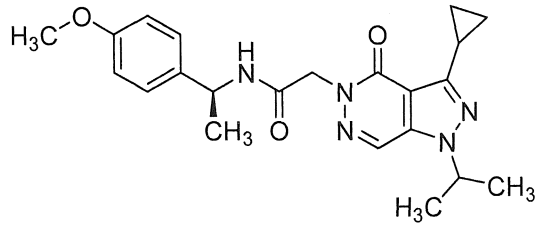
400,3.

VÍ DỤ 17: (*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



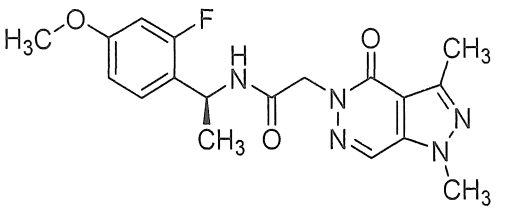
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-isopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (16 mg, 56%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,45 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H), 2,48 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,65 - 4,76 (m, 2 H), 4,86 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 6,85 - 6,90 (m, 2 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 8,46 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,2.

VÍ DỤ 18: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



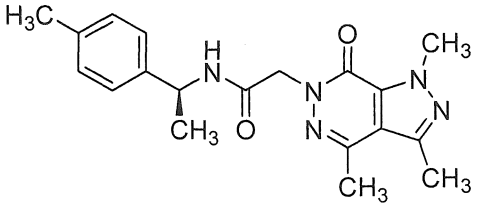
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 3-xyclopropyl-1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (16 mg, 54%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,01 (m, 4 H), 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,42 (d, *J*=6,3 Hz, 6 H), 2,39 - 2,45 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 4,65 - 4,77 (m, 2 H), 4,83 - 4,96 (m, 2 H), 6,85 - 6,89 (m, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 2 H), 8,46 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 8,53 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 410,2.

VÍ DỤ 19: (*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



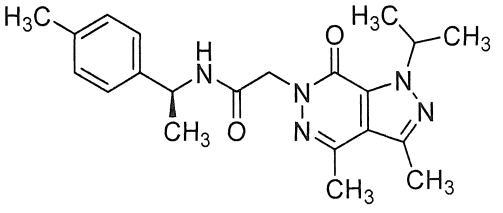
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (14 mg, 44%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,67 - 4,76 (m, 2 H), 5,06 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 6,74 - 6,80 (m, 2 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,55 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 374,2.

VÍ DỤ 20: (*S*)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)-2-(1,3,4-trimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1,3,4-trimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (9 mg, 45%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 4,15 (s, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 4,86 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 2 H), 7,17 - 7,21 (m, 2 H), 8,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,1.

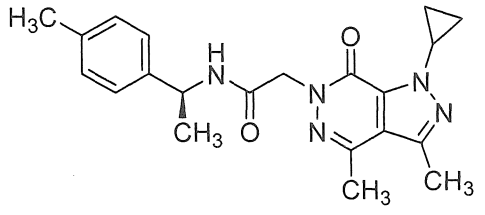
VÍ DỤ 21: (*S*)-2-(1-isopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-isopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (16 mg, 73%).

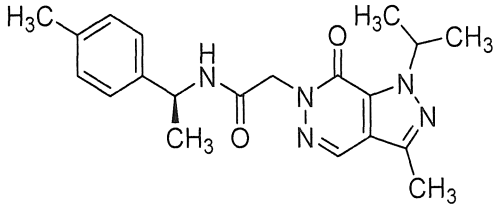
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,33 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,41 (d, *J*=6,8 Hz, 6 H), 2,25 (s, 3 H), 2,43 - 2,45 (m, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 4,68 (s, 2 H), 4,86 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 5,50 - 5,58 (m, 1 H), 7,11 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,1.

VÍ DỤ 22: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (17 mg, 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,06 (m, 2 H), 1,12 - 1,18 (m, 2 H), 1,33 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 4,56 (tt, *J*=7,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,87 (quin, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 2 H), 7,19 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,48 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,1.

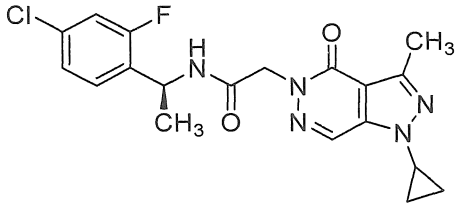
VÍ DỤ 23: (*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-isopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (15 mg, 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,43 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H), 2,25 (s, 3 H), 2,44 - 2,45 (m, 3 H), 4,74 (d, *J*=0,98 Hz, 2 H), 4,87 (t, *J*=7,20 Hz, 1 H), 5,49 (quin, *J*=6,83 Hz, 1 H), 7,08 - 7,13 (m, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,51 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,1.

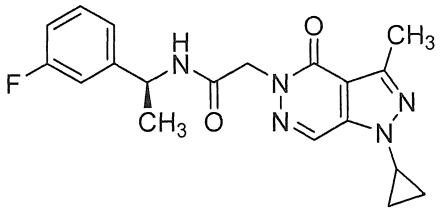
VÍ DỤ 24: (*S*)-*N*-(1-(4-clo-2-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-

dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



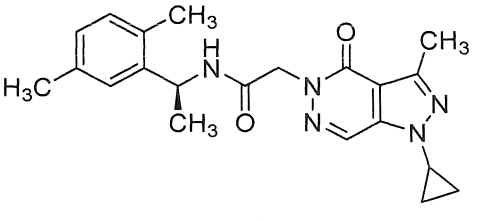
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-clo-2-flophenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (17 mg, 83%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 - 1,13 (m, 4 H), 1,34 (d, *J*=7,08 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,83 - 3,88 (m, 1 H), 4,69 - 4,78 (m, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 1 H), 7,28 (dd, *J*=8,42, 2,07 Hz, 1 H), 7,37 (dd, *J*=10,25, 1,95 Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,69 (d, *J*=7,57 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 404,0.

VÍ DỤ 25: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)axetamit



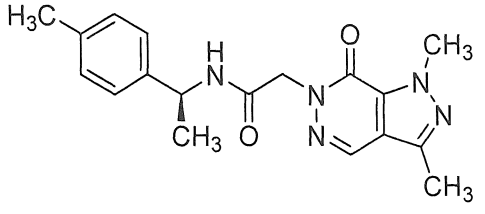
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (18 mg, 85%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,13 (m, 4 H), 1,35 (d, *J*=7,08 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,83 - 3,89 (m, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,92 (t, *J*=7,32 Hz, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 1 H), 7,12 - 7,17 (m, 2 H), 7,35 (td, *J*=8,05, 6,35 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,58 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 370,0.

VÍ DỤ 26: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,5-dimetylphenyl)etyl)axetamit



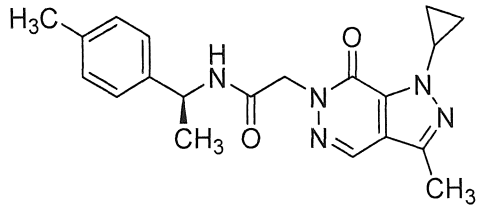
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,5-dimetylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (14 mg, 66%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 - 1,12 (m, 4 H), 1,32 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,16 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,85 (tt, *J*=7,20, 3,66 Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,82 (t, *J*=7,32 Hz, 1 H), 6,98 - 7,02 (m, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 2 H), 8,44 - 8,50 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,1.

VÍ DỤ 27: (*S*)-2-(1,3-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1,3-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,42 - 2,45 (m, 3 H), 4,17 (s, 3 H), 4,73 (d, *J*=2,2 Hz, 2 H), 4,86 (t, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,50 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,0.

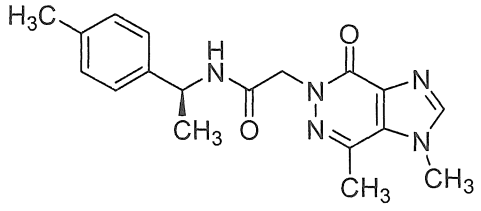
VÍ DỤ 28: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (13 mg, 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 - 1,08 (m, 2 H), 1,14 - 1,19 (m, 2 H), 1,33 (d, *J*=7,08 Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 4,52 (tt, *J*=7,47, 3,87 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J*=1,71 Hz, 2 H), 4,87 (t, *J*=7,20 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J*=8,05 Hz, 2 H),

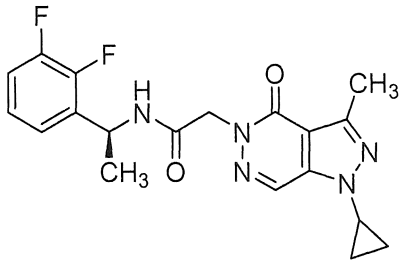
8,31 (s, 1 H), 8,51 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,1.

VÍ DỤ 29: (*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



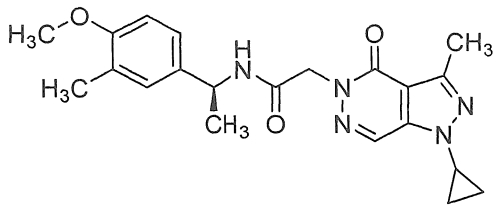
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (5 mg, 26%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (d, *J*=7,08 Hz, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,66 - 4,75 (m, 2 H), 4,86 (t, *J*=7,44 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 7,18 - 7,21 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,46 (d, *J*=8,05 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,1.

VÍ DỤ 30: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,3-diflophenyl)etyl)axetamit



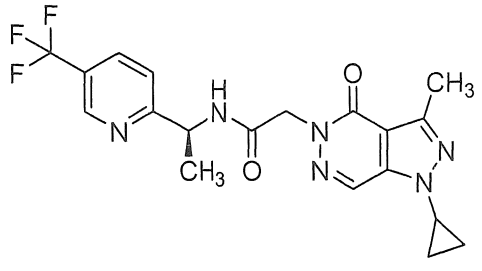
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,3-diflophenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (16 mg, 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 - 1,13 (m, 4 H), 1,37 (d, *J*=7,08 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,85 (tt, *J*=7,23, 3,75 Hz, 1 H), 4,69 - 4,79 (m, 2 H), 5,12 (t, *J*=7,08 Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 - 7,34 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,72 (d, *J*=7,57 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 388,0.

VÍ DỤ 31: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxy-3-metylphenyl)etyl)axetamit



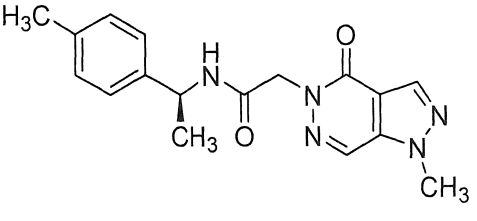
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxy-3-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 57%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 396,0.

VÍ DỤ 32: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 11, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 28%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,13 (m, 4 H), 1,41 (d, *J*=7,08 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,82 - 3,88 (m, 1 H), 4,73 - 4,82 (m, 2 H), 5,00 (t, *J*=7,44 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H), 8,19 (dd, *J*=8,30, 2,44 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J*=0,73 Hz, 1 H), 8,76 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H), 8,88 - 8,91 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 421,0.

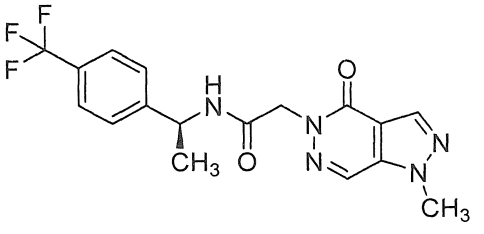
VÍ DỤ 33: (*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Bổ sung 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (14 mg, 0,093 mmol) và K_2CO_3 (25,8 mg, 0,186 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit (23,88 mg, 0,093 mmol) trong DMF (466 µL). Hỗn hợp phản ứng

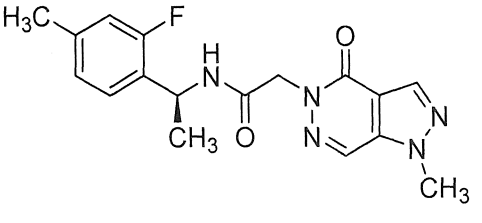
được khuấy ở RT trong 18 giờ và sau đó được pha loãng trong DMF, được lọc qua bộ lọc 0,45 µm PTFE ưa nước (Millipore® Millex-LCR) và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô trong thiết bị bay hơi quay ở 45°C, và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (9,2 mg, 30%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (d, J=7,3 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,71 - 4,81 (m, 2 H), 4,88 (quin, J=7,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,19 - 7,23 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,50 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 326,3.

VÍ DỤ 34: (*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 33, sử dụng 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (13 mg, 37%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 4,11 (s, 3 H), 4,75 - 4,85 (m, 2 H), 4,98 (quin, J=7,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,69 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 8,22 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,69 (d, J=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,1.

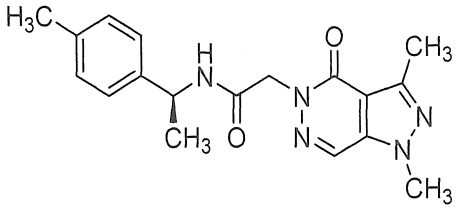
VÍ DỤ 35: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 33, sử dụng 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 37%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,10 (s, 3 H),

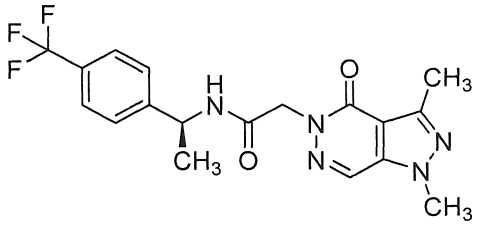
4,73 - 4,83 (m, 2 H), 5,09 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 6,94 - 7,03 (m, 2 H), 7,29 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H), 8,57 - 8,63 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 344,2.

VÍ DỤ 36: (*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



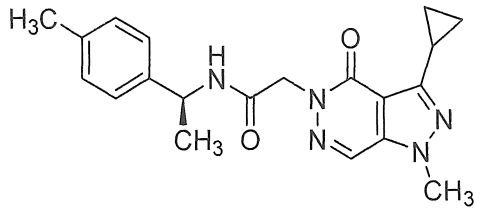
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 33, sử dụng 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (11 mg, 47%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,35 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,67 - 4,77 (m, 2 H), 4,88 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,21 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 8,46 - 8,51 (m, 2 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,2.

VÍ DỤ 37: (*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



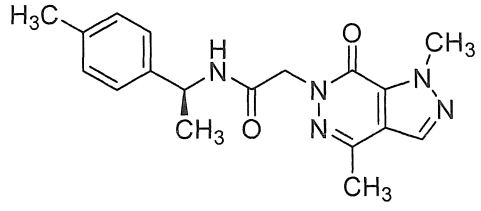
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 33, sử dụng 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (9 mg, 36%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 4,70 - 4,82 (m, 2 H), 4,98 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 7,70 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,47 - 8,51 (m, 1 H), 8,68 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,2.

VÍ DỤ 38: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



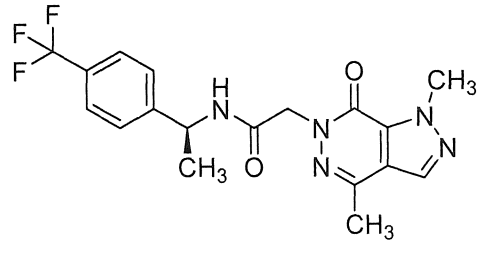
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 33, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (8 mg, 37%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,2.

VÍ DỤ 39: (*S*)-2-(1,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 33, sử dụng 1,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (7 mg, 44%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 2,26 - 2,29 (m, 3 H), 2,42 - 2,44 (m, 3 H), 4,26 (s, 3 H), 4,63 - 4,77 (m, 2 H), 4,88 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,49 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,1.

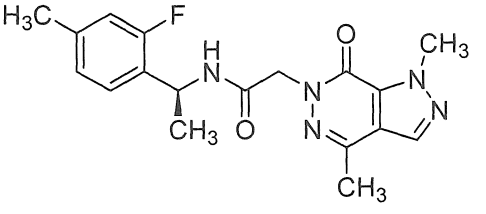
VÍ DỤ 40: (*S*)-2-(1,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 33, sử dụng 1,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (8 mg, 39%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H),

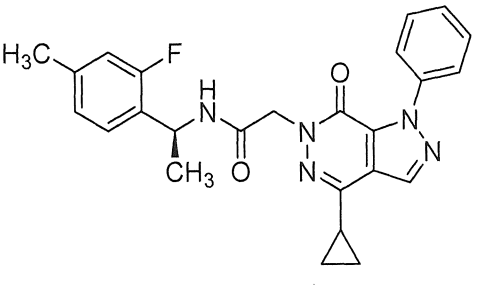
4,26 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 4,99 (quin, *J*=7,1 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 7,70 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 8,65 - 8,70 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,1.

VÍ DỤ 41: (*S*)-2-(1,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 33, sử dụng 1,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (6 mg, 37%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (d, *J*=7,3 Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,41 - 2,43 (m, 3 H), 4,26 (s, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 5,09 (quin, *J*=7,2 Hz, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 2 H), 7,29 (t, *J*=8,1 Hz, 1 H), 8,14 - 8,17 (m, 1 H), 8,57 - 8,62 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,1.

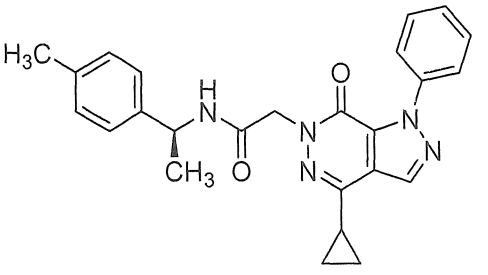
VÍ DỤ 42: (*S*)-2-(4-xyclopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



Bổ sung 4-xyclopropyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on (30 mg, 0,119 mmol) và K_2CO_3 (32,9 mg, 0,238 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit (32,6 mg, 0,119 mmol) trong DMF (0,6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 28-45°C trong 18 giờ và sau đó được pha loãng trong DMF, được lọc qua bộ lọc 0,45 µm PTFE ưa nước (Millipore® Millex-LCR) và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp A). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (24,7 mg, 47%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02-1,09 (m, 2 H), 1,09-1,17 (m, 2H), 1,45 (d, *J*=6,83 Hz, 3H), 2,13-2,21-(m, 1H), 2,31 (s, 3H), 4,70-4,90 (m, 2 H), 5,16-5,25 (m, 1H), 6,42-

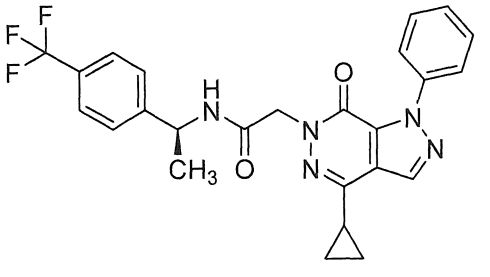
6,49 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,67-7,71 (m, 2H), 8,19 (s, 1H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 446,2.

VÍ DỤ 43: (*S*)-2-(4-xyclopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



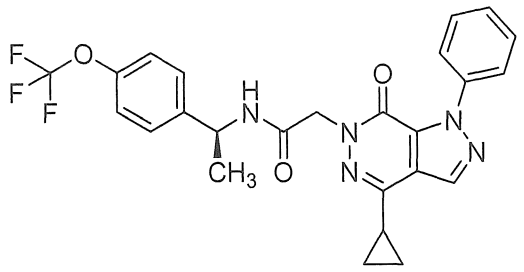
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 4-xyclopropyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (24,8 mg, 49%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 428,3.

VÍ DỤ 44: (*S*)-2-(4-xyclopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



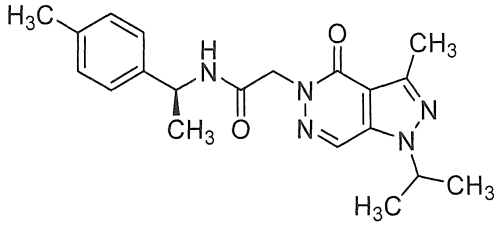
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 4-xyclopropyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (16,8 mg, 29%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,16 (m, 4 H), 1,47 (d, *J*=7,32 Hz, 3 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 4,77 - 4,91 (m, 2 H), 5,11 - 5,19 (m, 1 H), 6,29 - 6,38 (m, 1 H), 7,36 - 7,40 (m, 2 H), 7,46 - 7,57 (m, 5 H), 7,66 - 7,70 (m, 2 H), 8,20 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 482,3.

VÍ DỤ 45: (*S*)-2-(4-xyclopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



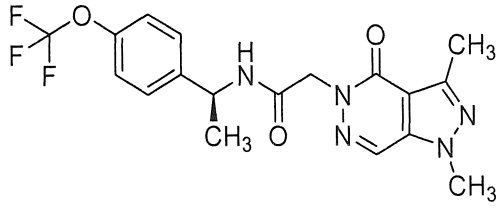
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 4-xyclopropyl-1-phenyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (21,7 mg, 37%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 498,2.

VÍ DỤ 46: (*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-isopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (17,3 mg, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,59 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 4,63 - 4,72 (m, 1 H), 4,81 - 4,89 (m, 2 H), 5,11 (quin, *J*=7,20 Hz, 1 H), 6,35 (br s, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 2 H), 7,15 - 7,21 (m, 2 H), 8,11 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,2.

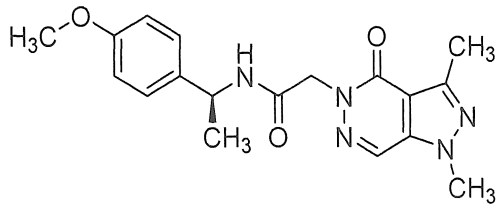
VÍ DỤ 47: (*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (18,2 mg,

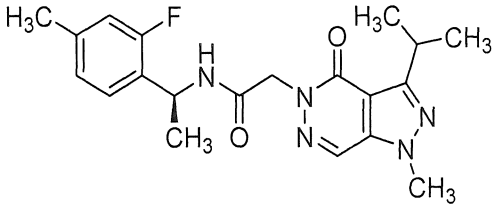
38%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,49 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 4,86 - 4,89 (m, 2 H), 5,02 - 5,10 (m, 1 H), 7,23 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 8,33 - 8,37 (m, 1 H), 8,68 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 410,1.

VÍ DỤ 48: (*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



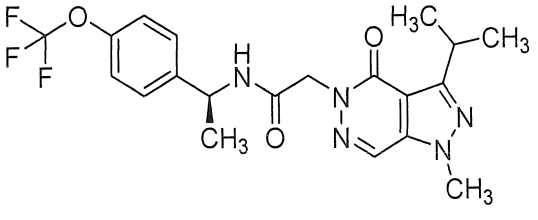
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (12,2 mg, 43%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 356,2.

VÍ DỤ 49: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 3-isopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (19,5 mg, 50%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386,2.

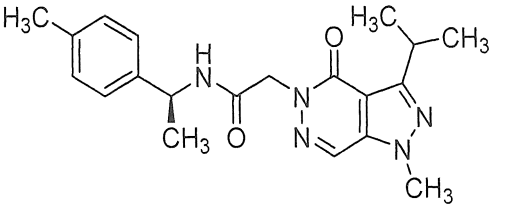
VÍ DỤ 50: (*S*)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 3-isopropyl-1-

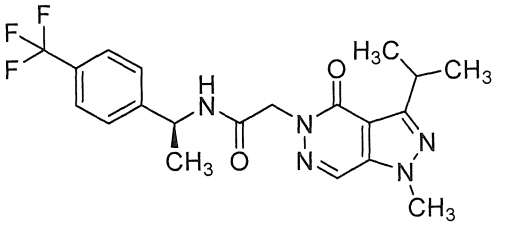
metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (25,5 mg, 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,31 - 1,40 (m, 6 H), 1,47 - 1,52 (m, 3 H), 3,43 - 3,56 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 4,88 (d, *J*=2,44 Hz, 2 H), 5,01 - 5,11 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,41 - 7,48 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 438,2.

VÍ DỤ 51: (*S*)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



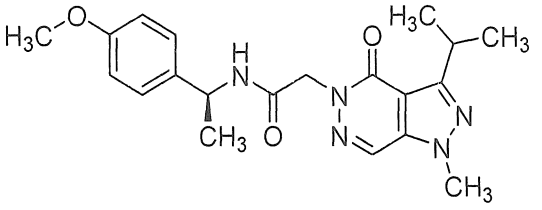
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 3-isopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (17,9 mg, 48%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,2.

VÍ DỤ 52: (*S*)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



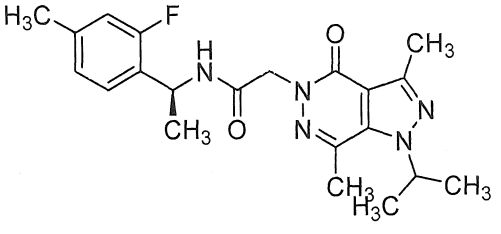
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 3-isopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (24,1 mg, 58%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 422,2.

VÍ DỤ 53: (*S*)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



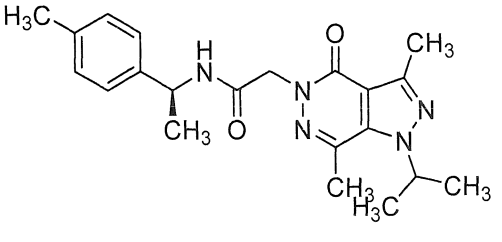
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 3-isopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (14,2 mg, 37%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,33 - 1,39 (m, 6 H), 1,45 - 1,50 (m, 3 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,04 (s, 3 H), 4,83 - 4,89 (m, 2 H), 4,97 - 5,06 (m, 1 H), 6,82 - 6,91 (m, 2 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,51 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,2.

VÍ DỤ 54: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



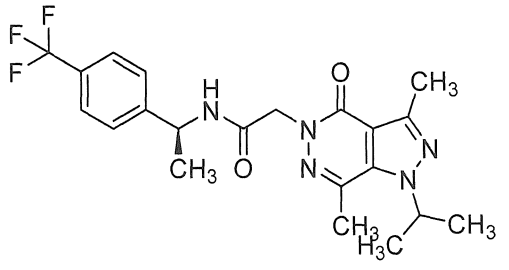
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-isopropyl-3,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (26,6 mg, 71%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,46 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,55 (d, *J*=6,35 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,65 (d, *J*=1,46 Hz, 3 H), 4,76 - 4,89 (m, 2 H), 5,04 - 5,13 (m, 1 H), 5,19 - 5,26 (m, 1 H), 6,87 (d, *J*=11,72 Hz, 1 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400,2.

VÍ DỤ 55: (*S*)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



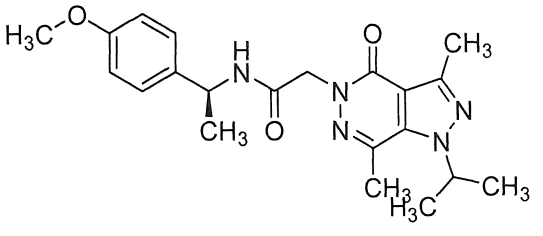
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-isopropyl-3,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (0,8 mg, 2%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,46 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,55 (d, *J*=6,35 Hz, 6 H), 2,30 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H), 4,81 (d, *J*=9,76 Hz, 2 H), 4,98 - 5,04 (m, 1 H), 5,06 - 5,13 (m, 1 H), 7,13 (d, *J*=7,81 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 8,52 (d, *J*=6,83 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,2.

VÍ DỤ 56: (*S*)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



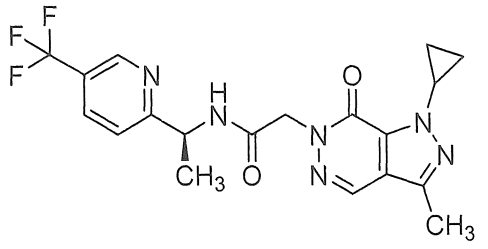
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-isopropyl-3,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (20,2 mg, 50%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,2.

VÍ DỤ 57: (*S*)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



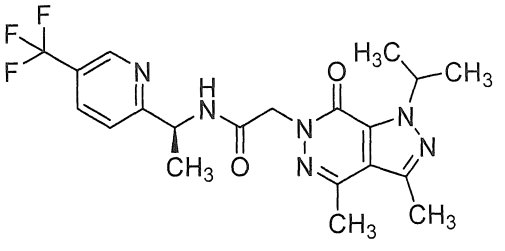
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-isopropyl-3,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (2,1 mg, 6%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 398,2.

VÍ DỤ 58: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit



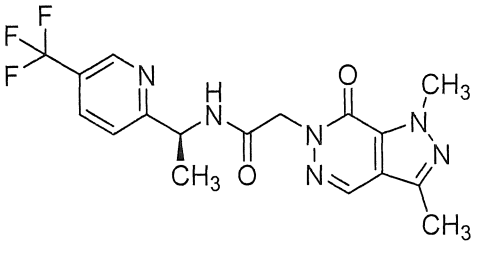
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (9,5 mg, 35%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 421,1.

VÍ DỤ 59: (*S*)-2-(1-isopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-isopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (2,5 mg, 9%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 - 1,55 (m, 9 H), 2,55 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 4,82 - 4,94 (m, 2 H), 5,21 - 5,31 (m, 1H), 5,61 - 5,72 (m, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, 1 H), 8,73 - 8,78 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 437,1.

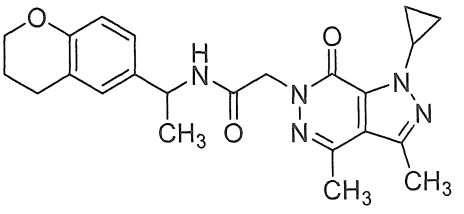
VÍ DỤ 60: (*S*)-2-(1,3-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1,3-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (4,0 mg, 16%).

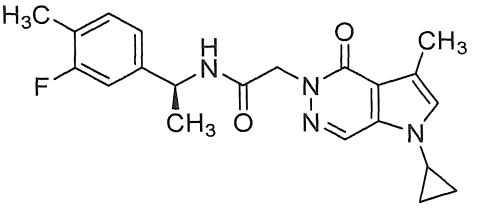
ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 395,1.

VÍ DỤ 61: *N*-(1-(croman-6-yl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



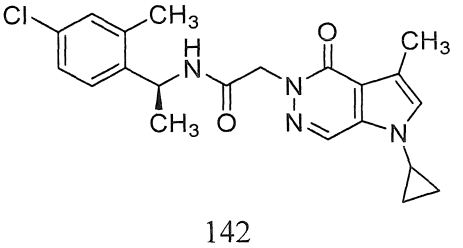
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và 2-bromo-*N*-(1-(croman-6-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (0,8 mg, 3%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 422,2.

VÍ DỤ 62: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



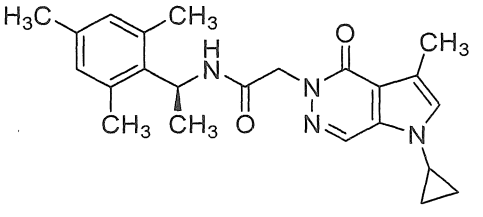
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (18,8 mg, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,17 (m, 4 H), 1,45 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,23 (d, *J*=1,76 Hz, 3 H), 2,46 (d, *J*=0,88 Hz, 3 H), 3,39 (tt, *J*=7,12, 3,67 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J*=14,68 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J*=14,81 Hz, 1 H), 5,09 (t, *J*=7,28 Hz, 1 H), 6,64 - 6,75 (m, 1 H), 6,88 (d, *J*=0,88 Hz, 1 H), 6,91 (dd, *J*=10,85, 1,57 Hz, 1 H), 6,97 (dd, *J*=7,84, 1,69 Hz, 1 H), 7,10 (t, *J*=7,91 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 383,2.

VÍ DỤ 63: (*S*)-*N*-(1-(4-clo-2-metylphenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



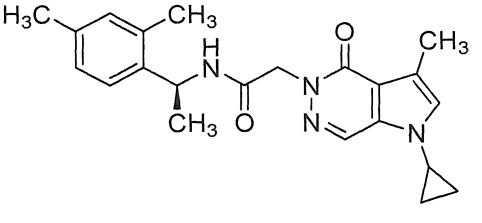
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-clo-2-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (22,7 mg, 72%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 399,1.

VÍ DỤ 64: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-mesityletyl)axetamit



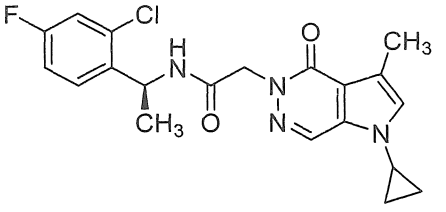
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-mesityletyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (20,2 mg, 65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,98 - 1,07 (m, 2 H), 1,07 - 1,16 (m, 2 H), 1,46 (d, *J*=7,28 Hz, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,36 (s, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 3,38 (tt, *J*=7,11, 3,62 Hz, 1 H), 4,80 - 4,94 (m, 2 H), 5,51 (t, *J*=7,28 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 6,96 (br d, *J*=6,65 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 393,2.

VÍ DỤ 65: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)axetamit



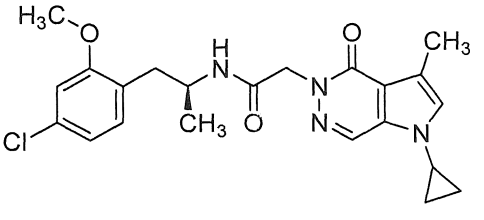
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (19,9 mg, 66%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 379,2.

VÍ DỤ 66: (*S*)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



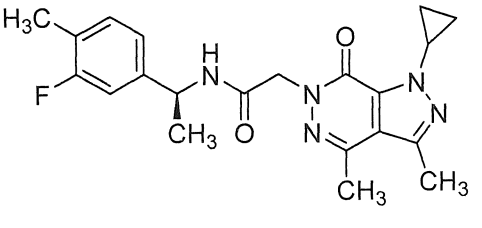
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (17,7 mg, 55%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,10 (m, 2 H), 1,10 - 1,18 (m, 2 H), 1,45 (d, *J*=6,90 Hz, 3 H), 2,46 (d, *J*=1,00 Hz, 3 H), 3,40 (tt, *J*=7,12, 3,67 Hz, 1 H), 4,84 - 4,96 (m, 2 H), 5,34 (t, *J*=7,15 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H), 6,92 (dd, *J*=8,28, 2,64 Hz, 1 H), 6,98 (br d, *J*=6,78 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J*=8,47, 2,57 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 403,1.

VÍ DỤ 67: (*S*)-*N*-(1-(4-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-yl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-yl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (20,7 mg, 61%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 429,1.

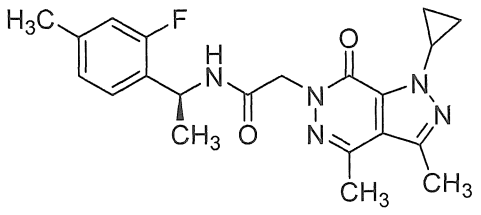
VÍ DỤ 68: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (10,4 mg, 36%). ESI-MS

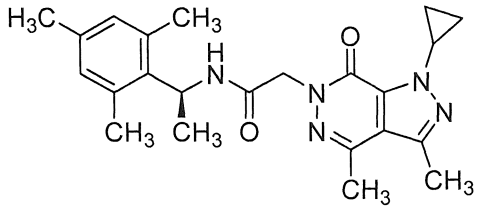
m/z $[M+H]^+$ 398,2.

VÍ DỤ 69: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



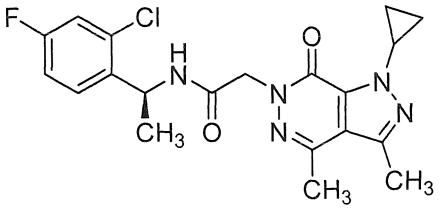
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (10,1 mg, 35%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 - 1,19 (m, 2 H), 1,30 - 1,41 (m, 2 H), 1,48 (d, *J*=6,90 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,57 (tt, *J*=7,59, 3,89 Hz, 1 H), 4,85 (q, *J*=15,18 Hz, 2 H), 5,21 - 5,30 (m, 1 H), 6,61 (br d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=11,92 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J*=7,65 Hz, 1 H), 7,15 (t, *J*=7,84 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 398,2.

VÍ DỤ 70: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-mesityletyl)axetamit



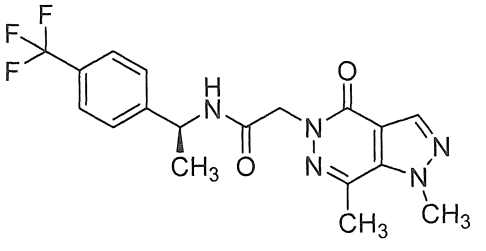
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-mesityletyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (12,3 mg, 41%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 408,2.

VÍ DỤ 71: (*S*)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



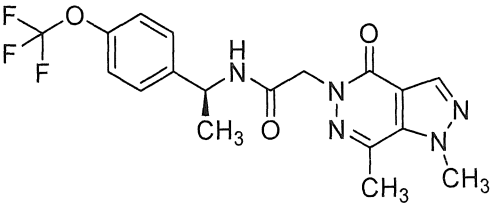
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 42, sử dụng 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (14,3 mg, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,08 - 1,17 (m, 2 H), 1,28 - 1,41 (m, 2 H), 1,49 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,58 (tt, *J*=7,58, 3,84 Hz, 1 H), 4,86 (q, *J*=15,06 Hz, 2 H), 5,36 (quin, *J*=7,06 Hz, 1 H), 6,62 (br d, *J*=6,90 Hz, 1 H), 6,95 (td, *J*=8,28, 2,64 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J*=8,41, 2,64 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J*=8,72, 6,09 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 418,1.

VÍ DỤ 72: (*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy được nạp K_2CO_3 (33 mg, 0,24 mmol) và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (45 mg, 0,15 mmol). Dung dịch chứa 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (20 mg, 0,12 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung và lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 18 h và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề (7,4 mg, 15%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,52 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 4,28 (s, 3 H), 4,89 (d, *J*=3,42 Hz, 2 H), 5,07 - 5,14 (m, 1 H), 7,53- 7,59 (m, 2 H), 7,64 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 8,14 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,1.

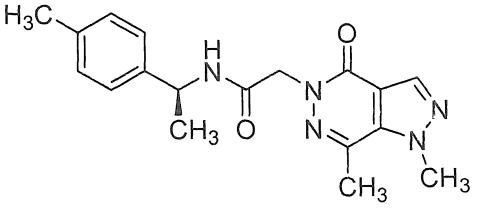
VÍ DỤ 73: (*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề (13,4 mg, 27%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng

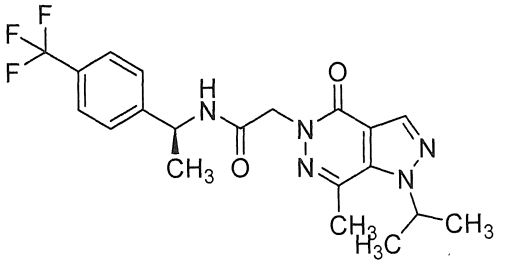
1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,50 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 4,28 (s, 3 H), 4,87 (d, *J*=3,91 Hz, 2 H), 5,04 - 5,11 (m, 1 H), 7,24 (dd, *J*=8,79, 0,98 Hz, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 410,1.

VÍ DỤ 74: (*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



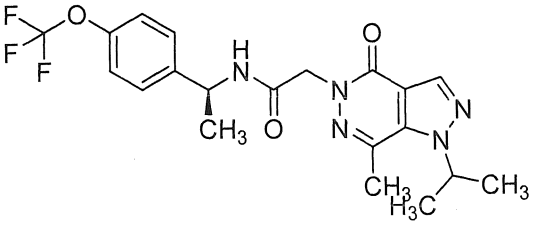
Hợp chất tiêu đề (6,9 mg, 17%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 340,1.

VÍ DỤ 75: (*S*)-2-(1-isopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



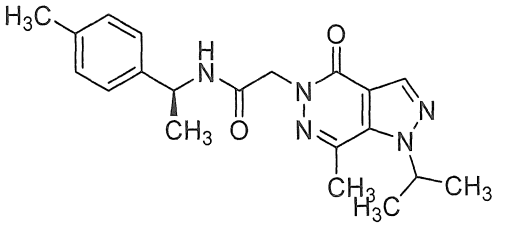
Hợp chất tiêu đề (7,7 mg, 18%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng 1-isopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 422,1.

VÍ DỤ 76: (*S*)-2-(1-isopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



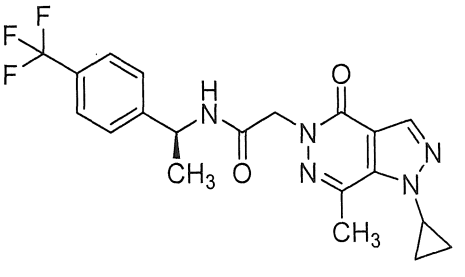
Hợp chất tiêu đề (4,2 mg, 9,2%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng 1-isopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 438,2.

VÍ DỤ 77: (*S*)-2-(1-isopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



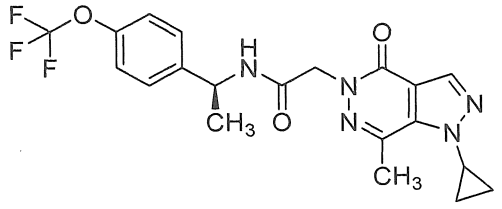
Hợp chất tiêu đề (9,6 mg, 25%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng 1-isopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,47 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,60 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H), 4,86 - 4,88 (m, 2 H), 4,99- 5,05 (m, 1 H), 5,15 - 5,24 (m, 1 H), 7,14 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 7,22 - 7,25 (m, 2 H), 8,18 - 8,22 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 368,2.

VÍ DỤ 78: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



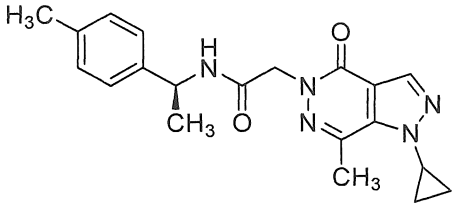
Hợp chất tiêu đề (4,9 mg, 11%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng 1-xyclopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,24 (d, *J*=4,80 Hz, 2 H), 1,38 (s, 2 H), 1,51 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 3,96 - 4,04 (m, 1 H), 4,88 (d, *J*=2,53 Hz, 2 H), 5,06 - 5,15 (m, 1 H), 7,52 - 7,57 (m, 2 H), 7,62 (s, 2 H), 8,08 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,4.

VÍ DỤ 79: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



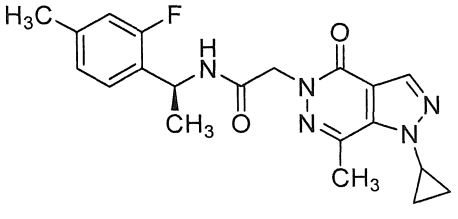
Hợp chất tiêu đề (2,9 mg, 6,3%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng 1-xyclopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,4.

VÍ DỤ 80: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



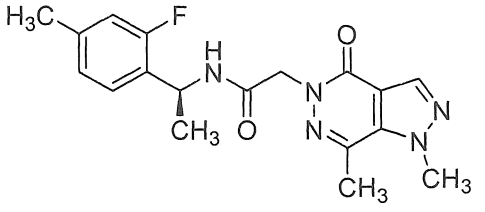
Hợp chất tiêu đề (2,5 mg, 6,5%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng 1-xyclopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,20 - 1,27 (m, 2 H), 1,36 - 1,40 (m, 2 H), 1,46 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 3,97 - 4,04 (m, 1 H), 4,98 - 5,05 (m, 1 H), 7,13 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=8,08 Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,4.

VÍ DỤ 81: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



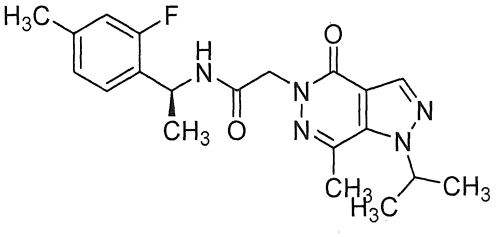
Hợp chất tiêu đề (3,9 mg, 9,4%) được điều chế giống như VÍ DỤ 72, sử dụng 1-xyclopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,4.

VÍ DỤ 82: (*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



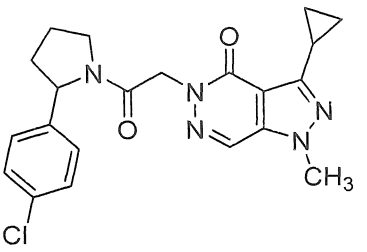
Lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy được nạp K_2CO_3 (34 mg, 0,24 mmol) và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit (40 mg, 0,15 mmol). Dung dịch chứa 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (20 mg, 0,12 mmol) trong NMP (0,5 mL) được bổ sung và lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (3,22 mg, 7,4%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,43 - 1,45 (m, 3 H), 2,17 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 4,23 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 5,16 - 5,23 (m, 1 H), 6,91 (d, *J*=11,72 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J*=7,81 Hz, 2 H), 7,25 (t, *J*=8,05 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,1.

VÍ DỤ 83: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-isopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



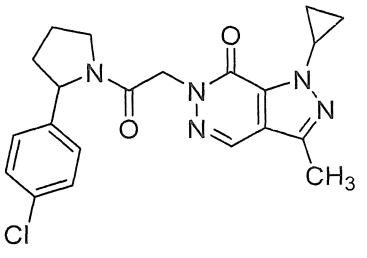
Hợp chất tiêu đề (10,5 mg, 26%) được điều chế giống như VÍ DỤ 82, sử dụng 1-isopropyl-7-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,63 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 4,84 (d, *J*=2,93 Hz, 2H), 5,00 - 5,09 (m, 1 H), 5,18 - 5,27 (m, 1 H), 6,73 - 6,79 (m, 1 H), 6,80 - 6,84 (m, 1 H), 6,86 - 6,90 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386,1.

VÍ DỤ 84: 5-(2-(2-(4-clophenyl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on



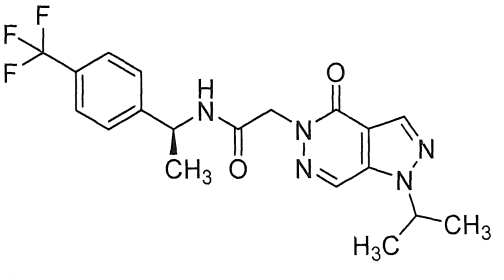
Hợp chất tiêu đề (9,4 mg, 28%) được điều chế giống như VÍ DỤ 82, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và 2-bromo-1-(2-(4-clophenyl)pyrolidin-1-yl)etan-1-on. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

VÍ DỤ 85: 6-(2-(2-(4-clophenyl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1-xyclopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on



Hợp chất tiêu đề (10 mg, 30%) được điều chế giống như VÍ DỤ 82, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và 2-bromo-1-(2-(4-clophenyl)pyrolidin-1-yl)etan-1-on. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

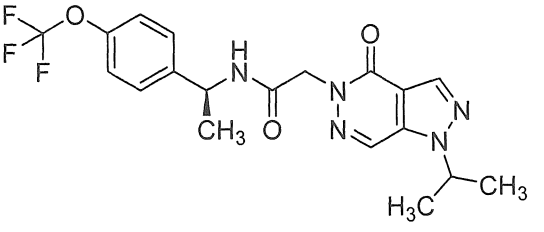
VÍ DỤ 86: (*S*)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy được nạp Cs_2CO_3 (73 mg, 0,22 mmol) và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (42 mg, 0,14 mmol). Dung dịch chứa 1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (20 mg, 0,11 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung và lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề (31 mg, 68%). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,52 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,58 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H), 4,94 (d, *J*=4,88 Hz, 2 H),

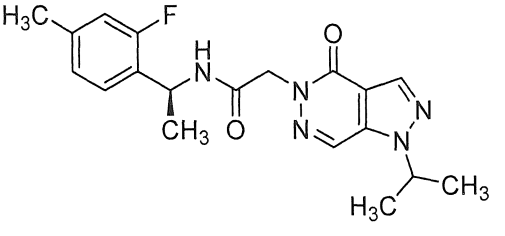
5,01 (s, 1 H), 5,07 - 5,15(m, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,63 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 408,1.

VÍ DỤ 87: (*S*)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



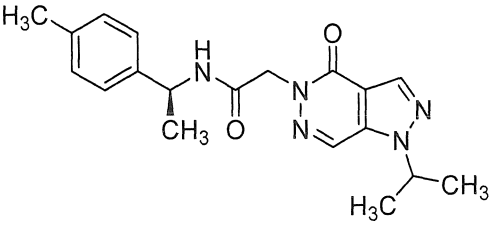
Hợp chất tiêu đề (23 mg, 48%) được điều chế giống như VÍ DỤ 86, sử dụng 1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 424,1.

VÍ DỤ 88: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



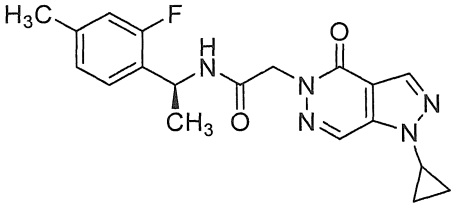
Hợp chất tiêu đề (30 mg, 73%) được điều chế giống như VÍ DỤ 86, sử dụng 1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,44 - 1,48 (m, 3 H), 1,58 (d, *J*=6,35 Hz, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 4,88 - 4,97 (m, 2 H), 4,97 - 5,04 (m, 1 H), 5,20 - 5,27 (m, 1 H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 6,97 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H), 7,27 (t, *J*=8,05 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 372,2.

VÍ DỤ 89: (*S*)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



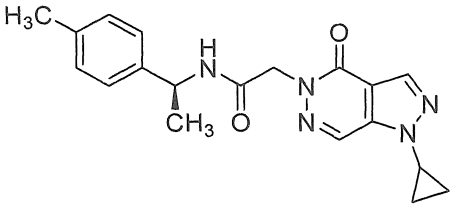
Dung dịch chứa 1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (0,500 g, 2,81 mmol) và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit (0,719 g, 2,81 mmol) trong DMA (15 mL) được làm lạnh trong bể đá. Bổ sung một phần Cs_2CO_3 (1,371 g, 4,21 mmol) vào dung dịch được làm lạnh và bể đá được để ấm đến RT. Hỗn hợp được khuấy qua đêm và sau đó nước đá (60 mL) từ từ được bổ sung, nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong bể đá trong 1 giờ, được lọc, được rửa bằng nước, và được kết tinh lại từ EtOAc để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn không màu (0,493 g, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,65 (d, *J*=0,75 Hz, 1 H), 8,50 (d, *J*=7,91 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 7,09 - 7,16 (m, 2 H), 5,05 (spt, *J*=6,67 Hz, 1 H), 4,88 (quin, *J*=7,22 Hz, 1 H), 4,70 - 4,82 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,49 (d, *J*=6,65 Hz, 6 H), 1,35 (d, *J*=6,90 Hz, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,4.

VÍ DỤ 90: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



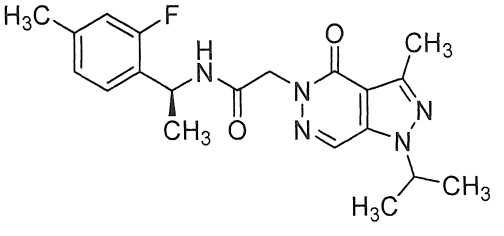
Bổ sung 1-xyclopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (8 mg, 0,045 mmol) và K_2CO_3 (16 mg, 0,114 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit (15 mg, 0,054 mmol) trong DMF (0,6 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 28-45°C trong 18 giờ và sau đó được pha loãng trong DMF, được lọc qua bộ lọc 0,45 µm PTFE ưa nước (Millipore® Millex-LCR) và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (9,6 mg, 57%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 - 1,27 (m, 2 H), 1,28 - 1,33 (m, 2 H), 1,47 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,65 - 3,72 (m, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 5,18 - 5,27 (m, 1 H), 6,49 - 6,57 (m, 1 H), 6,80 - 6,86 (m, 1 H), 6,86 - 6,90 (m, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 1 H), 8,17 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 370,1.

VÍ DỤ 91: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



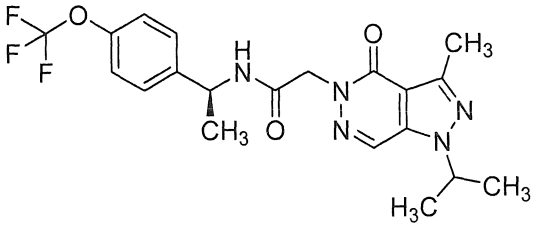
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-xyclopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (33,4 mg, 84%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,21 - 1,27 (m, 2 H), 1,27 - 1,32 (m, 2 H), 1,48 (d, *J*=7,32 Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,65 - 3,72 (m, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 5,07 - 5,14 (m, 1 H), 6,26 - 6,33 (m, 1 H), 7,10 - 7,15 (m, 2 H), 7,17 - 7,21 (m, 2 H), 8,15 - 8,17 (m, 1 H), 8,31 - 8,34 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 352,2.

VÍ DỤ 92: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



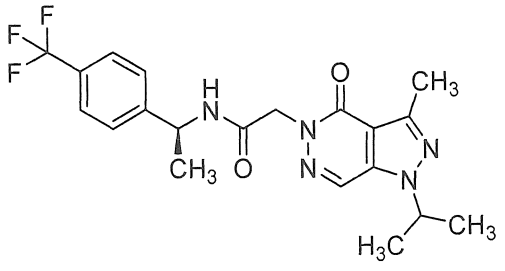
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-isopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (18,5 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,47 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,60 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H), 2,31 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 4,64 - 4,75 (m, 1 H), 4,85 (d, *J*=1,46 Hz, 2 H), 5,19 - 5,28 (m, 1 H), 6,48 - 6,58 (m, 1 H), 6,79 - 6,85 (m, 1 H), 6,85 - 6,91 (m, 1 H), 7,10-7,15 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 386,2.

VÍ DỤ 93: (*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



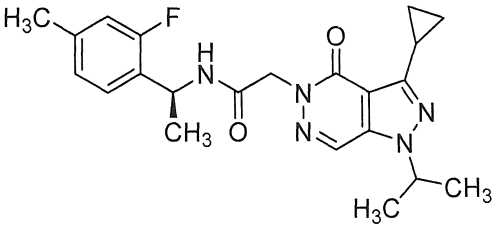
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-isopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (23,3 mg, 68%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 438,1.

VÍ DỤ 94: (*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



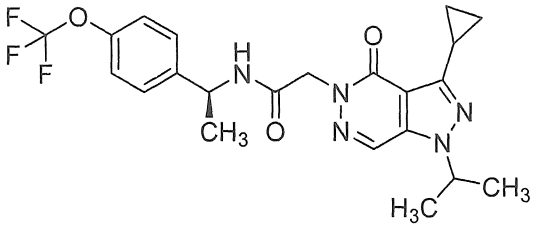
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-isopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (21,3 mg, 65%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 422,1.

VÍ DỤ 95: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



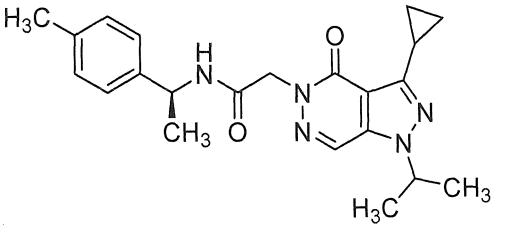
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 3-xyclopropyl-1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (12,2 mg, 43%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,2.

VÍ DỤ 96: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



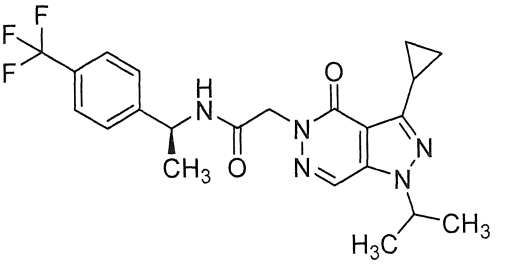
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 3-xyclopropyl-1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (15,6 mg, 49%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,08 (m, 2 H), 1,09 - 1,16 (m, 2 H), 1,48 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,55 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H), 2,51 - 2,60 (m, 1 H), 4,67 (t, *J*=6,83 Hz, 1 H), 4,81 - 4,92 (m, 2 H), 5,13 (quin, *J*=7,08 Hz, 1H), 6,49 - 6,57 (m, 1 H), 7,15 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 7,32 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 8,10 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 464,2.

VÍ DỤ 97: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 3-xyclopropyl-1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (3,6 mg, 13%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,2.

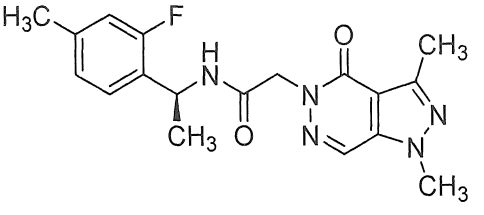
VÍ DỤ 98: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 3-xyclopropyl-1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-

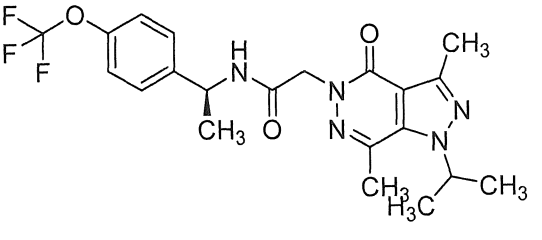
(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (9,2 mg, 30%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,09 (m, 2 H), 1,10 - 1,16 (m, 2 H), 1,50 (d, *J*=7,32 Hz, 3 H), 1,56 (d, *J*=6,83 Hz, 6 H), 2,56 (tt, *J*=8,36, 5,31 Hz, 1 H), 4,67 (spt, *J*=6,67 Hz, 1 H), 4,82 - 4,93 (m, 2 H), 5,16 (quin, *J*=7,08 Hz, 1 H), 6,58 - 6,66 (m, 1 H), 7,41 (d, *J*=7,81 Hz, 2 H), 7,56 (d, *J*=7,81 Hz, 2 H), 8,10 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 448,2.

VÍ DỤ 99: (*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



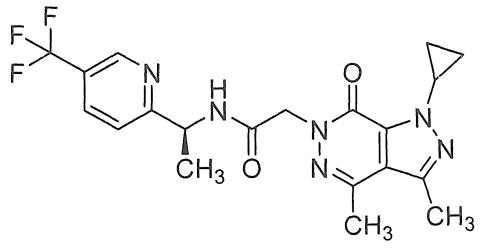
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (5,5 mg, 17%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,2.

VÍ DỤ 100: (*S*)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



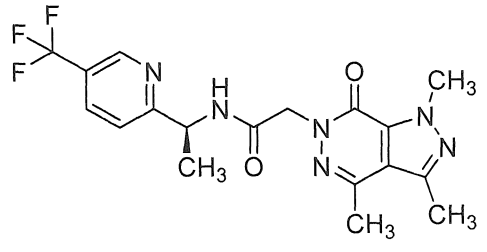
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-isopropyl-3,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (4,7 mg, 14%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 452,2.

VÍ DỤ 101: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit



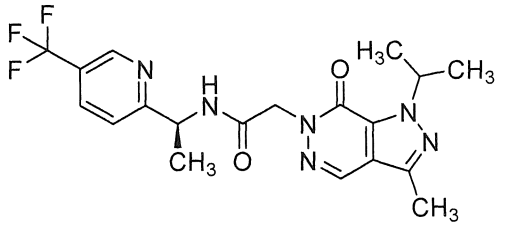
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (0,9 mg, 3%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 435,2.

VÍ DỤ 102: (*S*)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)-2-(1,3,4-trimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1,3,4-trimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (0,7 mg, 3%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 409,1.

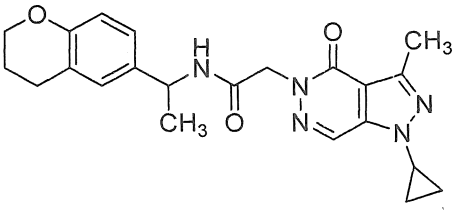
VÍ DỤ 103: (*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-isopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (2,7 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 - 1,53 (m, 3 H), 1,53 - 1,58 (m, 6 H), 2,53 (s, 3 H), 4,90 - 4,99 (m, 2 H), 5,21 - 5,31 (m, 1 H), 5,58 - 5,70 (m, 1 H), 7,13 - 7,22 (m, 1

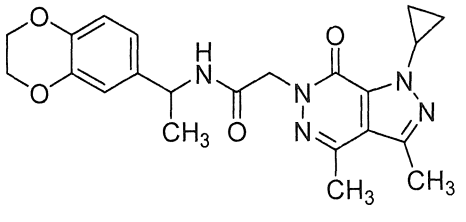
H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,71 - 8,76 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 423,1.

VÍ DỤ 104: *N*-(1-(croman-6-yl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



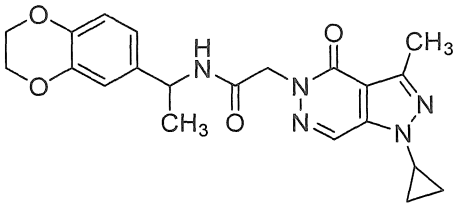
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và 2-bromo-*N*-(1-(croman-6-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (6,3 mg, 23%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 - 1,24 (m, 4 H), 1,46 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 1,94 - 2,03 (m, 2 H), 2,63 (d, *J*=0,98 Hz, 3 H), 2,74 (t, *J*=6,47 Hz, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 4,13 - 4,19 (m, 2 H), 4,80 - 4,89 (m, 2 H), 4,99 - 5,09 (m, 1 H), 6,25 (br d, *J*=7,32 Hz, 1 H), 6,69 - 6,74 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 7,00 (dd, *J*=8,30, 1,71 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 408,2.

VÍ DỤ 105: 2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)axetamit



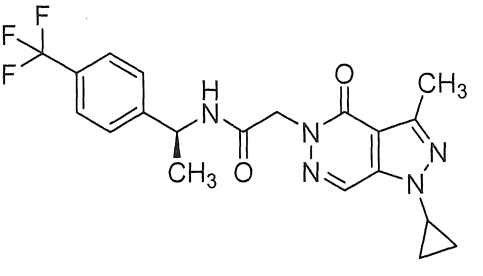
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và 2-bromo-*N*-(1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (5,2 mg, 18%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,06 - 1,14 (m, 2 H), 1,27 - 1,36 (m, 2 H), 1,45 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,24 (s, 4 H), 4,51 - 4,59 (m, 1 H), 4,81-4,90 (m, 2 H), 5,01 - 5,09 (m, 1 H), 6,26 (br s, 1 H), 6,73 - 6,84 (m, 3 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 424,2.

VÍ DỤ 106: 2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)axetamit



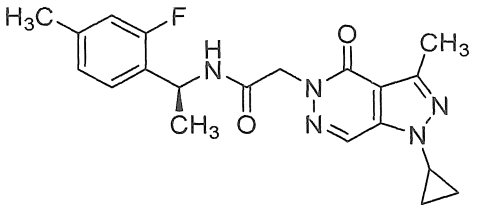
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 90, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và 2-bromo-*N*-(1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn (15,7 mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 - 1,19 (m, 4 H), 1,33 (d, *J*=7,07 Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,89 (dt, *J*=7,26, 3,32 Hz, 1 H), 4,20 - 4,26 (m, 4 H), 4,67 - 4,76 (m, 2 H), 4,78 - 4,86 (m, 1 H), 6,75 - 6,84 (m, 3 H), 8,48 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 410,2.

VÍ DỤ 107: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



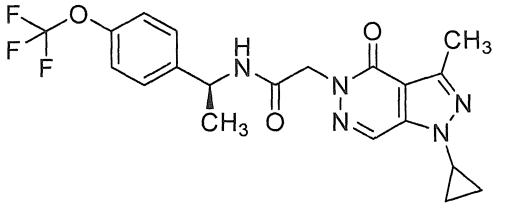
Huyền phù đặc chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (4,03 g, 13,00 mmol), 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (2,52 g, 13,26 mmol) và K_2CO_3 (2,69 g, 19,49 mmol) trong DMF (40 mL) được khuấy ở 20°C trong 22 giờ. Hỗn hợp được hấp thụ trong EtOAc (400 mL) và được rửa bằng nước (400 mL) và nước muối biển (300 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô trên $MgSO_4$ và được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng, được kết tinh lại từ EtOAc để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (4,08 g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 - 1,17 (m, 4 H), 1,40 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,81 - 3,91 (m, 1 H), 4,69 - 4,84 (m, 2 H), 4,99 (quin, *J*=7,09 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,64 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,3.

VÍ DỤ 108: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



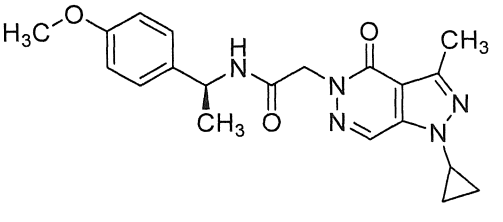
Lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy và được nạp Cs_2CO_3 (51 mg, 0,16 mmol) và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit (26 mg, 0,095 mmol). Dung dịch chứa 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (15 mg, 0,079 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung và lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề (7,1 mg, 23%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,4.

VÍ DỤ 109: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề (27 mg, 78%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,1.

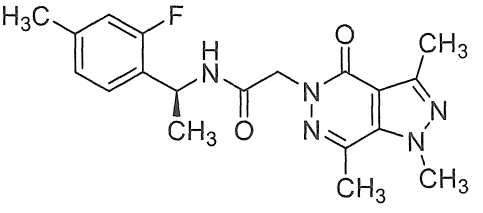
VÍ DỤ 110: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề (18 mg, 60%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit. ^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,13 (br s, 4 H), 1,36 - 1,42 (m, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,61 - 3,68 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,76 (d, *J*=6,35 Hz, 2 H), 4,89 - 4,97 (m, 1 H), 6,87 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H), 8,33

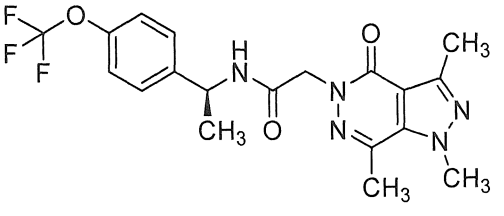
(s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,2.

VÍ DỤ 111: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



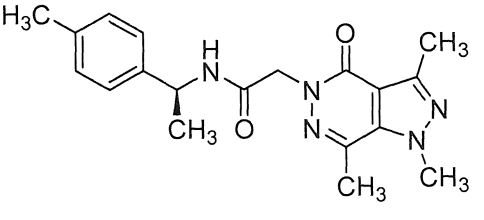
Hợp chất tiêu đề (14 mg, 45%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 1,3,7-trimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 372,2.

VÍ DỤ 112: (*S*)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



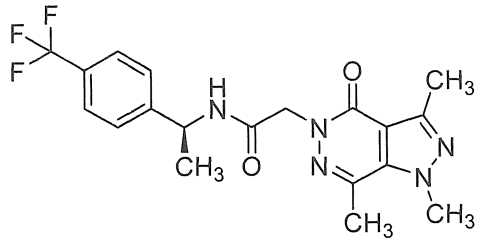
Hợp chất tiêu đề (10 mg, 29%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 1,3,7-trimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 424,1.

VÍ DỤ 113: (*S*)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



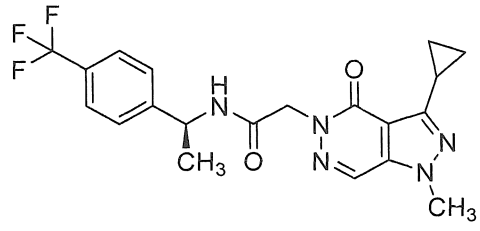
Hợp chất tiêu đề (5,3 mg, 18%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 1,3,7-trimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 354,1.

VÍ DỤ 114: (*S*)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



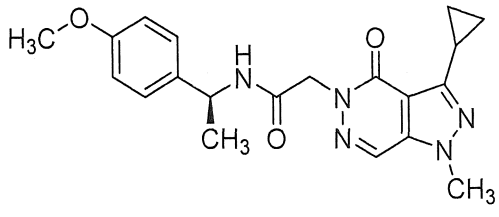
Hợp chất tiêu đề (2,8 mg, 8,2%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 1,3,7-trimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 408,1.

VÍ DỤ 115: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



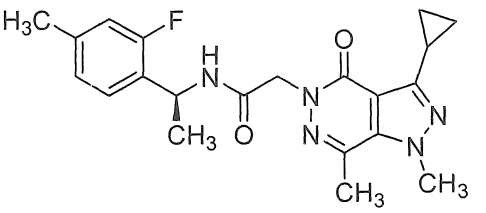
Hợp chất tiêu đề (27 mg, 83%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,1.

VÍ DỤ 116: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



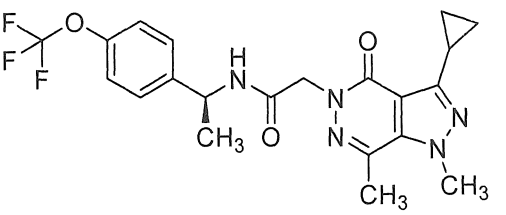
Hợp chất tiêu đề (22 mg, 72%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 382,2.

VÍ DỤ 117: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



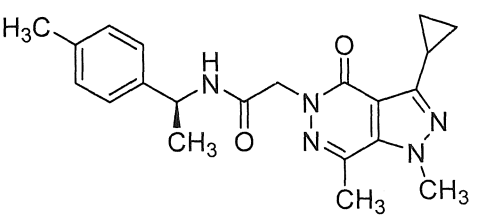
Hợp chất tiêu đề (19 mg, 64%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 398,1.

VÍ DỤ 118: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



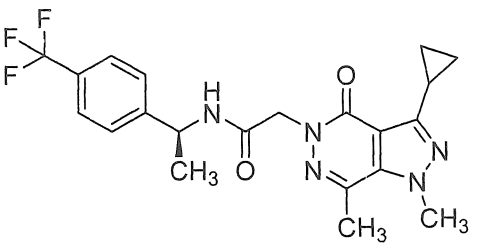
Hợp chất tiêu đề (16 mg, 49%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 450,1.

VÍ DỤ 119: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(p-tolyl)etyl)axetamit



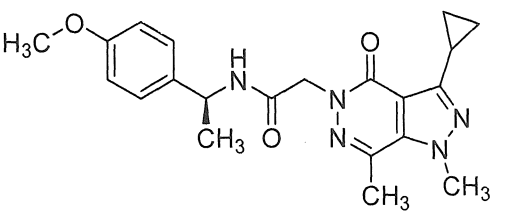
Hợp chất tiêu đề (19 mg, 69%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 0,97 - 1,05 (m, 4 H), 1,34 - 1,38 (m, 1 H), 1,41 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,56 (s, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 4,07 (s, 3 H), 4,70 (s, 2 H), 4,94 - 5,01 (m, 1 H), 6,94 - 6,99 (m, 1 H), 7,14 - 7,17 (m, 2 H), 7,22 (s, 2 H);.ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,2.

VÍ DỤ 120: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



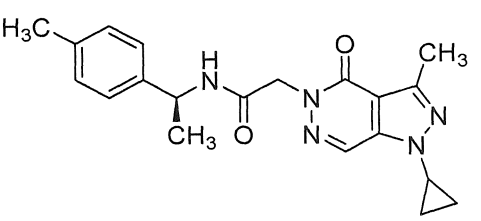
Hợp chất tiêu đề (19 mg, 59%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434,1.

VÍ DỤ 121: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



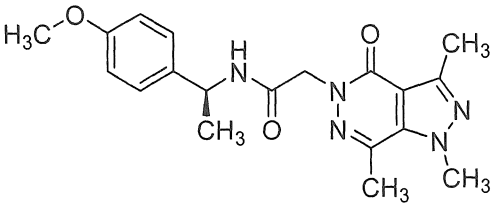
Hợp chất tiêu đề (20 mg, 70%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 396,2.

VÍ DỤ 122: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



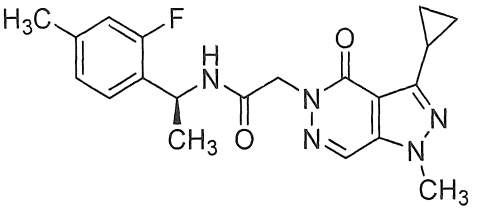
Hợp chất tiêu đề (7,9 mg, 27%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,4.

VÍ DỤ 123: (*S*)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



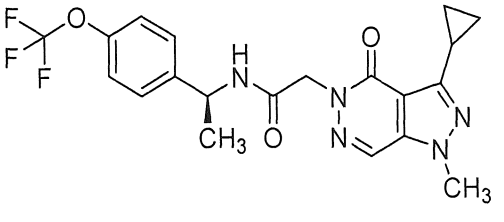
Hợp chất tiêu đề (5,2 mg, 17%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 1,3,7-trimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 370,3.

VÍ DỤ 124: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



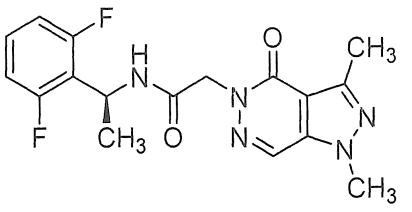
Hợp chất tiêu đề (5,0 mg, 17%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,4.

VÍ DỤ 125: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



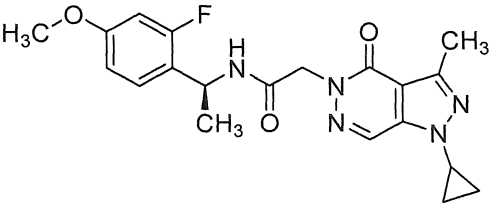
Hợp chất tiêu đề (12 mg, 35%) được điều chế giống như VÍ DỤ 108, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,3.

VÍ DỤ 126: (*S*)-*N*-(1-(2,6-diflophenyl)etyl)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



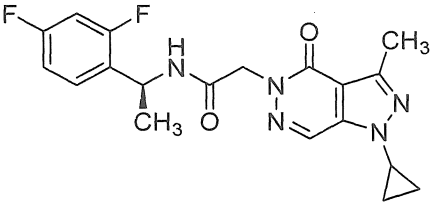
Bổ sung (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,6-diflophenyl)etyl)axetamit (55,6 mg, 0,2 mmol) và K_2CO_3 (33,2 mg, 0,240 mmol) vào lọ chứa 1,3-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (32,8 mg, 0,200 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở 60°C và sau đó được pha loãng trong DMF (1 mL), được lọc qua nhựa Millipore® Millex-LCR và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô trong chân không và được làm đông khô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (15 mg, 21%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,47 (d, *J*=7,32 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 4,63 - 4,68 (m, 1 H), 4,73 - 4,78 (m, 1 H), 5,22 (quin, *J*=7,08 Hz, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,67 (d, *J*=6,83 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 362,2.

VÍ DỤ 127: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



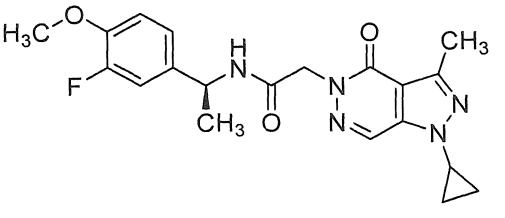
Lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy được nạp K_2CO_3 (29 mg, 0,21 mmol) và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit (37 mg, 0,13 mmol). Dung dịch chứa 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (20 mg, 0,11 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung và lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp A) để tạo ra hợp chất tiêu đề (4,2 mg, 10%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400,1.

VÍ DỤ 128: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,4-diflophenyl)etyl)axetamit



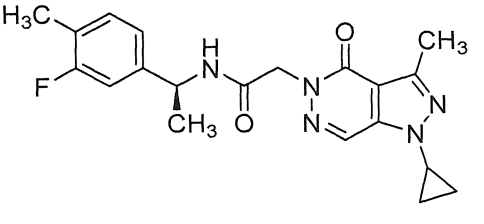
Hợp chất tiêu đề (10 mg, 25%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,4-diflophenyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,26 (m, 4 H), 1,47 (d, *J*=6,83 Hz, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 3,56 - 3,62 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 5,19 - 5,27 (m, 1 H), 6,63 - 6,70 (m, 1 H), 6,73 - 6,83 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 388,2.

VÍ DỤ 129: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề (4,0 mg, 10%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400,2.

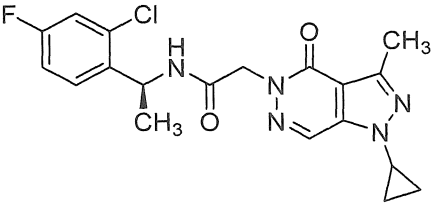
VÍ DỤ 130: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề (15 mg, 38%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,17 - 1,26 (m, 4 H), 1,44 (d, *J*=7,32 Hz, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 3,56 - 3,61 (m, 1 H), 4,86 (d, *J*=5,86 Hz, 2 H), 5,04 - 5,11 (m, 1 H), 6,49 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J*=10,74 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J*=1,95 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$

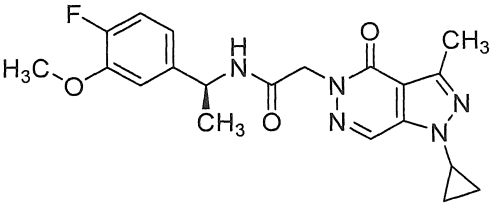
384,1.

VÍ DỤ 131: (*S*)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



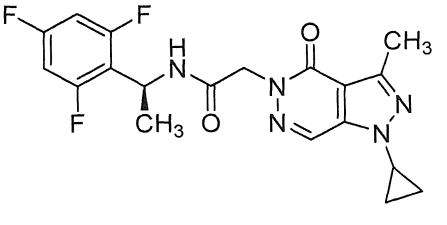
Hợp chất tiêu đề (19 mg, 44%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 404,1.

VÍ DỤ 132: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)axetamit



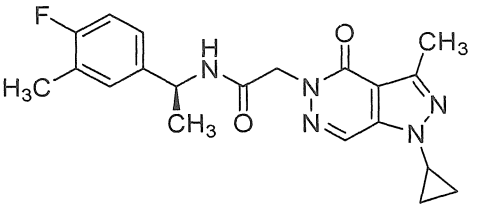
Hợp chất tiêu đề (11 mg, 27%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 400,1.

VÍ DỤ 133: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,4,6-triflophenyl)etyl)axetamit



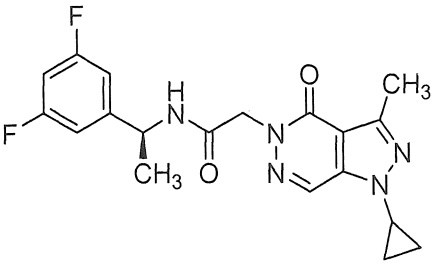
Hợp chất tiêu đề (9,0 mg, 21%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2,4,6-triflophenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 406,1.

VÍ DỤ 134: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-flo-3-metylphenyl)etyl)axetamit



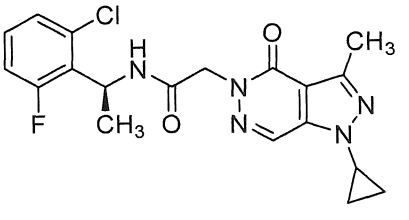
Hợp chất tiêu đề (14 mg, 35%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-flo-3-metylphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,2.

VÍ DỤ 135: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit



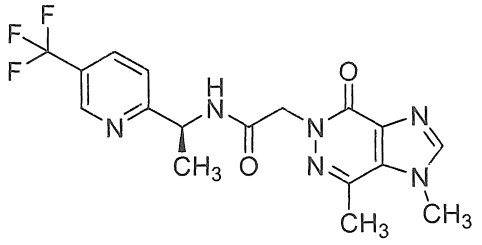
Hợp chất tiêu đề (22 mg, 54%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 388,1.

VÍ DỤ 136: (*S*)-N-(1-(2-clo-6-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



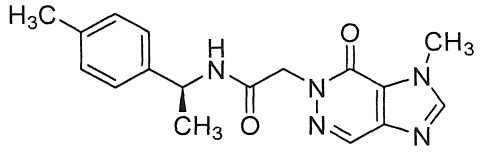
Hợp chất tiêu đề (15 mg, 35%) được điều chế giống như VÍ DỤ 127, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-clo-6-flophenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 404,1.

VÍ DỤ 137: (*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit



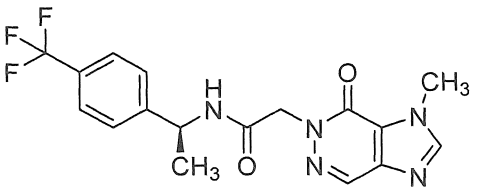
Dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit (20 mg, 0,064 mmol) và natri hydrit (7,67 mg, 0,192 mmol) trong DMF (tổng thể tích: 0,5 mL) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Tiếp theo, 1,7-dimetyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on (10,55 mg, 0,064 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 30 phút và sau đó được pha loãng trong DMF, được lọc qua bộ lọc 0,45 µm PTFE ưa nước (Millipore® Millex-LCR) và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp A). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô ở áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn (16,2 mg, 64%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,52 - 1,63 (m, 3 H), 2,68 (s, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 4,97 (s, 2 H), 5,22 - 5,35 (m, 1 H), 7,78 (d, *J*=8,30 Hz, 1 H), 8,21 (dd, *J*=8,30, 1,95 Hz, 1 H), 8,25 - 8,32 (m, 2 H), 8,92 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 395,1.

VÍ DỤ 138: (*S*)-2-(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



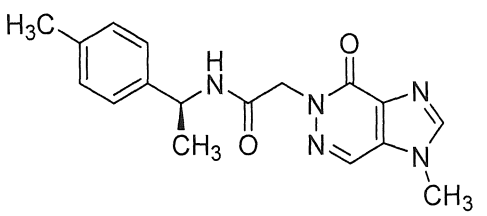
Bổ sung (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit (51,2 mg, 0,2 mmol) và K_2CO_3 (33,2 mg, 0,240 mmol) vào lọ chứa 3-metyl-3,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on (30,0 mg, 0,200 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở RT qua đêm và sau đó ở 60°C trong 3 giờ. Dung dịch sau đó được pha loãng trong DMF (1 mL), được lọc qua nhựa Millipore® Millex-LCR và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô trong chân không và được làm đông khô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (30,4 mg, 46,7%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 - 1,37 (m, 3 H), 2,26 - 2,28 (m, 3 H), 4,02 - 4,04 (m, 3 H), 4,74 - 4,81 (m, 2 H), 4,83 - 4,93 (m, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 8,34 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,51 - 8,57 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 326,3.

VÍ DỤ 139: (*S*)-2-(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Bổ sung (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (62,0 mg, 0,2 mmol) và K_2CO_3 (33,2 mg, 0,240 mmol) vào lọ chứa 3-metyl-3,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on (30,0 mg, 0,200 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở RT qua đêm và sau đó ở 60°C trong 3 giờ. Dung dịch sau đó được pha loãng trong DMF (1 mL), được lọc qua nhựa Millipore® Millex-LCR và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô trong chân không và được làm đông khô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (38 mg, 50%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 - 1,42 (m, 3 H), 4,02 - 4,04 (m, 3 H), 4,78 - 4,85 (m, 2 H), 4,93 - 5,03 (m, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H), 8,34 - 8,35 (m, 1 H), 8,38 - 8,39 (m, 1 H), 8,69 - 8,76 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,2.

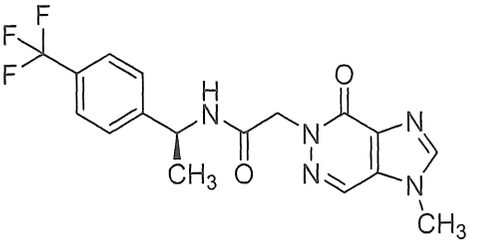
VÍ DỤ 140: (*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Bổ sung (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit (51,2 mg, 0,2 mmol) và K_2CO_3 (33,2 mg, 0,240 mmol) vào lọ chứa 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on (30,0 mg, 0,200 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 giờ và sau đó được pha loãng trong DMF (1 mL), được lọc qua nhựa Millipore® Millex-LCR và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô trong chân không và được làm đông khô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (6,4 mg, 9,8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 - 1,36 (m, 3 H), 2,27 - 2,28 (m, 3 H), 3,90 - 3,90 (m, 3 H), 4,78 - 4,80 (m, 2 H), 4,86 - 4,90 (m, 1 H), 7,12 - 7,14 (m, 2 H), 7,21 (d, *J*=8,05 Hz, 2 H), 8,25 - 8,28 (m,

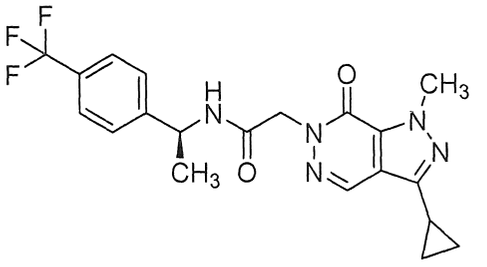
1 H), 8,48 - 8,49 (m, 1 H), 8,50 - 8,53 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 326,2.

VÍ DỤ 141: (*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(
(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Bổ sung (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (62,0 mg, 0,2 mmol) và K_2CO_3 (33,2 mg, 0,240 mmol) vào lọ chứa 1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-4-on (30,0 mg, 0,200 mmol) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 giờ và sau đó được pha loãng trong DMF (1 mL), được lọc qua nhựa Millipore® Millex-LCR và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp, được cô trong chân không và được làm đông khô để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (8,7 mg, 11%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (d, *J*=7,08 Hz, 3 H), 3,90 - 3,90 (m, 3 H), 4,82 - 4,84 (m, 2 H), 4,96 - 5,01 (m, 1 H), 7,55 - 7,57 (m, 2 H), 7,68 - 7,70 (m, 2 H), 8,26 - 8,28 (m, 1 H), 8,48 - 8,50 (m, 1 H), 8,69 - 8,72 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 380,2.

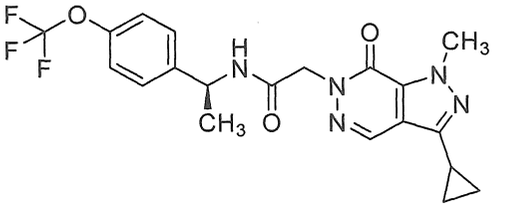
VÍ DỤ 142: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Bổ sung (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (57,1 mg, 0,184 mmol) và K_2CO_3 (76 mg, 0,552 mmol) vào dung dịch chứa 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on (35 mg, 0,184 mmol) trong DMF khan (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 18 giờ và sau đó được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (6 mg, 8%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 - 1,12 (m, 4 H), 1,50 (d, *J*=7,03 Hz,

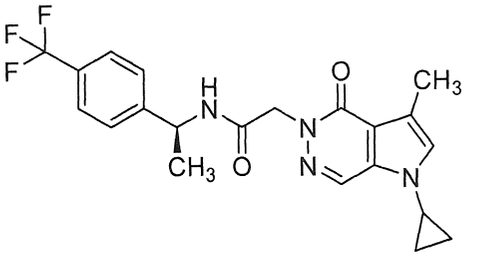
3 H), 2,05 - 2,13 (m, 1 H), 4,28 (s, 3 H), 4,88 (s, 2 H), 5,13 - 5,24 (m, 1 H), 6,26 - (m, 1 H), 7,41 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H); ESI-MS n [M+H]$^+$ 420,1.

VÍ DỤ 143: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 142, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (30 mg, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 (br d, *J*=3,01 Hz, 4 H), 1,46 (d, *J*=6,78 Hz, 3 H), 2,01 - 2,12 (m, 1 H), 4,24 (s, 3 H), 4,83 (s, 2 H), 5,07 - 5,16 (m, 1 H), 6,71 - 6,78 (m, 1 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 7,31 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 8,13 (s, 1 H); ESI-MS m/z [M+H]$^+$ 436,1.

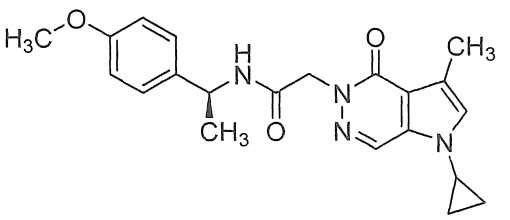
VÍ DỤ 144: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



Hỗn hợp gồm 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on (21 mg, 0,111 mmol), (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (68,8 mg, 0,222 mmol) và K_2CO_3 (46,0 mg, 0,333 mmol) trong DMF (555 µL) được khuấy trong 5 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng metanol và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (27 mg, 58%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,00 - 1,06 (m, 2 H), 1,11 - 1,17 (m, 2 H), 1,44 - 1,51 (m, 3 H), 2,45 (d, *J*=1,00 Hz, 3 H), 3,31 - 3,43 (m, 1 H), 4,77 - 4,99 (m, 2 H), 5,08 - 5,25 (m, 1 H), 6,75 - 6,86 (m, 1 H), 6,88 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H), 7,40

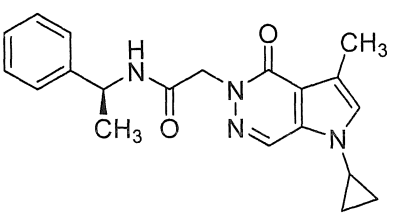
(s, 2 H), 7,53 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H), 8,21 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 419,3.

VÍ DỤ 145: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit



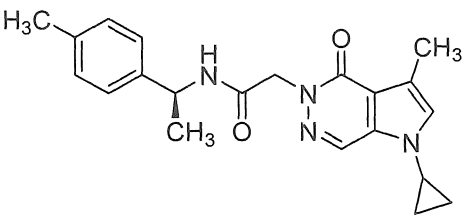
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 144, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (12,4 mg, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 - 1,09 (m, 4 H), 1,35 (d, *J*=6,90 Hz, 3 H), 2,29 (d, *J*=0,88 Hz, 3 H), 3,09 - 3,15 (m, 1 H), 3,44 - 3,60 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,61 - 4,73 (m, 2 H), 4,79 - 4,93 (m, 1 H), 6,80 - 6,93 (m, 2 H), 7,04 - 7,15 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 8,18 - 8,32 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 381,0.

VÍ DỤ 146: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-phenyletyl)axetamit



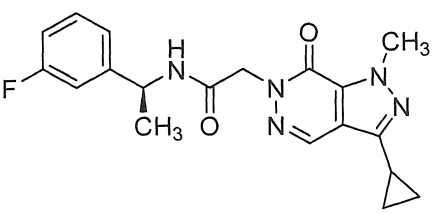
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 144, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-phenyletyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (11,3 mg, 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 - 1,01 (m, 2 H), 1,02 - 1,09 (m, 2 H), 1,35 - 1,42 (m, 3 H), 2,29 - 2,31 (m, 3 H), 3,52 - 3,62 (m, 1 H), 4,68 -4,79 (m, 2 H), 4,90 - 5,00 (m, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,35 (s, 4 H), 8,28 (s, 1 H), 8,44 - 8,51 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 351,2.

VÍ DỤ 147: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



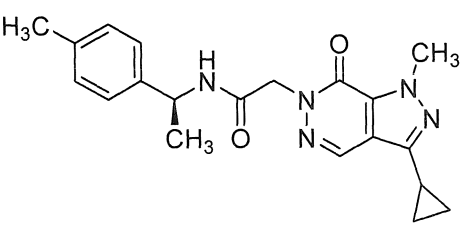
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 144, sử dụng 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (17,3 mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 - 1,10 (m, 4 H), 1,35 (d, *J*=6,90 Hz, 3 H), 2,23 - 2,35 (m, 6 H), 3,48 - 3,61 (m, 1 H), 4,64 - 4,75 (m, 2 H), 4,83 - 4,96 (m, 1 H), 7,13 (s, 3 H), 7,20 (s, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,35 - 8,43 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 365,2.

VÍ DỤ 148: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)axetamit



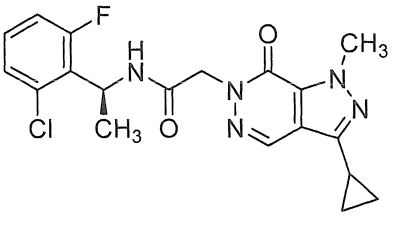
Bổ sung (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)axetamit (30,1 mg, 0,116 mmol) và K_2CO_3 (43,6 mg, 0,315 mmol) vào dung dịch chứa 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on (20 mg, 0,105 mmol) trong DMF khan (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 18 giờ và sau đó được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (11 mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,73 - 0,82 (m, 2 H), 0,83 - 0,93 (m, 2 H), 1,25 - 1,32 (m, 3 H), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 4,67 (d, *J*=1,76 Hz, 2 H), 4,81 - 4,92 (m, 1 H), 6,67 - 6,76 (m, 1 H), 6,82 - 6,86 (m, 1 H), 6,88 - 6,94 (m, 1 H), 7,04 - 7,14 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 370,3.

VÍ DỤ 149: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



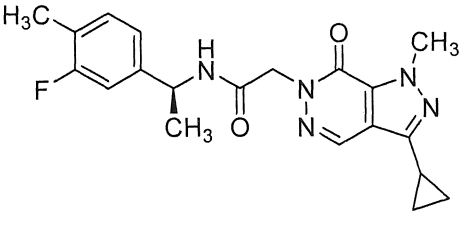
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 148, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (14 mg, 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,94 - 0,99 (m, 2 H), 1,03 - 1,09 (m, 2 H), 1,45 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,12 (tt, *J*=8,34, 5,08 Hz, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 4,21 (s, 3 H), 4,78 - 4,91 (m, 2 H), 5,01 (q, *J*=7,03 Hz, 1 H), 7,07 - 7,12 (m, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, 2 H), 8,18 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 366,3.

VÍ DỤ 150: (*S*)-*N*-(1-(2-clo-6-flophenyl)etyl)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 148, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-clo-6-flophenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 - 0,88 (m, 2 H), 0,95 - 1,00 (m, 2 H), 1,40 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,13 - 2,21 (m, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,59 - 4,66 (m, 1 H), 4,71 - 4,77 (m, 1 H), 5,31 (t, *J*=6,78 Hz, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 7,17 - 7,29 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,65 (d, *J*=7,03 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 404,3.

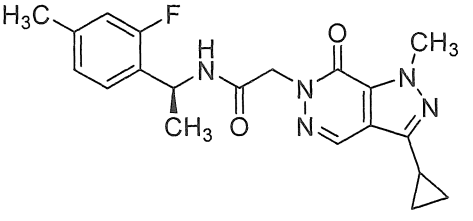
VÍ DỤ 151: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 148, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (10 mg, 15%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 - 1,13 (m, 4 H), 1,47 (d, *J*=6,78 Hz, 3 H), 2,06 - 2,13 (m, 1 H), 2,24 (d, *J*=1,76 Hz, 3 H), 4,29 (s, 3 H), 4,80 - 4,93 (m, 2 H), 5,11 (dt,

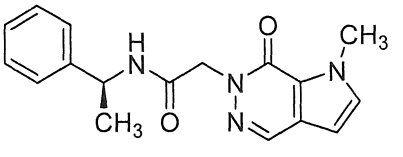
J=14,49, 7,18 Hz, 1 H), 6,12 - 6,21 (m, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 2 H), 7,12 (t, *J*=7,78 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,2.

VÍ DỤ 152: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit



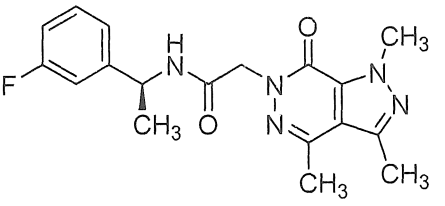
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 148, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 32%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,99 - 1,12 (m, 4 H), 1,46 - 1,51 (m, 3 H), 2,13 (br s, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 4,28 (s, 3 H), 4,81 - 4,89 (m, 2 H), 5,21 - 5,28 (m, 1 H), 6,40 (td, *J*=5,40, 2,01 Hz, 1 H), 6,81 - 6,91 (m, 2 H), 7,13 (t, *J*=7,91 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 384,2.

VÍ DỤ 153: (*S*)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-phenyletyl)axetamit



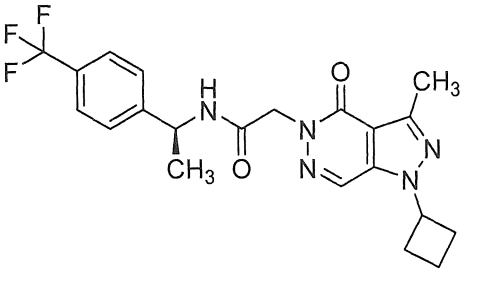
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 148, sử dụng 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-phenyletyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (36 mg, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,46 (d, *J*=6,78 Hz, 3 H), 4,15 (s, 3 H), 4,89 (d, *J*=2,01 Hz, 2 H), 5,15 (quin, *J*=7,15 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=3,01 Hz, 1 H), 6,55 (br d, *J*=7,28 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J*=2,76 Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 4 H), 8,10 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 311,2.

VÍ DỤ 154: (*S*)-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)-2-(1,3,4-trimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



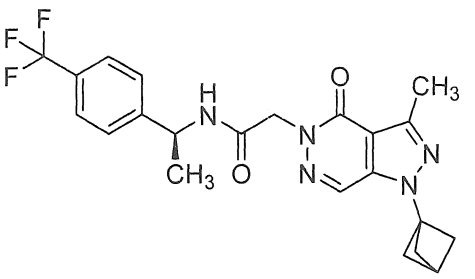
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 148, sử dụng 1,3,4-trimetyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (5 mg, 4%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,53 (d, *J*=11,29 Hz, 6 H), 4,28 (s, 3 H), 4,72 - 4,89 (m, 2 H), 5,06 - 5,17 (m, 1 H), 6,30 (br d, *J*=7,78 Hz, 1 H), 6,85 - 6,98 (m, 2 H), 7,04 (dd, *J*=7,78, 0,75 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 358,3.

VÍ DỤ 155: (*S*)-2-(1-xyclobutyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



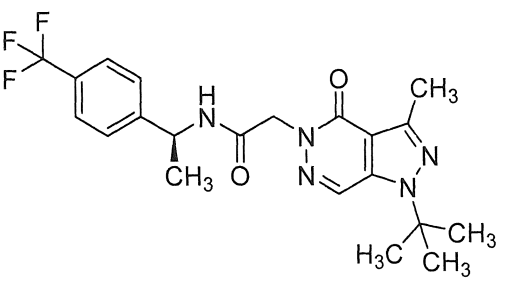
Huyền phù đặc chứa 1-xyclobutyl-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (23,12 mg, 0,099 mmol) và K_2CO_3 (26,7 mg, 0,193 mmol) trong DMF (0,8 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. Tiếp theo, (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (30 mg, 0,097 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 18 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng metanol (0,1 mL), được lọc qua bộ lọc bằng xylanh, được rửa bằng DMF (0,2 mL) và metanol (0,2 mL) và được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (14 mg, 33%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 1,74 - 1,94 (m, 2 H), 2,38 - 2,47 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 4,68 - 4,83 (m, 2 H), 4,98 (quin, *J*=7,18 Hz, 1 H), 5,23 (quin, *J*=8,22 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,63 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 434,4.

VÍ DỤ 156: (*S*)-2-(1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



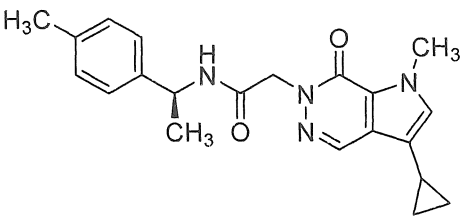
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 155, sử dụng 1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (27 mg, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (d, *J*=7,15 Hz, 3 H), 2,42 (s, 6 H), 2,49 (br s, 3 H), 2,71 (s, 1 H), 4,70 - 4,84 (m, 2 H), 4,99 (quin, *J*=7,09 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H), 8,49 (s, 1 H), 8,65 (d, *J*=7,65 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 446,3.

VÍ DỤ 157: (*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



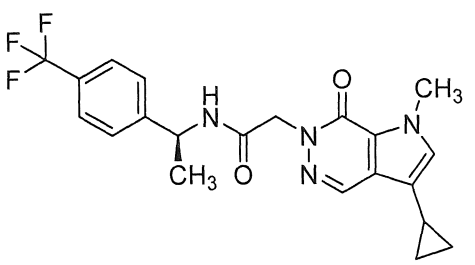
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 155, sử dụng 1-(*tert*-butyl)-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,40 (d, *J*=7,15 Hz, 3 H), 1,67 (s, 9 H), 2,49 (s, 3 H), 4,68 - 4,84 (m, 2 H), 4,98 (quin, *J*=7,03 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H), 8,64 (s, 1 H), 8,68 (d, *J*=7,65 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 436,3.

VÍ DỤ 158: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(p-tolyl)etyl)axetamit



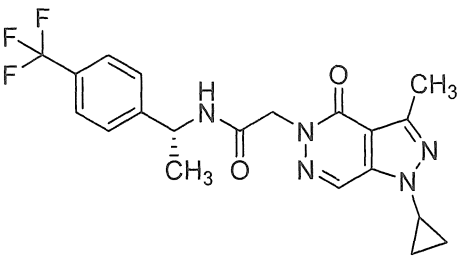
Hỗn hợp gồm 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on (15 mg, 0,079 mmol), (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit (40,6 mg, 0,159 mmol) và K_2CO_3 (21,91 mg, 0,159 mmol) trong DMF (396 µL) được khuấy trong 5 giờ ở RT. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng metanol và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn (8,6 mg, 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,54 - 0,69 (m, 2 H), 0,86 - 1,01 (m, 2 H), 1,46 (d, *J*=6,90 Hz, 3H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 4,00 - 4,09 (m, 3 H), 4,81 - 4,89 (m, 3 H), 4,96 - 5,07 (m, 1 H), 6,98 - 7,03(m, 1 H), 7,09 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 365,3.

VÍ DỤ 159: (*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



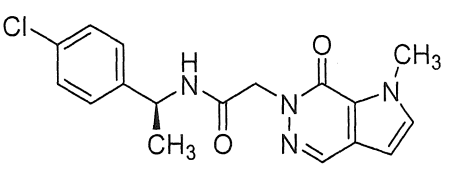
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 158, sử dụng 3-xyclopropyl-1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng dầu (18,7 mg, 56%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,51 - 0,66 (m, 2 H), 0,80 - 0,97 (m, 2 H), 1,40 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 1,87 - 2,01 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,63 - 4,83 (m, 2 H), 4,93 - 5,09 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,57 (s, 2 H), 7,68 (s, 2 H), 8,20 (s, 1 H), 8,57 - 8,65 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 419,3.

VÍ DỤ 160: (*R*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



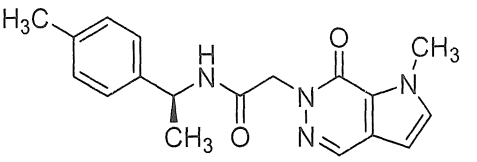
Bổ sung K_2CO_3 (1,962 g, 14,20 mmol) vào bình thót cổ đáy tròn 100 mL đã được nạp 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (1,8 g, 9,46 mmol), (*R*)-2-clo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit (2,51 g, 9,46 mmol) và DMA (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 18 giờ và sau đó nước (80 mL) được bổ sung. Kết tủa được tách bằng cách lọc, được rửa bằng nước (20 mL x 2) và được sấy khô ở áp suất giảm qua đêm ở 50°C để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng đục (3,74 g, 94%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (br d, *J*=4,95 Hz, 4 H), 1,39 (d, *J*=6,97 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,80 - 3,94 (m, 1 H), 4,06 - 4,13 (m, 1 H), 4,77 (d, *J*=3,12 Hz, 2 H), 4,91 - 5,11 (m, 1 H), 7,55 (d, *J*=7,98 Hz, 2 H), 7,69 (d, *J*=7,98 Hz, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,62 - 8,80 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 420,2.

VÍ DỤ 161: (*S*)-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



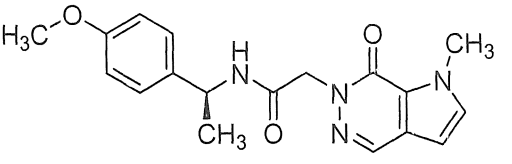
Lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy được nạp K_2CO_3 (48 mg, 0,35 mmol) và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)axetamit (39 mg, 0,14 mmol). Dung dịch chứa 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on (25 mg, 0,17 mmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung và lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp A) để tạo ra hợp chất tiêu đề (28 mg, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,45 - 1,50 (m, 3 H), 4,11 - 4,16 (m, 3 H), 4,83 - 4,92 (m, 2 H), 4,99 - 5,08 (m, 1 H), 6,46 - 6,51 (m, 1 H), 7,29 - 7,36 (m, 5 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,47 - 8,58 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 345,1.

VÍ DỤ 162: (*S*)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



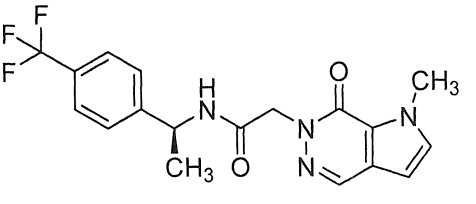
Hợp chất tiêu đề (16 mg, 35%) được điều chế giống như VÍ DỤ 161, sử dụng 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 325,1.

VÍ DỤ 163: (*S*)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



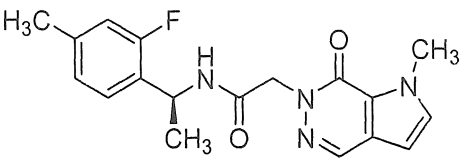
Hợp chất tiêu đề (17 mg, 36%) được điều chế giống như VÍ DỤ 161, sử dụng 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 341,1.

VÍ DỤ 164: (*S*)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



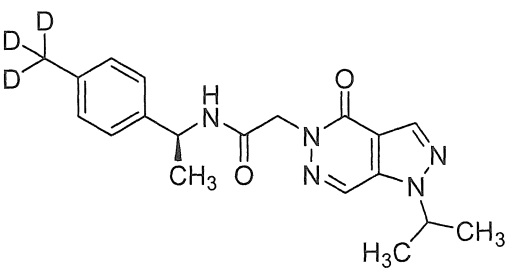
Hợp chất tiêu đề (25 mg, 48%) được điều chế giống như VÍ DỤ 161, sử dụng 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,48 - 1,54 (m, 3 H), 4,11 - 4,16 (m, 3 H), 4,85 - 4,95 (m, 2 H), 5,06 - 5,16 (m, 1 H), 6,47 - 6,52 (m, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H), 7,59 - 7,64 (m, 2 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,15 - 8,17 (m, 1 H), 8,55 - 8,69 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 379,1.

VÍ DỤ 165: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit



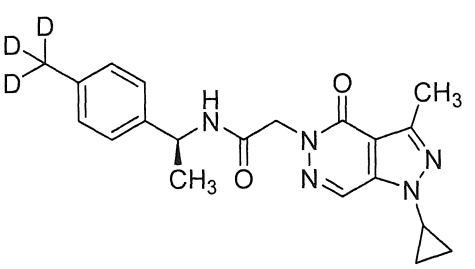
Hợp chất tiêu đề (35 mg, 73%) được điều chế giống như VÍ DỤ 161, sử dụng 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit. ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 343,1.

VÍ DỤ 166: (*S*)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit



Dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit (20 mg, 0,077 mmol) trong DMA (0,5 mL) được bổ sung vào K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol) và 1-isopropyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (15 mg, 0,085 mmol) trong lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy. Lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 26°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề (21,8 mg, 79%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 357,1.

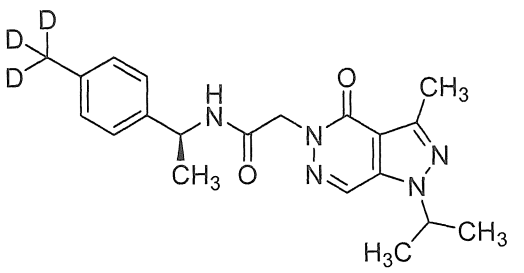
VÍ DỤ 167: (*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit



Dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit (20 mg, 0,077 mmol) trong DMA (0,5 mL) được bổ sung vào K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol) và 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (16 mg, 0,085 mmol) trong lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy. Lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 26°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch

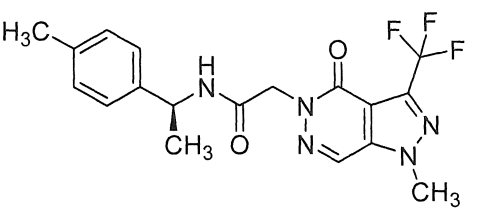
bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề (19,8 mg, 69%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05-1,20 (m, 4 H), 1,35 (d, *J*=6,90 Hz, 3H), 2,47 (s, 3 H), 3,84-3,91 (m, 1 H), 4,69-4,79 (m, 2 H), 4,88 (quin, *J*=7,34 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2 H), 7,17-7,25 (m, 2 H), 8,52 (d, *J*=8,24 Hz, 2H), 8,51 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 369,1.

VÍ DỤ 168: (*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit



Dung dịch chứa (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit (8 mg, 0,031 mmol) trong DMA (0,5 mL) được bổ sung vào K_2CO_3 (8,5 mg, 0,062 mmol) và 1-isopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (6,5 mg, 0,034 mmol) trong lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy. Hỗn hợp được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 26°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45 µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề (4,7 mg, 41%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 371,2.

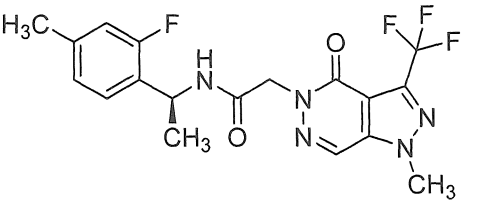
VÍ DỤ 169: (*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-3-(triflometyl)-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit



Bổ sung 1-metyl-3-(triflometyl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (22,4 mg, 0,103 mmol), (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit (25,0 mg, 0,0980 mmol), K_2CO_3 (16,0 mg, 0,117 mmol) và DMF (326 µL) vào lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy. Lọ được đậy nắp, và huyền phù đặc thu được được khuấy ở 20°C trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH/DMF, được lọc qua bộ lọc xylanh 0,45 µm Millipore® Millex-FH Phobic PTFE và được tinh sạch bằng HPLC điều chế (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (22,3 mg,

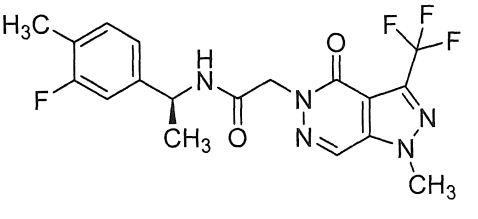
58%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,73 - 4,83 (m, 2 H), 4,89 (quin, *J*=7,15 Hz, 1 H), 7,10 - 7,15 (m, 2 H), 7,19 - 7,23 (m, 2 H), 8,52 (d, *J*=7,91 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 394,2.

VÍ DỤ 170: (*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-metyl-4-oxo-3-(triflometyl)-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



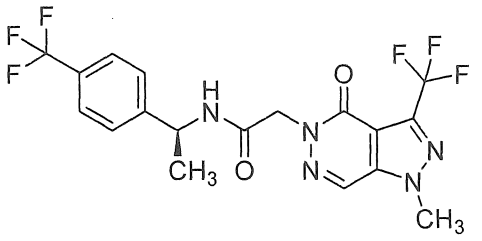
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 169, sử dụng 1-metyl-3-(triflometyl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (28,2 mg, 72%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,74 - 4,86 (m, 2 H), 5,10 (quin, *J*=7,15 Hz, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 8,62 (d, *J*=7,65 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

VÍ DỤ 171: (*S*)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-metyl-4-oxo-3-(triflometyl)-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



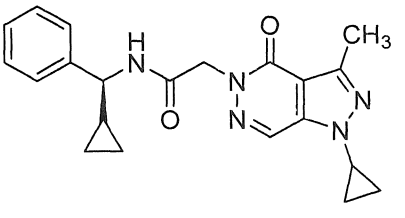
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 169, sử dụng 1-metyl-3-(triflometyl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (20,7 mg, 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (d, *J*=7,03 Hz, 3 H), 2,20 (d, *J*=1,51 Hz, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,76 - 4,84 (m, 2 H), 4,90 (quin, *J*=7,18 Hz, 1 H), 7,02 - 7,11 (m, 2 H), 7,22 (t, *J*=7,91 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 412,1.

VÍ DỤ 172: (*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-3-(triflometyl)-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit



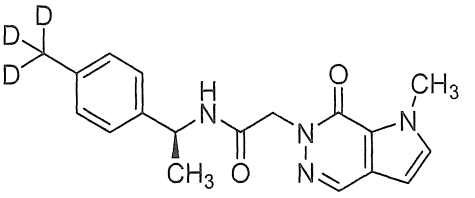
Hợp chất tiêu đề được điều chế giống như VÍ DỤ 169, sử dụng 1-metyl-3-(triflometyl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on và (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit, và thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (25,8 mg, 61%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (d, *J*=7,15 Hz, 3 H), 4,18 (s, 3 H), 4,77 - 4,87 (m, 2 H), 4,99 (quin, *J*=7,09 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H), 7,68 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,71 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 448,1.

VÍ DỤ 173: (*S*)-*N*-(xyclopropyl(phenyl)metyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit



Dung dịch chứa 1-xyclopropyl-3-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on (17 mg, 0,090 mmol) trong NMP (0,6 mL) được bổ sung vào K_2CO_3 (21 mg, 0,15 mmol) và (*S*)-2-bromo-*N*-(xyclopropyl(phenyl)metyl)axetamit (20 mg, 0,075 mmol) trong lọ 4 mL được trang bị thanh khuấy. Lọ được đậy nắp. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và sau đó được lọc qua frit 0,45µm và được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề (16,5 mg, 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,37 - 0,49 (m, 2 H), 0,59 - 0,67 (m, 2 H), 1,17 - 1,28 (m, 5 H), 2,54 - 2,59 (m, 3 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 4,32 - 4,38 (m, 1 H), 4,91 - 4,98 (m, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 2 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 8,44 - 8,48 (m, 1 H); ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 378,1.

VÍ DỤ 174: (*S*)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit



Hỗn hợp gồm (*S*)-2-bromo-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit (20 mg, 0,08 mmol), 1-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-7-on (9 mg, 0,06 mmol), kali cacbonat (21 mg, 0,15 mmol) và NMP (1 mL) được khuấy ở 40°C trong 18 giờ và sau đó được tinh sạch bằng HPLC (Phương pháp B) để tạo ra hợp chất tiêu đề (7 mg, 28%). ESI-MS m/z $[M+H]^+$ 328,1.

Bảng 5 dưới đây liệt kê các dữ liệu thử nghiệm sinh học (sự hoạt hóa GPR139 và ái lực liên kết GPR139) của một vài trong số các hợp chất được mô tả trong các ví dụ, trong đó giá trị pEC_{50} và pKi lớn hơn lần lượt chỉ sự hoạt hóa (năng lực) và ái lực liên kết cao hơn. Các hợp chất ví dụ được thể hiện trong bảng 5 được kiểm tra theo các thử nghiệm được mô tả trong phần Hoạt tính sinh học ở trên.

Bảng 5: Năng lực GPR139 (pEC_{50}) và Ái lực liên kết (pKi)

Ví dụ số	pEC_{50}	pKi	Ví dụ số	pEC_{50}	pKi	Ví dụ số	pEC_{50}	pKi
1	7,29	7,26	31	7,24	4,93	61	6,85	7,38
2	7,25	6,06	32	6,21	4,52	62	7,60	8,67
3	≤5,00	7,14	33	7,18	5,28	63	7,07	8,70
4	≤5,00	7,04	34	7,15	5,22	64	6,92	8,68
5	6,65	7,03	35	7,10	5,99	65	7,17	8,43
6	≤5,00	7,63	36	7,41	6,60	66	7,10	9,10
7	≤5,00	6,79	37	7,58	6,45	67	7,07	8,41
8	≤5,00	7,56	38	7,26	7,14	68	7,16	9,46
9	7,02	—	39	7,44	6,64	69	7,16	9,35
10	7,10	6,92	40	7,48	6,60	70	6,75	9,12
11	5,56	6,97	41	7,46	7,13	71	7,03	9,40
12	5,67	7,47	42	≤5,00	7,71	72	7,26	5,72
13	6,99	7,68	43	6,15	7,05	73	7,20	5,46
14	6,21	7,43	44	5,44	6,98	74	7,03	5,61
15	6,21	7,24	45	≤5,00	6,65	75	6,21	5,63
16	6,70	7,96	46	7,11	—	76	5,99	—
17	7,24	5,53	47	7,43	6,79	77	7,04	—
18	6,77	6,45	48	7,48	5,72	78	7,10	—
19	7,17	5,97	49	7,31	7,64	79	6,59	—
20	7,38	6,75	50	6,78	6,90	80	6,60	5,78
21	6,94	7,55	51	7,49	6,87	81	6,84	6,48
22	6,98	8,04	52	7,17	6,69	82	7,38	6,26
23	6,78	6,99	53	7,26	5,99	83	7,03	—
24	7,33	7,01	54	6,97	7,06	84	6,39	7,02
25	7,63	6,21	55	7,08	6,42	85	6,13	7,26
26	6,03	4,41	56	6,67	6,32	86	7,08	—
27	6,62	6,66	57	6,88	5,51	87	6,90	—
28	7,28	7,49	58	7,13	5,87	88	7,11	6,17
29	6,29	4,52	59	6,46	6,13	89	7,35	5,66
30	7,14	6,59	60	6,67	4,52	90	7,23	—

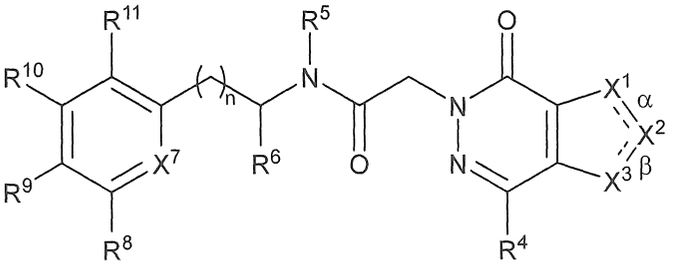
Ví dụ số	pEC_{50}	pKi	Ví dụ số	pEC_{50}	pKi	Ví dụ số	pEC_{50}	pKi
91	7,23	—	121	6,89	7,13	151	7,69	7,22
92	7,24	7,00	122	7,08	6,61	152	7,54	6,96
93	6,63	6,41	123	5,67	5,84	153	7,05	5,76
94	6,97	6,51	124	7,22	8,15	154	7,67	6,31
95	6,93	—	125	6,91	7,32	155	7,06	6,75
96	6,30	—	126	6,49	6,02	156	6,97	6,48
97	7,31	—	127	7,59	6,03	157	6,90	6,63
98	6,56	—	128	7,17	6,59	158	7,24	7,32
99	6,91	7,02	129	7,27	6,14	159	7,00	7,10
100	6,44	—	130	7,75	7,42	160	6,53	4,52
101	6,40	6,55	131	7,38	7,37	161	8,07	6,98
102	6,68	4,82	132	6,15	5,65	162	7,88	6,71
103	6,66	5,00	133	6,53	6,50	163	7,81	5,75
104	7,21	6,10	134	7,62	6,23	164	7,97	6,70
105	6,97	7,01	135	7,85	6,88	165	7,90	7,15
106	7,24	5,70	136	7,04	7,09	166	7,27	5,63
107	7,37	6,61	137	5,58	4,52	167	7,20	6,50
108	7,46	7,12	138	6,44	4,52	168	7,36	6,42
109	6,55	—	139	6,59	5,42	169	7,29	7,12
110	7,16	5,78	140	6,28	4,52	170	7,14	7,68
111	6,83	7,37	141	6,34	5,23	171	7,38	7,62
112	6,21	6,58	142	7,02	6,64	172	7,03	6,75
113	6,82	6,75	143	6,93	6,75	173	—	4,52
114	6,88	6,69	144	7,08	7,70	174	7,75	6,63
115	6,65	7,23	145	7,53	7,05			
116	7,13	6,47	146	7,29	7,46			
117	7,30	8,68	147	7,48	8,12			
118	7,16	7,63	148	7,70	6,23			
119	7,47	8,10	149	7,58	6,66			
120	6,74	7,76	150	7,32	7,11			

Như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm, các

từ số ít không xác định có thể chỉ một đối tượng hoặc nhiều đối tượng trừ khi được quy định khác trong bản mô tả. Do đó, ví dụ, việc viện dẫn đến chế phẩm chứa "hợp chất" có thể bao gồm một hợp chất hoặc hai hoặc nhiều hơn hai hợp chất. Phần mô tả ở trên được nhằm để minh họa và không làm giới hạn sáng chế. Nhiều phương án sẽ là rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi đọc phần mô tả ở trên. Do đó, phạm vi của phần bộc lộ này cần được xác định dựa vào các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm và bao gồm toàn bộ phạm vi của dạng tương đương lượng mà các điểm yêu cầu bảo hộ yêu cầu. Các phần bộc lộ của tất cả các bài báo và tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả, bao gồm các patent, đơn sáng chế và công bố, được kết hợp vào bản mô tả bằng cách viện dẫn và cho tất cả các mục đích.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức 1,



1 ,

tautome của nó, hoặc muối dược dụng của hợp chất hoặc tautome,

trong đó:

α là liên kết đơn, β là liên kết đôi, X^1 là NR^{1N}, và hoặc (i) X^2 là N và X^3 là CR^{3C} hoặc (ii) X^2 là CR^2 và X^3 được chọn từ N và CR^{3C}; hoặc

α là liên kết đôi, β là liên kết đơn, X^3 là NR^{3N} và hoặc (i) X^1 là N và X^2 là CR^2 hoặc (ii) X^1 là CR^{1C} và X^2 được chọn từ N và CR^2;

n được chọn từ 0 và 1;

mỗi R^{1C}, R^2, R^{3C} và R^4 được chọn độc lập từ:

(a) hydro; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

mỗi R^{1N} và R^{3N} được chọn độc lập từ C_{1-6} alkyl, C_{3-8} xycloalkyl và C_{6-10} aryl, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

R^5 được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, và

R^6 được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{3-8} xycloalkyl; hoặc

R^5 và R^6, cùng với nguyên tử nitơ và cacbon mà mỗi trong số chúng gắn vào tương ứng, tạo thành vòng dị vòng C_{3-6}, vòng dị vòng là vòng đơn và có một nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại;

X^7 được chọn từ N và CR^7;

R^7 được chọn từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo;

mỗi R^8 và R^9 được chọn độc lập từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo; hoặc

R^8 và R^9, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng dị vòng C_{4-5}, vòng dị vòng có một hoặc hai nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại, mỗi trong số các nguyên tử khác loại này được chọn độc lập từ N, O và S;

mỗi R^{10} và R^{11} được chọn độc lập từ:

(a) hydro, halo, xyano, hydroxy và amino; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

2. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó α là liên kết đơn, β là liên kết đôi, X^1 là NR^{1N}, và hoặc (i) X^2 là N và X^3 là CR^{3C} hoặc (ii) X^2 là CR^2 và X^3 được chọn từ N và CR^{3C}.

3. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm 2, trong đó R^{1N} được chọn từ C_{1-4} alkyl, xyclopropyl và phenyl.

4. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 đến 3, trong đó X^2 là N và X^3 là CR^{3C}.

5. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó R^{3C} được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl.

6. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó α là liên kết đôi, β là liên kết đơn, X^3 là NR^{3N} và hoặc (i) X^1 là N và X^2 là CR^2 hoặc (ii) X^1 là CR^{1C} và X^2 được chọn từ N và CR^2.

7. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm 6, trong đó R^{3N} được chọn từ

C_{1-4} alkyl và C_{3-6} xycloalkyl.

8. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6 đến 7, trong đó X^1 là CR^{1C} và X^2 được chọn từ N và CR^2.

9. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 6 đến 7, trong đó X^1 là CR^{1C} và X^2 là N.

10. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm 9, trong đó R^{1C} được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl.

11. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và từ 6 đến 8, trong đó R^2 là hydro.

12. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R^4 được chọn từ hydro, C_{1-4} alkyl và xyclopropyl.

13. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^5 là hydro.

14. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó R^6 là metyl.

15. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó n là 0.

16. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó X^7 là CR^7.

17. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm 16, trong đó R^7 được chọn từ:

(a) hydro và halo; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

18. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó R^8 được chọn từ:

(a) hydro và halo; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1

đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

19. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó R^9 được chọn từ:

(a) hydro và halo; và

(b) C_{1-6} alkyl và C_{1-6} alkoxy, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

20. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó R^{10} được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

21. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 20, trong đó R^{11} được chọn từ hydro, halo và C_{1-4} alkyl mà không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo.

22. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ các hợp chất sau:

(*S*)-2-(4-metyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)-2-(4-metyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(4-isopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-isopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-metyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-metyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(4-isopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(4-isopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(S)-N-(1-(3-flo-4-metoxyphenyl)etyl)-2-(3-isopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-5(4H)-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-isopropyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-isopropyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-4-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)-2-(1,3,4-trimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-

yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-clo-2-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,5-dimetylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,3-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,3-diflophenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxy-3-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-xyclopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-xyclopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-xyclopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(4-xyclopropyl-7-oxo-1-phenyl-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-

yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-isopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,3-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit;

N-(1-(croman-6-yl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-clo-2-metylphenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-mesityletyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,4-dimetylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-yl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-mesityletyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-

5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-isopropyl-7-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

5-(2-(2-(4-clophenyl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-3-xyclopropyl-1-metyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-4-on;

6-(2-(2-(4-clophenyl)pyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl)-1-xyclopropyl-3-metyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-7-on;

(*S*)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)-2-(1,3,4-trimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit;

N-(1-(croman-6-yl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

2-(1-xyclopropyl-3,4-dimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)axetamit;

2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-

5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(p-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)-2-(1,3,7-trimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2,6-diflophenyl)etyl)-2-(1,3-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,4-diflophenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(2,4,6-triflophenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-flo-3-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(3,5-diflophenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-N-(1-(2-clo-6-flophenyl)etyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1,7-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-metyl-4-oxo-3,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-

(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-imidazo[4,5-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometoxy)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-phenyletyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-clo-6-flophenyl)etyl)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-phenyletyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(3-flophenyl)etyl)-2-(1,3,4-trimetyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclobutyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(bixyclo[1,1,1]pentan-1-yl)-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-(*tert*-butyl)-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(p-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(3-xyclopropyl-1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*R*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-clophenyl)etyl)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(4-metoxyphenyl)etyl)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-isopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-3-(triflometyl)-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(*p*-tolyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(2-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-metyl-4-oxo-3-(triflometyl)-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-*N*-(1-(3-flo-4-metylphenyl)etyl)-2-(1-metyl-4-oxo-3-(triflometyl)-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-4-oxo-3-(triflometyl)-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)-*N*-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

(*S*)-*N*-(xyclopropyl(phenyl)metyl)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazin-5-yl)axetamit;

(*S*)-2-(1-metyl-7-oxo-1,7-dihydro-6*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyridazin-6-yl)-*N*-(1-(4-(metyl-d_3)phenyl)etyl)axetamit;

tautome của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, và muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên hoặc tautome của nó.

23. Hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm 22, được chọn từ:

(S)-2-(1-isopropyl-4-oxo-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-5-yl)-N-(1-(p-tolyl)ethyl)axetamit;

(S)-2-(1-xyclopropyl-3-metyl-4-oxo-1,4-dihydro-5H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-5-yl)-N-(1-(4-(triflometyl)phenyl)etyl)axetamit;

tautome của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, và muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên hoặc tautome của nó.

24. Dược phẩm chứa:

hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 23; và

tá dược dược dụng.

25. Hỗn hợp chứa hợp chất, tautome hoặc muối dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 23, và ít nhất một chất dược tính bổ sung.